

## **Het veranderend perspectief van de Nederlandse reumatologie**

Mijnheer de rector magnificus, geachte toehoorders,

Vijftien jaar geleden heb ik het ambt aanvaard van hoogleraar reumatologie aan de Faculteit der Geneeskunde van de Vrije Universiteit. Ik heb het als een voorrecht ervaren dat ik dit ambt gedurende vijftien jaren heb mogen uitoefenen. Het vakgebied van de reumatologie is in de afgelopen drie decennia wezenlijk veranderd en heeft wellicht de meest spectaculaire ontwikkeling doorgemaakt van alle medische disciplines.

Als rode draad door mijn afscheidsrede wil ik u aan de handen van de patiënt met chronische gewrichtsreuma (reumatoïde artritis) meenemen. Deze ziekte leidde jaren geleden veelal tot ernstige misvormingen van gewrichten en blijvende invaliditeit. Deze complicaties ontstonden in een tijd dat de behandelingsmogelijkheden beperkt waren en dat de reumatologie beschouwd werd als het lelijke eendje binnen de geneeskunde.

### **Naar een nieuw tijdsgewricht**

Dankzij de inspanningen van een aantal personen zijn diverse rapporten verschenen, waarvan de bekendste strategische verkenning uit de jaren negentig stamt, getiteld “Op weg naar een nieuw tijdsgewricht”.

Deze verkenning bevat een groot aantal aanbevelingen, waaronder één zeer belangrijke, n.l. dat aan alle acht Nederlandse faculteiten posities voor hoogleraren reumatologie dienden te worden gecreëerd met adequate staven.

De bestuurders van de Vrije Universiteit, de Faculteit der Geneeskunde en het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit hebben in dezen hun verantwoordelijkheid genomen en in gezamenlijkheid met het Jan van Breemen Instituut en het Slotervaartziekenhuis een leerstoel reumatologie gecreëerd. Indertijd heb ik aan het eind van mijn oratie, gehouden op 22 november 1996, mijn dank uitgesproken aan de bestuurders voor het in mij gestelde vertrouwen. Op zich was dit niet bedoeld als een holle frase, echter wist ik toen onvoldoende wat mij te wachten stond.

Het past mij thans mijn dank uit te spreken dat de bestuurders van Vrije Universiteit, VU medisch centrum en Reade (voorheen Jan van Breemen Instituut) hun beloftes gestand gehouden hebben en mij in samenwerking met de staven van VUmc en Reade in staat hebben gesteld om de reumatologie tot bloei te brengen.

### **De reumapatiënt twintig jaar geleden**

Reumatoïde artritis (RA) wordt gekenmerkt door ontsteking van gewrichten, waarbij de primaire plaats van ontsteking het synovium is. Deze synovitis leidt tot infiltratie naar omliggende structuren, met als gevolg kraakbeen- en botschade. Kenmerkende plaatsen van ontsteking zijn de polsen en de kleine hand- en voetgewrichten.

De behandeling van de patiënt met RA in de tachtiger jaren bestond uit rust en veelal maandenlange opname in de reumakliniek, liggend in spalken. De medicamenteuze behandeling had als doel het verminderen van ontstekingsactiviteit en deze verliep volgens een pyramide-opbouw: gestart werd met NSAID's, gevolgd door

monotherapie met zogeheten Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD's), zoals goud, sulfasalazine, methotrexaat en prednison. In de praktijk werd gedurende drie maanden een DMARD gegeven en bij falen gevolgd door een sterker DMARD. Het resultaat was dat slechts bij een beperkt aantal patiënten (5-15%) remissie van de ziekte optrad. Bij het merendeel van de patiënten bleek de ontstekingsactiviteit echter niet adequaat onderdrukt, zodat er vaak blijvende schade, verlies van functionaliteit en - dientengevolge - verlies aan arbeid was.

### **Veranderingen in diagnostiek en behandeling bij RA**

In het begin van de negentiger jaren van de vorige eeuw veranderde de behandeling radicaal. De pyramide-opbouw werd vervangen door de zogeheten omkering van de pyramide, waarbij zo vroeg mogelijk gestart werd met krachtige behandeling, om vooral "the window of opportunity" niet voorbij te laten gaan.

#### **Verandering in diagnostiek**

Mede in samenhang met deze nieuwe strategie zijn nieuwe criteria voor RA ontwikkeld, die snellere inzet van DMARD's rechtvaardigen. Een belangrijk element in deze nieuwe criteria is dat het tijds criterium, waarbij gedurende 6 weken artritis aanwezig moet zijn om de diagnose RA te kunnen stellen, vervallen is.

