



Canon van de reumatologie

47 vensters
van de reumatologie

*Leo van de Putte
Monique Geurts
Annelise Linssen
Daniel Moolenburgh
Timothy Radstake*



Nederlandse Vereniging
voor Reumatologie



Canon van de reumatologie





Afbeelding op de cover: zelfportret van August Renoir, 1910.



Canon van de reumatologie

Redactie:

Leo van de Putte

Monique Geurts

Annelise Linssen

Daniel Moolenburgh

Timothy Radstake

Inhoud

Colofon	6
Voorwoord	7
01 Methotrexaat, een revolutie in de reumatologie	8
02 Meten is weten	11
03 Immuuncomplexen of autoantistoffen	13
04 Specifieke antistoffen bij reumatoïde artritis: een Nederlandse vinding	15
05 Van 'rolstoelfonds' naar onderzoeks-financier en belangenbehartiger	18
06 De slang als geneesheer: het succes van de COBRA-strategie	21
07 Grenzeloze zorg: de internationalisering van de Reumatologie	23
08 Pijnstillers: van wilg en mirte naar aspirine	25
09 Glucocorticoïden, verguisd en bejubeld	27
10 Osteoporose	29
11 Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van Spondyloartritis	31
12 Jicht. Spot of Serieuze ziekte?	33
13 Paradigmashifts	37
14 Van eminence- naar evidencebased in de reumatologie... en uiteindelijk naar optimale therapie!	40
15 Wie loopt er gevaar om reuma te krijgen?	42
16 De rol van de (orthopedisch) chirurg	45
17 Splitters en lumpers	47
18 Jan van Breemen, de eerste reumatoloog	49
19 Hans Valkenburg, vader van de reuma-epidemiologie	52
20 Ontsteking en beschadiging: een academisch en klinisch probleem	54
21 Vasculaire reumatologie	58
22 Chronische pijn in de reumatologie	61
23 Van wassen, wrijven en verzorgen naar taakherschikking in de reumazorg	63
24 Van afstand bekeken	65
25 Systemische lupus erythematodes, van oud naar nieuw	67
26 Haarvaten onder de loep	70

27 Het 'oog van Horus' van de reumatoloog	72
28 Van röntgenfoto tot PET-scan	74
29 Artrose: een vergaarbak vol kapotte gewrichten	77
30 Het goud heeft zijn glans verloren	79
31 De LE-cel leverde het bewijs dat SLE een auto-immuunziekte is	81
32 Onderweg van care naar cure	83
33 Het profiel van de reumatoloog	87
34 Verandering in het klinisch beeld van reumatoïde artritis	89
35 De niche van stamceltherapie	91
36 De stem van de patiënt	93
37 Computertechnologie en reumatologie	96
38 Primair syndroom van Sjögren	98
39 Vertrouwen in verantwoorde en kwalitatieve reumazorg	100
40 Van immobiliseren naar participeren	102
41 De reumatoloog: generalist in het medisch onderwijs	104
42 Belangrijke rol Commissie Reumaonderzoek TNO in reumatologisch Nederland	106
43 De biopsychosociale benadering van reuma	108
44 Alternatieve behandelingswijzen	111
45 Gerichte blokkade van het reumatische ontstekingsproces?	113
46 Praktische genetica voor reumatologen	116
47 De Farmaceutische industrie en de reumatologie	118
Auteurslijst	120
Bronnen	122

Colofon

Redactie:

Leo van de Putte

Monique Geurts

Annelise Linssen

Daniel Moolenburgh


Timothy Radstake

Alle rechten voorbehouden aan de uitgever. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand en/of openbaar worden gemaakt, in enige vorm op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteur verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld. Hoewel bij het verzamelen en verwerken van de gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kunnen uitgever en auteur geen enkele aansprakelijkheid voor fouten en overige onjuistheden aanvaarden. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

De uitgever heeft alles in het werk gesteld voor de afbeeldingen in deze uitgave bij de rechthebbenden toestemming voor publicatie te verkrijgen. Zij die desondanks menen aanspraak te kunnen maken op auteursrechten, kunnen zich melden bij de uitgever.

© 2014 dchg medische communicatie

www.dchg.nl

 Uitgeverij DCHG (Haarlem) heeft het Trefpunt toestemming gegeven de Canon-serie als pdf op de TMGN-website beschikbaar te stellen. Het copyright blijft in handen van DCHG: zonder toestemming van de uitgever mogen deze TMGN-scans niet elders worden aangeboden.

ISBN/EAN: 978-94-90826-35-2

Voorwoord

Voorwaarde voor elke canon is natuurlijk dat er iets te canoniseren valt. In dat opzicht hebben de samenstellers van deze *Canon van de reumatologie* het niet moeilijk gehad. Geen specialisme is in de laatste dertig jaar zo veranderd als de reumatologie. Ons inzicht in de pathogenese van reumatische ziekten is toegenomen, evenals de diagnostische mogelijkheden. Indrukwekkend is de toename van effectieve behandelingsmogelijkheden. De Nederlandse reumatologen – het mag best eens gezegd worden – hebben bij dit alles een toonaangevende rol gespeeld. Van wachtkamers vol rolstoelen tot ziekteremissie als ‘Target for Treatment’. Zelden hebben in de geschiedenis der geneeskunde zo weinigen (de reumatologen en andere wetenschappers) voor zovelen (de patiënten) in zo’n korte tijd zoveel bereikt.

Het kiezen van canonwaardige onderwerpen was in wezen een luxeprobleem. De redactieraad heeft een keuze moeten maken die hopelijk niet iedereen tevreden stelt. Dat laatste impliceert namelijk dat er nog veel meer te melden is. Dit neemt overigens niet weg dat de compilatie die voor u ligt belangrijke vorderingen in de reumatologie, en in feite in de geneeskunde in het algemeen, representeert. De reumatologie van de laatste dertig jaar is wel degelijk een rolmodel voor de moderne geneeskunde geweest. Wij wensen u veel leesplezier.

Namens de redactieraad,

Prof. dr. Leo B.A. van de Putte, reumatoloog

01

Methotrexaat, een revolutie in de reumatologie

Als men op dit ogenblik de vraag zou moeten beantwoorden wat het meest succesvolle antireumaticum van het moment is, in aanmerking nemend enerzijds effectiviteit, en anderzijds zowel korte- als langetermijntoxiciteit, zou methotrexaat hoog scoren. Methotrexaat is in de jaren tachtig van de vorige eeuw (her)ontdekt als effectief middel voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA). In de voorbije decaden hebben een aantal verfijningen in de toepassing het middel gebruiksvriendelijker gemaakt. Daarnaast is de indicatiestelling uitgebreid, zodat van een echte successtory gesproken kan worden.

Al ruim twintig jaar is methotrexaat (MTX) een van de belangrijkste medicamenten bij de behandeling van RA. De historie van het middel gaat terug tot het eind van de jaren veertig van de vorige eeuw. In 1946 werd de cruciale rol van foliumzuur in het celmetabolisme ontdekt. Datzelfde jaar kon foliumzuur ook worden gesynthetiseerd. In 1948 volgde de introductie van aminopterie (4-aminopteroyl-glutaminezuur), een foliumzuurantagonist en antimetabool. Dit medicament, een precursor van methotrexaat, werd succesvol ingezet bij de behandeling van kinderen met acute leukemie.

De eerste publicatie van aminopterie, toegepast in de reumatologie, was van Gubner in 1951. Hij behandelde



Figuur 1. Dr. Agnes Boerbooms.

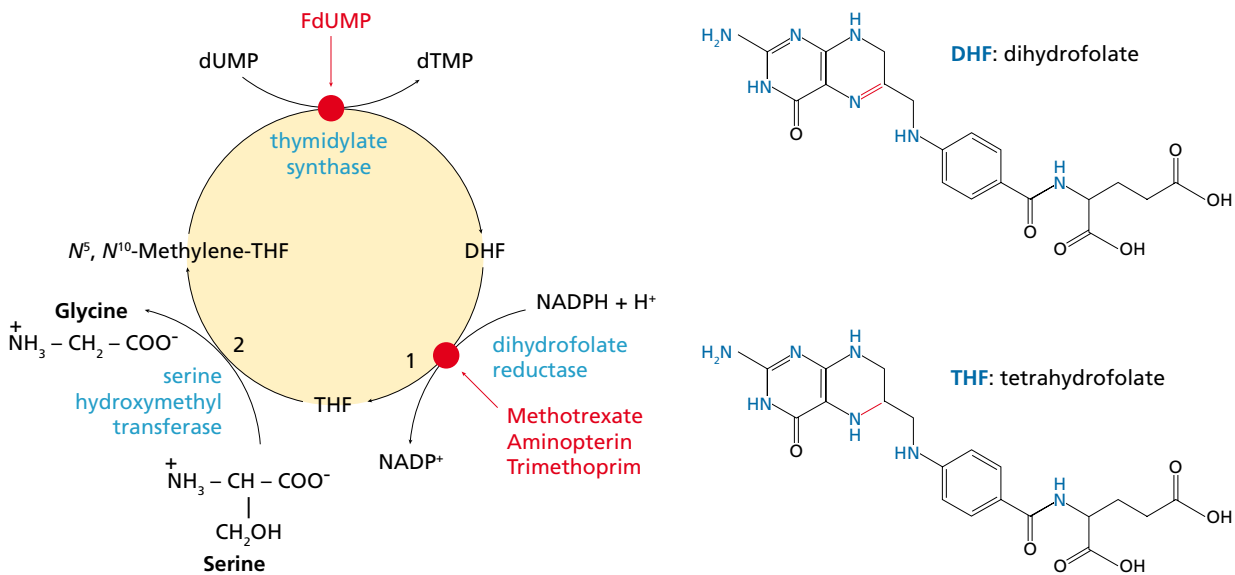
acht patiënten, van wie er zes RA hadden. Bij vijf patiënten was er een goed effect. Helaas kon het middel niet voor langere tijd worden toegediend, wat weer tot een exacerbatie van de ziekte leidde.

In 1983, ruim dertig jaar later, publiceerde Hoffmeister het eerste artikel over MTX, toegepast bij RA. In een ongecontroleerde trial van 29 patiënten, liet hij zien hoe

krachtig het klinische effect van MTX was. De jaren erna ontstond er nationaal en internationaal een hausse aan publicaties over MTX, waarvan de belangrijkste, een gecontroleerde studie van Weinblatt gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*, het medicament echt op de kaart heeft gezet. Verdere studies met zowel placebo als andere tweedelijnsantireumatica (DMARDs = *disease-modifying antirheumatic drugs*) waren dusdanig overtuigend, dat MTX vanaf de beginjaren negentig zijn plaats als medicamenteuze hoeksteen in de behandeling van RA heeft verworven. Aanvankelijk werd MTX vooral gebruikt bij patiënten met refractaire RA, maar zeker de laatste vijftien jaar geldt MTX als eerste keus medicamenteuze behandeling, ook bij patiënten met

beginnende RA. In Nederland was het dr. Agnes Boerbooms (figuur 1), die als een van de eersten de waarde van MTX onderkende.

Het werkingsmechanisme van MTX is nog steeds niet volledig ontrafeld. Het antagoneren van foliumzuurafhankelijke enzymen is een van die mechanismen (figuur 2). Dit antagonisme veroorzaakt remming van de reductie van dihydrofoliumzuur in tetrahydrofoliumzuur, een belangrijke stap bij de RNA- en DNA-synthese en de celdeling. Het immunosuppressieve effect van MTX is voor een deel gebaseerd op remming van cytokineproductie in het gewricht en vermindering van T-celfunctie via MTX-polyamines, metabolieten van MTX die lang in het gewricht



Figuur 2. Foliumzuur metabolisme en antagonisme door methotrexaat.

kunnen achterblijven. Het belangrijkste mechanisme waardoor MTX zo krachtig werkt, berust waarschijnlijk toch op zijn anti-inflammatoire werking. Sterk verhoogde, door MTX geïnduceerde release van adenosine (zowel intra- als extracellulair), veroorzaakt hoge concentraties cAMP. Dit verhoogde cAMP resulteert in een sterk anti-inflammatoir effect. Daarnaast veroorzaakt de adenosinerelease ook vermindering van lokale productie van cytokines en TNF (tumornecrosefactor) in het gewricht.