Een wezenlijke vooruitgang in de diagnostiek is de ontdekking van de antistoffen die gericht zijn tegen gecitrullineerde eiwitten (CCP). De anti-CCP antistoffen zijn evenals de zogenoemde reumafactor (RF) bij 70% van de RA patiënten in het serum aantoonbaar, en in hoge mate specifiek voor RA. De aanwezigheid van anti-CCP antistoffen duidt tevens op een ernstiger beloop van de ziekte en er zijn sterke aanwijzingen voor de pathogenetische betekenis bij het ontstaan van RA.

#### **Verandering in behandeling uitkomstmaten**

Het doel van de moderne behandeling is het streven naar remissie en een stilstand in radiologische progressie. Men gaat er van uit dat persistentie ontstekingen leidt tot meer botschade en dat bij het tot rust brengen van de ontsteking er geen radiologische progressie zal optreden.

Als parameter van ontsteking wordt in de kliniek een samengestelde index gehanteerd, Disease Activity Score (DAS) genoemd, waarbij een hoge waarde (groveweg hoger dan 4,5) als hoge mate van ontstekingsactiviteit aangeduid wordt. Indien onder behandeling met een DMARD een DAS van < 2,4 bereikt wordt, spreekt men van een goede response en indien een DAS waarde bereikt wordt van < 1,6 van een klinische remissie.

Een zeer grote verbetering in de behandelingsresultaten is bereikt door een strikte monitoring van het effect van de behandeling door middel van driemaandelijke DAS-scores, uiteraard gevolgd door het aanpassen van de medicatie indien de ziekteactiviteit hoger is dan het gewenste niveau van lage ziekteactiviteit, dan wel remissie.

#### **Verandering in toepassing van DMARD's inclusief corticosteroiden en komst van de biologicals**

Van de klassieke DMARD's zijn thans de meest gebruikte methotrexaat, sulfasalazine en hydroxychloroquine. Methotrexaat heeft zich de afgelopen 15 jaar ontwikkeld als de anchor-drug in de behandeling van patiënten met RA en wordt vrijwel altijd als eerste DMARD gegeven.

Sinds de ontdekking dat corticosteroïden werkzaam zijn bij RA, is er discussie over nut en risico's van deze middelen. Het huidige standpunt is dat corticosteroïden in staat zijn ziekteactiviteit te onderdrukken en radiologische progressie te remmen en derhalve waardevol zijn, met name in combinatie met andere DMARD's.

Een revolutionaire verbetering in de behandeling van patiënten met RA, en eveneens van patiënten met andere reumatische ziekten, heeft plaatsgevonden door de ontwikkeling van middelen gericht tegen cytokines die een centrale rol spelen in het ontstekingsmechanisme.

Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) is het centrale cytokine, en antilichamen gericht tegen TNF $\alpha$  vormen een wezenlijke doorbraak in de behandeling van de patiënt met RA. Deze middelen zijn, vrijwel altijd in combinatie met methotrexaat, in 60-70% zeer effectief in het remmen van de ziekteactiviteit, tevens in het remmen van radiologische progressie alsmede het behoud van functionaliteit en werk. De komst van TNF $\alpha$ -blokkers heeft een revolutie betekend in de behandeling van de patiënt met RA, het heeft de reuma als het ware onzichtbaar gemaakt, en de reumatoloog een centrale positie binnen de medische disciplines gegeven.

Naast de TNF $\alpha$  blokkers hebben inmiddels biologicals gericht tegen andere veronderstelde mechanismen, hun intrede gedaan. Het chimere monoclonale antilichaam Rituximab, bindend aan CD20 en resulterend in B-cel depletie blijkt effectief bij RA. Abatacept, dat het zogenoemde co-stimulatoire signaal blokkeert en tocilizumab, dat de IL6 receptor blokkeert, blijken eveneens effectief in de behandeling van patiënten met RA.

Naast de revolutie in de behandeling is er ook een belangrijke verandering in de kosten van medicatie opgetreden. De kosten van de klassieke DMARD's zijn laag, de kosten van biologicals zijn ongeveer 15.000 Euro per jaar.

Het nut van krachtige combinatietherapie, gegeven vroeg in het beloop van RA, is aangetoond met de zogeheten COBRA studie. De COBRA studie, verricht in vele Nederlandse centra onder leiding van Prof.dr. M. Boers en gepubliceerd in 1997, is een van de meest geciteerde studies en het heeft de Nederlandse reumatologie verder op de wereldkaart gezet. Met het COBRA-schema, waarbij tijdelijk een hoge dosis (60mg/dag) prednison gegeven werd, werd een krachtige onderdrukking van de ontstekingsactiviteit bewerkstelligd. Deze snelle onderdrukking van ontsteking resulteerde in minder radiologisch schade op langere termijn.