Het oude adagium in de reumatologie *go low, go slow* is allang vervangen door een veel agressievere vorm van aanpak: *go high(er), go fast*. Door RA-patiënten al in een vroege fase te behandelen met hoge(re) doses MTX, wordt progressie en (röntgen)schade van de ziekte vertraagd en deels voorkomen. Aanvankelijk werd MTX vrij laag gedoseerd: 7,5-15 mg in één dag-dosis per week. De laatste jaren wordt de maximale dosis meestal verhoogd naar 25 á 30 mg per week op geleide van tolerantie van MTX en onder controle van bloedbeeld, lever en nierfunctie. Ter preventie van MTX-toxiciteit (vooral reductie van mondulcera en hepatotoxiciteit) behoort toevoeging van foliumzuur (minimaal 5 mg per week) tot de standaardbehandeling.

MTX is op dit moment de hoeksteen bij verschillende combinatiebehandelingen (met name met TNF-blokkers) en zonder meer de gouden standaard, waarmee andere nieuwere DMARDs worden vergeleken.

Interessant is de nog steeds voortschrijdende verbreding van het indicatiegebied van MTX, zowel binnen de reumatologie (spondylartropathieën, sommige reumatische auto-immuunziekten) als daarbuiten (M. Crohn, psoriasis enzovoort).

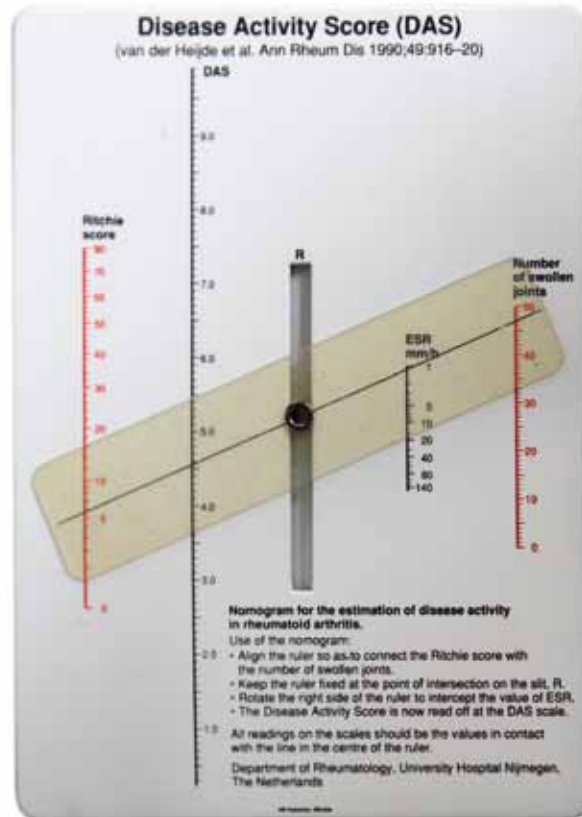
Ten slotte lijkt het erop dat de *drug survival* van TNF-blokkers beter is indien gecombineerd met MTX. Mogelijk speelt het onderdrukken van immuunreacties tegen deze middelen (die immers lichaamsvreemde eiwitten/peptiden zijn) daarbij een rol.

Concluderend blijkt anno 2014 de rol van MTX in de reumatologie nog steeds toe te nemen. Het houdt zijn status als revolutionair middel en blijft de belangrijkste hoeksteen in de medicamenteuze behandeling van RA en waarschijnlijk een groeiend aantal andere reumatische ziekten.

Meten is weten

Gedurende de laatste twee decennia zijn er twee pijlers te onderkennen die een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de vooruitgang van de behandeling van inflammatoire reumatische ziekten. Ten eerste de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen (zoals biologicals) en nieuwe behandelstrategieën (zoals meteen na het stellen van de diagnose starten met methotrexaat in hoge dosering). Ten tweede de ontwikkeling van meetinstrumenten die het mogelijk hebben gemaakt om de vooruitgang ook in maat en getal uit te drukken. Deze laatste ontwikkeling is minstens zo belangrijk geweest. Binnen de reumatologie is dit veel verder ontwikkeld dan in veel andere medische disciplines. Bij deze ontwikkeling hebben Nederlandse reumatologen een vooraanstaande rol gespeeld binnen internationale organisaties die de voortgang op dit gebied hebben bevorderd. Om te beginnen is OMERACT, een acroniem voor Outcome MEasures in Rheumatology Clinical Trials, voor het ontwikkelen en valideren van uitkomstmaten binnen de reumatologie, sinds 1992 een belangrijke speler. Als eerste product werd het begrip *core set* geïntroduceerd: een set van gevalideerde maten die in ieder onderzoek meegenomen moeten worden. Hierdoor ontstaat de mogelijkheid om onderzoeken met elkaar te vergelijken en wordt voorkomen dat alleen positieve uitkomsten gerapporteerd worden. De eerste core set voor reumatoïde artritis (RA) is wijd geïmplementeerd. Daarnaast worden tegenwoordig

ook de ACR-responscriteria in vrijwel ieder onderzoek gebruikt. Dit is een procentuele verbetering (20, 50, of 70%) in een aantal uitkomstmaten (onder andere het aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten). Juist het consistent verbeteren in een aantal dimensies geeft een dergelijke responsmaat veel statistische kracht. Dit



is ook de kracht van gecombineerde ziekteactiviteitsmaten, zoals de Nederlandse uitvinding DAS (*disease activity score*). Na een aanvankelijk aarzelende start is deze maat (of een van de varianten of afgeleiden) in brede zin geaccepteerd zowel als uitkomstmaat in geneesmiddelen- en observationeel onderzoek, als ook in de klinische praktijk. In 1983 schreef Verna Wright: 'Clinicians may all too easily spend years writing "doing well" in the notes of a patient who has become progressively crippled before their eyes...' [Artsen schrijven al te gemakkelijk jarenlang in de status van de patiënt 'gaat goed', terwijl de patiënt voor hun ogen toenevend geïnvaleideerd raakt]. Dit citaat kwam uit een tijd dat er in de dagelijkse praktijk geen metingen werden uitgevoerd en zowel patiënt als arts onvoldoende in de gaten hadden hoe het in werkelijkheid met de ziekte stond, bijvoorbeeld door gewenning aan de ziekte of door het niet oppikken van kleine veranderingen. Anno 2013 worden deze metingen in de dagelijkse praktijk wel verricht, zodat een goede inschatting gemaakt kan worden of patiënten al dan niet in remissie zijn en de behandeling overeenkomstig aangepast dient te worden. Dit alles om het *treat-to-target*-principe toe te passen, waarbij de target dan remissie of lage ziekteactiviteit is.

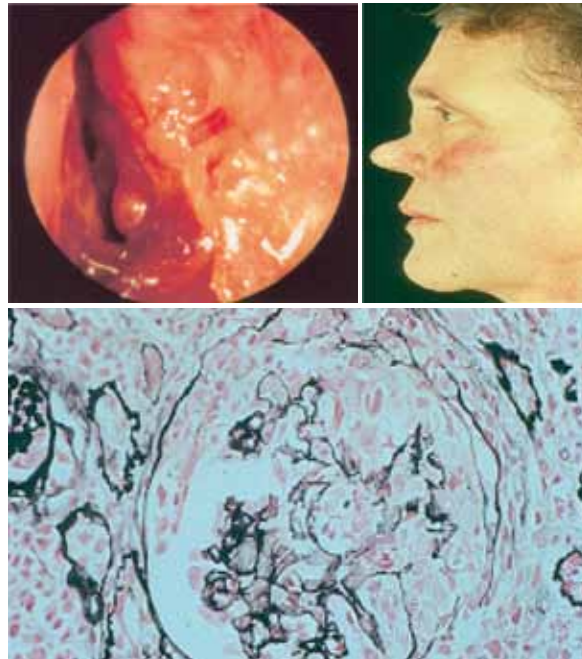
In analogie van OMERACT is ASAS (the *Assessments in SpondyloArthritis international Society*) actief geweest

in het opstellen van een core set en het ontwikkelen/valideren van nieuwe uitkomstmaten. Met het voorbeeld van grote broer OMERACT kon deze ontwikkeling binnen Spondyloarthritis (SpA) veel sneller gaan. Recent is de ASDAS (*ankylosing spondylitis disease activity score*) ontwikkeld en gevalideerd en deze maat had zelfs al de eerste toepassingen in onderzoek voordat deze volledig gepubliceerd was. Een groot verschil met de acceptatie en implementatie van de DAS: de reumatologische wereld was klaar om ook het meten in een ander ziektebeeld dan RA toe te passen. Zowel binnen RA als SpA waren de uitkomstmaten op tijd 'klaar' om de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen te testen. Dit heeft zeker bijgedragen tot de snelle vaststelling van de effectiviteit en registratie van nieuwe geneesmiddelen. Het meten van ziekteactiviteit, maar ook schade (bijvoorbeeld op röntgenfoto's) geeft de patiënt en de arts veel meer inzicht in de toestand van de ziekte en de te kiezen behandeling. Maar bovendien heeft het waarde om aan niet direct betrokkenen aan te kunnen geven wat de ziektelast is, wat de effectiviteit van (soms dure) geneesmiddelen is en ook wat de ziekte de maatschappij 'kost'. Dit laatste zowel letterlijk, als ook in de vorm van verlies van arbeidspotentieel en kwaliteit van leven. Voor alle genoemde aspecten geldt 'meten is weten' en dit heeft de reumatologie de mogelijkheid gegeven om doen en laten te (laten) toetsen en daarmee is het vak definitief op de kaart gezet.

Immuuncomplexen of autoantistoffen

De geschiedenis van ANCA en vasculitis

In de jaren zeventig van de vorige eeuw, de tijd waarin de immunologie in opkomst was, waren immuuncomplexen een hot topic. Deze complexen werden beschouwd als de belangrijkste oorzaak van ontsteking bij ziekten, zoals systemische lupus erythematoses (SLE), reumatoïde artritis (RA), en tal van andere aandoeningen. Bij deze ziekten worden vaak antistoffen tegen eigen lichaamsbestanddelen aangetroffen die in de vorm van complexen met hun doelwitantigenen vanuit het bloed in tal van organen kunnen neerslaan en zo ziekteverschijnselen (vasculitis) veroorzaken. Systemische vasculitiden, zoals de ziekte van Wegener (toen nog zo genoemd), waren in die tijd ernstige, grotendeels onbegrepen ziekten waarbij geen autoantistoffen konden worden aangetoond en geen immuuncomplexen in de zieke organen, zoals nieren en luchtwegen, konden worden aangetroffen. De ziekten werden gekenmerkt door ontsteking van kleine bloedvaten, vooral in nieren en longen, maar ook in andere organen, al of niet samen met granulomateuze ontsteking, met name in de luchtwegen (figuur 1). Fokko van der Woude, destijds internist in opleiding tot nefroloog in het toenmalige Academisch Ziekenhuis Groningen, ging op zoek naar immuuncomplexen in het bloed van patiënten met de ziekte van Wegener. Hij gebruikte hiervoor een test waarbij de vermoede immuuncomplexen in het serum



Figuur 1. GPA: granulomateuze ontsteking in de neus (links) leidend tot destructie van het kraakbeen met vorming van een zadelneus (rechts), tezamen met ontsteking van kleine bloedvatjes in de nier (onder).

van patiënten werden samengebracht met neutrofiële granulocyten die deze immuuncomplexen dan opnemen. Hierna konden de opgenomen complexen in de granulocyten worden aangetoond. Bij patiënten met de ziekte van Wegener (thans GPA, granulomatosis met



Figuur 2. Boven/midden: Fokko van der Woude bij de verdediging van zijn proefschrift in 1985 getiteld: 'Complexes or No Complexes?' Onder: Allan Wiik.