In de afgelopen tien jaar is een aantal Nederlandse klinische studies verricht (CAMERA, DREAM, BeSt), mede waardoor de Nederlandse reumatologie een zeer hoge plaats op de wereldrangorde verkregen heeft. Het kenmerk van deze studies is dat zij alle in de huiskamers van de Nederlandse reumatologen ontworpen zijn en verricht zijn in samenwerkingsverband van Nederlandse academische met perifere centra.

Als voorbeeld van vernieuwd inzicht mogen de resultaten van de BeSt (acronym voor BehandelStrategiën)studie dienen. Het design van de BeSt studie is in gezamenlijkheid ontworpen door vele reumatologen in West-Nederland met als academische centra LUMC en VUmc.

Deze studie bestond uit 4 armen, te weten sequentiële monotherapie, step-up combinatie therapie, methotrexaat met COBRA-schema en methotrexaat met infliximab.

Een kenmerk van de gehele studie was het tight-control karakter: bij onvoldoende effect gemeten bij driemaandelijks DAS-meting, diende aanpassing volgens het farmaco-protocol plaats te vinden.

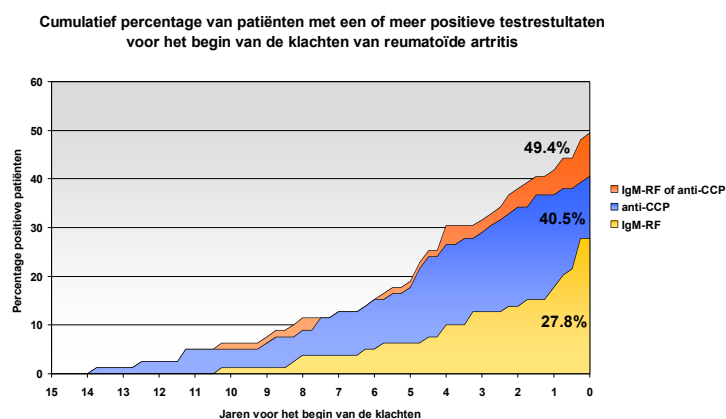
De belangrijkste resultaten van de BeSt studie zijn:

- lage DAS waarden werden in de eerste maanden sneller bereikt in de beide combinatiearmen, en na 5 jaar is de gemiddelde DAS waarde voor alle groepen laag (rond de 2)
- het is gelukt in bijna de helft van de patiënten remissie te bewerkstelligen; een hoog percentage in vergelijking met oudere studies;
- een aanhoudende remissie is bereikt bij ongeveer een kwart der patiënten, gelijkelijk verdeeld over de 4 groepen; bij een aanhoudende remissie is de DMARD behandeling gestaakt, waarna reactivatie bij ongeveer de helft van de patiënten optrad met herintroductie van het DMARD;
- de functionele en radiologische schade bleek in alle groepen beperkt, de minste schade trad op in de combinatiegroepen.

### Ontwikkelingen bij preklinische RA

Nu de vroege diagnostiek en behandeling aanzienlijk effectiever zijn dan 25 jaar geleden, is de vraag opgekomen of het ook mogelijk was voorstadia van RA op te sporen.

Dit bleek inderdaad het geval. In een Amsterdamse studie bij RA patiënten die voorheen bloeddonoren waren, bleek 28% IgM-reumafactor, 41% anti-CCP en bijna de helft één of beide auto-antilichamen in het serum te hebben, met een mediaan interval van 4,5 jaar vóór de klinische manifestaties van RA (zie Figuur).



Inmiddels zijn studies verricht - en thans gaande - teneinde na te gaan welke personen een sterk verhoogd risico lopen om binnen korte tijd RA te ontwikkelen.

Naast de aanwezigheid van anti-CCP in het serum spelen genetische factoren (zogenoemde shared epitope) en roken een belangrijke rol.

Afgezien van het inzicht dat het geeft om voorstadia van RA op te sporen, is het uiteindelijke doel tot interventie te komen. In een Amsterdamse studie is gekozen voor een placebo-gecontroleerd onderzoek met dexamethason bij personen zonder artritis met auto-antistoffen en met aanwezigheid van het shared epitope. Het resultaat van deze studie was een duidelijke, zij het tijdelijke, daling van de anti-CCP titer. Het effect op de ontwikkeling van RA was teleurstellend; gedurende een mediane follow-up duur van 2 jaar bedroeg deze zowel in de behandelgroep als in de placebo-groep rond de 20%.