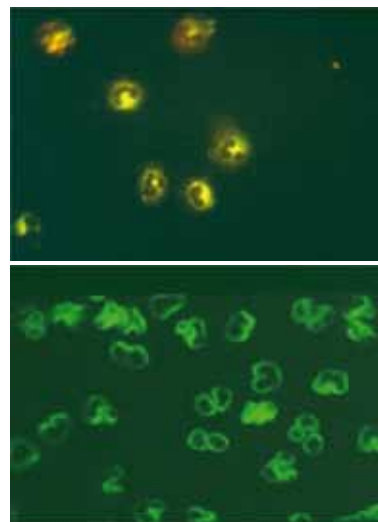
polyangiitis genoemd vanwege het oorlogsverleden van dr. Wegener) werden echter geen echte immuuncomplexen, maar wel afwijkende eiwitpatronen in de granulocyten waargenomen. Deze patronen, zo toonde Fokko samen met de Deense reumatoloog Allan Wiik in 1985 aan, bleken te berusten op (auto)antistoffen in het bloed van patiënten met GPA, gericht tegen bestanddelen van granulocyten (figuur 2). Ze werden ANCA, antineutrofielencytoplasma-antistoffen, genoemd.

Nader onderzoek liet zien dat deze ANCA bij de ziekte GPA vooral gericht zijn tegen het enzym proteïnase 3 (PR3) en bij de verwante aandoening microscopische polyangiitis (MPA) vooral tegen het enzym myeloperoxidase (MPO). Bij GPA komt, met name in de luchtwegen, een granulomateuze ontsteking voor (naast ontsteking van kleinere bloedvatjes), terwijl bij MPA deze granulomateuze ontsteking ontbreekt. Deze ANCA, respectievelijk PR3-ANCA en MPO-ANCA (figuur 3), bleken een uiterst belangrijke aanwinst voor de diagnostiek van deze vasculitiden. Dit is met name van belang omdat de initiële klinische presentatie niet altijd eenduidig is en vroegtijdige behandeling blijvende orgaanschade kan vóórkomen.

De vraag was of deze ANCA rechtstreeks de ziekteverschijnselen veroorzaakten. Onderzoeken in het laboratorium met menselijke antistoffen en cellen en onderzoeken in proefdieren lieten zien dat MPO-ANCA inderdaad verantwoordelijk zijn voor de ontsteking van kleine bloedvatjes zoals deze onder andere in de nieren optreedt. De granulomateuze ontsteking, kenmerkend voor GPA, wordt hiermee niet direct verklaard. Hierbij lijken T-lymfocyten tevens een belangrijke rol te spelen.

Tot op heden worden deze ernstige ziekten behandeld met prednison in combinatie met celdodende middelen. Een dergelijke behandeling gaat met veel bijwerkingen gepaard. De ontdekking dat autoantistoffen een essentiële rol spelen in het ziekteproces leidde ertoe dat een nieuwe behandeling werd uitgetest waarbij alleen B-lymfocyten, de producenten van antistoffen, worden geëlimineerd door toediening van tegen B-cellen gerichte antistoffen. Deze behandeling blijkt minstens even goed te werken als de klassieke behandeling met celdodende middelen.

Samenvattend heeft serendipiteit geleid tot de ontdekking van ANCA als een zeer belangrijk diagnosticum bij vasculitis. Inzicht in de rol van ANCA bij het ontstaan van de ziekteverschijnselen heeft een veel gerichtere behandeling mogelijk gemaakt.



Figuur 3. Zogenaamde cytoplasmatische ANCA (c-ANCA) met antistoffen tegen proteïnase 3 zoals voorkomend bij GPA (boven) en perinucleaire ANCA (p-ANCA) met antistoffen tegen myeloperoxidase karakteristiek voor MPA (onder).

Specifieke antistoffen bij reumatoïde artritis: een Nederlandse vinding

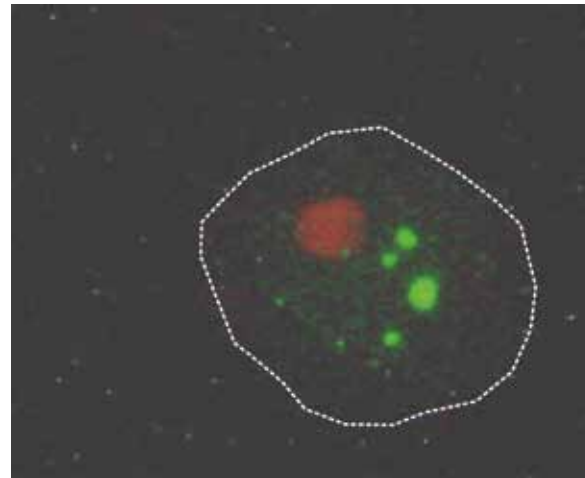
Auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis (RA), worden gekenmerkt door het voorkomen van specifieke autoantistoffen in het bloed van de patiënt.

Vanaf het midden van de vorige eeuw werd de zogenaamde reumafactor (RF) gemeten als het belangrijkste serologische criterium voor RA, ondanks het feit dat RF ook voorkomt bij andere ontstekingsziekten en dus niet specifiek is voor RA.

In 1964 publiceerden de Nederlandse artsen Nienhuis en Mandema over een nieuwe, meer specifieke reuma-antistof die ze APF noemden. Deze antiperinucleaire factor kon worden aangetoond door het aankleuren van een onbekend antigeen (de perinucleaire factor) in menselijke slijmvliescellen van de wang (zie figuur 1). Bert Feltkamp, hoogleraar Klinische Immunologie in Amsterdam, en Agnes Boerbooms, reumatoloog in Nijmegen, hebben het gebruik van APF jarenlang bepleit, maar de diagnostische test werd door allerlei technische problemen nooit populair.

Wat wel bleef intrigeren was het antigeen in de slijmvliescellen dat specifiek herkend werd door de RA-autoantistoffen. Het antigeen bleek een component te zijn van zogeheten keratohyalinekorrels in het cytoplasma van deze cellen. In 1985 werd voor het eerst gesuggerd, dat het eiwit filaggrine en zijn precursor, profilag-

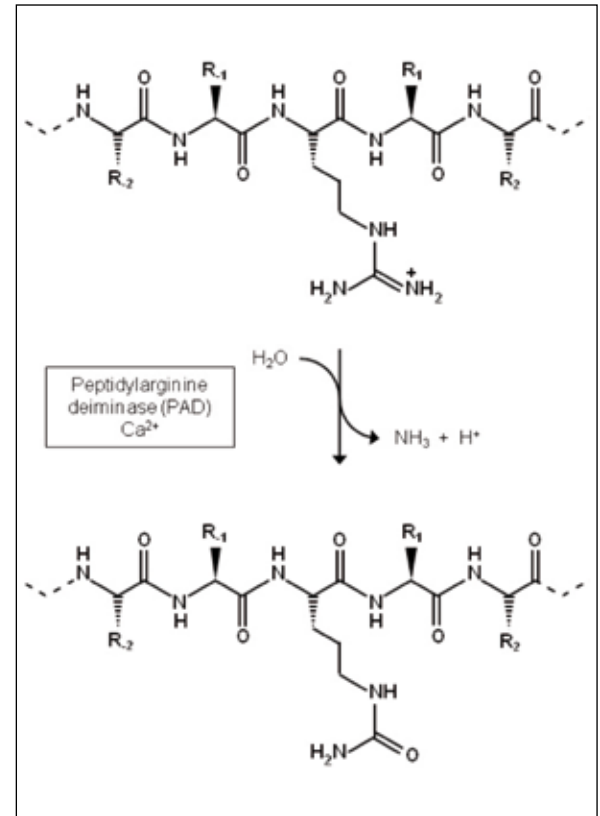
grine, belangrijke bestanddelen zijn van deze korrels. René Hoet, promovendus in de groep van Walther van Venrooij (Radboud Universiteit Nijmegen), bevestigde in 1991 dat de perinucleaire factor en beide eiwitten in deze korrels colocaliseren. Hij slaagde erin gekweekte wangslimvliescellen aan te zetten tot differentiatie, waardoor deze profilaggrine gingen maken. Het profilaggrine reageerde echter *niet* met RA-antistoffen.



*Figuur 1. Typisch immunofluorescentiepatroon van een wangslimvliescel gekleurd met APF-positief RA-serum. De stippellijn geeft de contouren van de cel aan. De kern is rood gekleurd met ethidiumbromide. De keratohyalinekorrels zijn groen gekleurd door de antistoffen van de patiënt. Figuur is eerder gepubliceerd in *Nature Reviews of Rheumatology* 2011 en met toestemming gereproduceerd.*

Vier jaar later bewees de groep van Guy Serre (Toulouse) dat filaggrine, dat ontstaat uit profilaggrine in de opperlaag van de huid, identiek is aan de perinucleaire factor en specifiek reageert met RA-antistoffen. De Nijmeegse groep, die geconstateerd had dat profilaggrine niet reageerde met RA-antistoffen, realiseerde zich toen dat een modificatie van filaggrine, die optreedt tijdens de omzetting van profilaggrine naar filaggrine, cruciaal moest zijn voor de herkenning door de RA-autoantistoffen. Dus niet het eiwit filaggrine was het gezochte antigeen, maar de nog onbekende chemische modificatie!

De meest prominente modificatie van filaggrine is 'citrullinering', een enzymatische omzetting van het aminozuur arginine in citrulline (zie figuur 2). Van Venrooij's groep toonde aan dat gecitrullineerde peptiden allemaal specifiek reageren met RA-antistoffen, en dat deze reactie volledig afhankelijk was van de aanwezigheid van citrulline. De ontdekking dat het aminozuur citrulline in een eiwitcontext het gezochte antigeen was, werd gepubliceerd in 1998. De Nijmeegse groep ontwikkelde vervolgens op basis van deze kennis een specifieke serologische test voor RA, waarbij gebruikgemaakt werd van cyclische, gecitrullineerde peptiden. Deze CCP-test heeft zich sindsdien ontwikkeld tot de gouden standaard in serologische RA-diagnostiek. In 2010 werden de anti-CCP-antistoffen opgenomen in de nieuwe ACR-/EULAR-criteria voor RA.



Figuur 2. Citrullinering is de omzetting van peptidyl-arginine in peptidyl-citrulline. Deze reactie wordt gekatalyseerd door Ca^{2+} -afhankelijke PAD (peptidylarginine de-iminase) -enzymen en treedt voornamelijk op in stervende cellen. Door de citrullinering van bepaalde eiwitten (bijvoorbeeld vimentine) verandert de morfologie van cellen, waardoor ze herkend en opgeruimd kunnen worden door macrofagen. Gecitrullineerde eiwitten komen normaliter dus niet in contact met het immuunsysteem. Wanneer er veel cellen tegelijk sterven, bijvoorbeeld tijdens een ontsteking, kunnen de macrofagen het aantal stervende cellen niet aan. Het gevolg is dat gecitrullineerde eiwitten uit deze cellen weglekken en een immunreactie kunnen initiëren. Deze immunreactie is afhankelijk van HLA-genen die juist veel bij RA-patiënten voorkomen. Figuur is eerder gepubliceerd in Nature Reviews of Rheumatology 2011 en met toestemming gereproduceerd.