Thans worden studies verricht om personen die later RA ontwikkelen, scherper te karakteriseren en vervolgens studies om andere preventiemogelijkheden na te gaan.

### **De toekomst van de Nederlandse reumatologie**

Door mij in deze afscheidsrede te beperken tot reumatoïde artritis realiseer ik mij dat ik slechts een zeer eenzijdig beeld van de reumatologie geschetst heb. De reumatologie omvat alle niet-traumatische aandoeningen van het bewegingsapparaat en op zeer veel fronten is grote vooruitgang geboekt. Met het voorbeeld van reumatoïde artritis heb ik de vooruitgang willen illustreren.

De Nederlandse reumatologie wordt naar internationale maatstaven als zeer hoogstaand beschouwd. Van de 18 EULAR centres of excellence zijn er 7 in Nederland, waarvan 4 (VUmc-Reade, AMC, UMC en LUMC) op een relatief zeer kleine oppervlakte.

Om deze positie minimaal te behouden zal onderlinge samenwerking in toenemende mate van belang zijn.

Ik realiseer mij dat ik tijdens deze afscheidsrede vooral over onderzoek gesproken heb. Onderzoek staat echter in dienst van de patiëntenzorg en dient om de patiënt van morgen beter te kunnen behandelen. Juist de patiëntenzorg is in vele opzichten vooruitgegaan; niet alleen zijn nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen, maar wordt ook de kwaliteit van de zorg doorlopend getoetst en verbeterd, en is de betrokkenheid van patiënten bij de zorg daadwerkelijk toegenomen.

Om de kwaliteit van zorg te kunnen behouden en verder te verbeteren zijn meer reumatologen nodig. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, waarvan ik de afgelopen 3 jaar voorzitter mocht zijn, heeft het NIVEL opdracht gegeven een raming te maken van het benodigde aantal toekomstige reumatologen: het aantal reumatologen zou in 2027 rond de 400 moeten bedragen om aan de verwachte zorgvraag te kunnen voldoen. Dit betekent dat er per jaar een instroom van 26 assistenten zou moeten plaatsvinden. De consequentie hiervan is dat academische en perifere opleidingsklinieken voldoende staf moeten hebben om aan deze eisen te voldoen en tevens aantrekkelijk genoeg moeten zijn voor jonge mensen om voor de reumatologie te kiezen. Terugkijkend op mijn ervaringen heb ik weinig moeite om deze jonge mensen er van te overtuigen dat reumatologie een inspirerende en aantrekkelijke discipline in de geneeskunde is.

### **Dankwoorden**

Als student ben ik in 1965 in de VU aangekomen en, als ik mijn intrede als co-assistent in 1971 in de kliniek reken als het begin van mijn loopbaan in de gezondheidszorg, heb ik 40 jaar als arts mogen werken, grofweg 20 jaar in wat thans LUMC en 20 jaar in wat nu VUmc heet.

Veel dank ben ik verschuldigd aan mijn leermeesters interne geneeskunde in het Diaconessenhuis te Hilversum, G.P. Bauer, D. Pott Hofstede en Dr. F. van Kersen en in Academisch Ziekenhuis te Leiden Prof.dr. J. de Graeff, mijn promotor Prof.dr. R. van Furth en co-promotor Dr. H. Mattie en mijn leermeester in de reumatologie Prof.dr. A. Cats.

Nog nadrukkelijker dan aan het einde van mijn oratie dank ik de voormalige bestuurders van de Vrije Universiteit, Faculteit der Geneeskunde, in het bijzonder decaan Prof.dr. T. Sminia en vice-decaan Prof. dr. E.A. van der Veen alsmede de Raad van bestuur van Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit Prof. dr. P. Ros, drs. Ch. Maats en Ir. T.J. Halma in het in mij gestelde vertrouwen. Dat vertrouwen is overgenomen door de huidige Raad van Bestuur van VUmc, Drs. E.B. Mulder, Prof.dr. T.J.F. Savelkoul, Prof.dr. W.A.B. Stalman en Drs. W.M. van Ewijk, alsmede door de huidige Raad van Bestuur van Reade, J.G.M. Buijs MHA.

Tevens gaat mijn grote dank uit naar stafleden en medewerkers van de afdelingen reumatologie VUmc en Reade. Zonder jullie hulp zou niet tot stand gekomen zijn wat aan zorg, onderzoek en onderwijs is opgebouwd in Amsterdam-West.

Ik heb gezegd.

Prof. dr. B.A.C. Dijkmans  
Amsterdam, 13 mei 2011