De ontdekking van het RA-specifieke antigeen had grote gevolgen voor de RA-diagnostiek en voor het inzicht in de pathofysiologie van RA.

1. Er is eindelijk een specifieke test voor RA. De CCP-test (tweede generatie CCP2) heeft een specificiteit van > 95% en is zeer gevoelig (> 70%).
2. Een positieve CCP-test voorspelt de ontwikkeling van RA, meestal jaren voordat het klinisch kan worden bevestigd.
3. Een positieve test duidt op de ontwikkeling van erosieve RA. Vroege behandeling van anti-CCP-positieve patiënten blijkt zeer effectief te zijn. Bij anti-CCP-negatieve patiënten heeft het ziektebeloop meestal een milder karakter. Directe behandeling is daardoor minder urgent.
4. Specifieke, RA-geassocieerde HLA-genen zijn verantwoordelijk voor de productie van anti-CCP-antistoffen. Deze anti-CCP-antistoffen kunnen met gecitrullineerde antigenen immuuncomplexen vormen die de ontsteking stimuleren. De continue productie van zulke immuuncomplexen kan uiteindelijk leiden tot de chronische ontsteking, die karakteristiek is voor RA.

Het feit dat blootstelling aan een gemodificeerde vorm van een 'eigen' eiwit het immuunsysteem kan doen ontsporen, heeft ons nieuw inzicht gegeven in het ontstaan van auto-immuniteit en nieuwe ideeën geïnitieerd over de therapie van deze veel voorkomende groep ziekten.

Van 'rolstoelfonds' naar onderzoeksfinancier en belangenbehartiger

Geschiedenis van het Reumafonds

De grondlegger van het Reumafonds is dr. Jan van Breemen, een gedreven huisarts uit Amsterdam. In zijn Instituut voor Fysische Therapie, dat hij in 1905 vestigde aan de Keizersgracht, werd de toeloop van 'rheumatieklidders' met de jaren steeds groter. Hoewel met

enige tegenzin – hij vond dat er weinig eer was te behalen aan reuma – begon Van Breemen zich te verdiepen in de materie.

Door studiereizen en zijn lidmaatschap van het internationale genootschap voor fysieke therapie drong



Bij de oprichting van de NVRB waren verschillende politieke kopstukken betrokken, waaronder Willem Drees.

het steeds meer tot hem door dat reuma in Nederland werd veronachtzaamd. In 1926 richtte hij de Nederlandsche Vereeniging tot Rheumatiekbestrijding (NVRB) op. Omdat de reumazorg in Nederland nauwelijks bestond, richtte de NVRB zich sterk op hulp aan patiënten. In 1928 begon de Vereeniging in Van Breemens instituut een consultatiebureau voor reumatische ziekten. Zes jaar later opende de Leidse universiteitskliniek de eerste reumatologieafdeling in Nederland, mede dankzij de steun van de NVRB.

Toch waren het druppels op een gloeiende plaat. De NVRB wilde de overheid bewegen om te komen tot een landelijke reumabestrijding. In 1936 kwamen de eerste gegevens beschikbaar over de maatschappelijke kosten van reuma. Die waren hoger dan die van bijvoorbeeld tuberculose en ze zouden moeten nopen tot actie. In maart 1940 bood de NVRB aan de regering een adviesrapport over de reumabestrijding aan. De Tweede Wereldoorlog verhinderde dat er daadwerkelijk een begin kon worden gemaakt met landelijke reumazorg.

Na de oorlog kwam er vaart achter de uitbreiding van de reumazorg, maar de vraag naar zorg oversteeg nog steeds het aanbod. Om meer voor patiënten te kunnen betekenen, veranderde de NVRB in 1950 van een voornamelijk Amsterdamse instelling in een landelijke vereniging van organisaties die actief waren in de gezondheidszorg, zoals kruisverenigingen en (reuma)klinieken. Koningin Juliana werd in 1951, bij het 25-jarig bestaan, beschermvrouwe van de 'nieuwe' NVRB.



De Mobiele Physische Dienst verleende reumatologische zorg aan huis.

Om de activiteiten voor patiënten te kunnen financieren, richtte de NVRB in 1954 de Stichting het Nationaal Rheumafonds op. Vanaf 1956 behandelde de Mobiele Physische Dienst van de NVRB mensen aan huis. Er werden hulpmiddelen zoals rolstoelen verstrekt en vakanties voor patiënten georganiseerd. In 1978 opende prinses Beatrix, de latere beschermvrouwe, het aangepaste vakantieoord Groot Stokkert in Wapenveld.

De reguliere reumazorg in Nederland breidde zich in de jaren zestig en zeventig verder uit en de noodzaak van het organiseren van individuele hulp aan patiënten werd navenant kleiner. De in 1979 ontstane Reumapatiëntenbond, koepel van reumapatiëntenverenigingen, nam mede de rol op zich van belangenbehartiger van patiënten in de zich uitbreidende zorg.

Het Reumafonds begon zich meer en meer te richten op het financieren van wetenschappelijk onderzoek. Er kwamen jaarlijkse oproepen voor het indienen van onderzoeksprojecten en aan het begin van de jaren tachtig deden de enige vier Nederlandse hoogleraren reumatologie met succes een beroep op langlopende steun voor hun onderzoeksgroepen.

In de jaren tachtig en negentig werden op initiatief van het Reumafonds aan alle medische faculteiten in Nederland hoogleraren Reumatologie benoemd, die ook allen konden rekenen op langlopende steun. De steun breidde zich later uit naar aan reumatologie verwante vakgebieden als orthopedie, immunologie en kindergeneeskunde.

De vereniging en de stichting smolten in 1999 samen tot het Nationaal Reumafonds. Met de verkoop van vakantieoord Groot Stokkert in 2006 kwam er een definitief einde aan de individuele voorzieningen voor patiënten. Het jubileumjaar 2011, waarin het Reumafonds 85 jaar werd, luidde een nieuwe levensfase in. Door de opheffing van de Reumapatiëntenbond in 2012 breidde het Reumafonds 'nieuwe stijl' zijn taken uit met belangenbehartiging en de ondersteuning van een honderdtal patiëntenverenigingen.

Het Reumafonds is met zijn trouwe 160.000 donateurs, 63.000 vrijwilligers en een achterban van 30.000 leden van patiëntenverenigingen de enige onafhankelijke



Het Reumafonds 'nieuwe stijl' richt zich op de patiënt, zoals de campagne 'Wij zien jou' in 2013.

organisatie voor mensen met een reumatische aandoening. Het Reumafonds blijft de grootste financier van onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek en ontvangt hiervoor geen overheidssubsidie. Focus op translationeel onderzoek en internationale samenwerking moet zorgen voor een maximaal resultaat voor patiënten, om wie het uiteindelijk allemaal draait.

De slang als geneesheer: het succes van de COBRA-strategie

Voor veel reumatologen begint het nieuwe tijdperk van de behandeling van reumatoïde artritis (RA) met de uitvinding van de biologicals, met name de TNF-antagonisten. Daarbij doen ze ander belangrijk werk ernstig tekort. Er is veel voor te zeggen dat begin te leggen bij de herontdekking van sulfasalazine en methotrexaat als antireumatica. Vanwege mijn persoonlijke betrokkenheid wil ik nog wel een aantal andere mogelijkheden opperen: het standaardiseren van uitkomstmaten in OMERACT-verband, hetgeen de uitvoer en vergelijkbaarheid van klinische trials binnen de reumatologie enorm heeft vergemakkelijkt; de terugkeer van de glucocorticoiden; en het 'omkeren van de piramidestrategie'. In het kader van dit stukje beperk ik me tot de laatste twee.

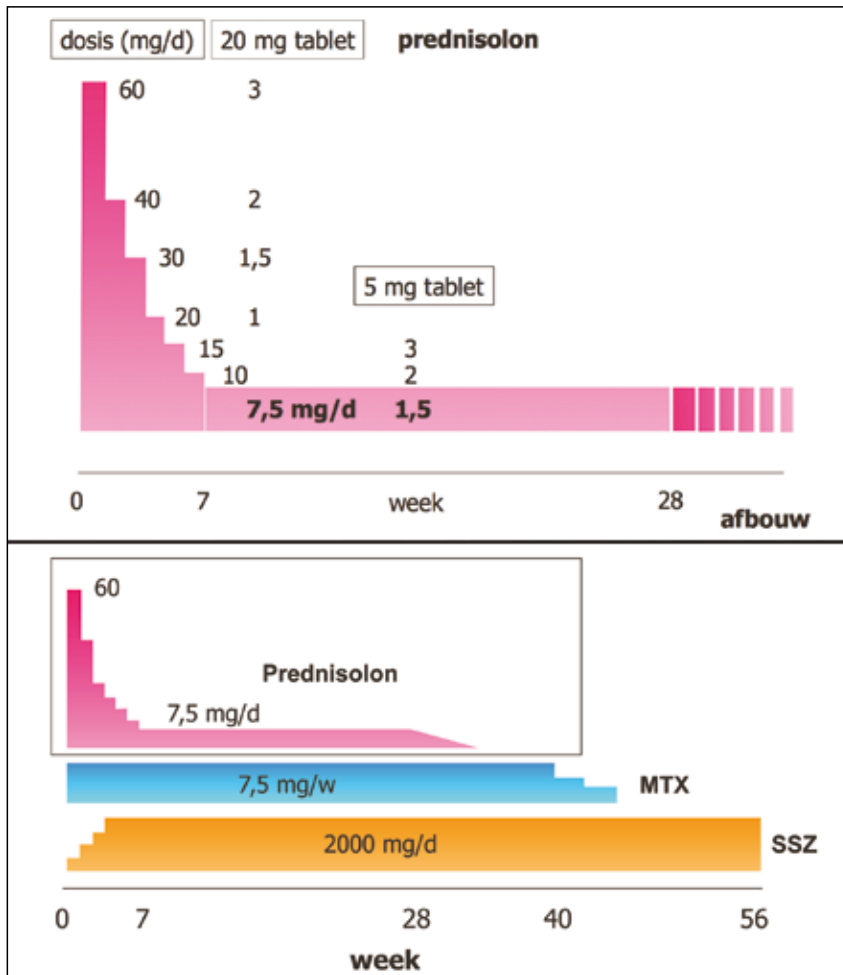
Ik ben nog opgeleid in de traditie van de piramidestrategie die in het kort inhield dat RA voorzichtig behandeld moest worden omdat de meeste geneesmiddelen meer kwaad dan goed deden, en RA als ziekte meestal wel meeviel. Dat betekende: opbouw van behandeling via rust en gedoseerde fysiotherapie, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en pas daarna de zogeheten tweedelijnsantireumatica, zoals hydroxychloroquine, goud, prednison, enzovoort. Het is de verdienste van Wilske en Healey die in 1989 in een spraakmakend *editorial* in *The Journal of Rheumatology*

de knuppel in het hoenderhok gooiden. Zij stelden dat RA een zeer ernstige ziekte is die vanaf het begin agressief behandeld moet worden door te starten met meerdere geneesmiddelen en deze stapsgewijs af te bouwen als een gunstige respons bereikt is. Dit inspireerde mij tot het ontwerpen van zo'n *step-down*-strategie, die later COBRA (combinatietherapie bij reumatoïde artritis) is gaan heten (figuur 1). Ik koos voor de op dat moment meest effectieve geneesmiddelen: sulfasalazine, methotrexaat en prednisolon, dit laatste middel in een ongekende startdosis van 60 mg/d. De redenering was dat dit de dosering was voor alle andere ernstige systeemziekten zoals vasculitis, myositis, en lupus nefritis. Door de dosering snel (in zes weken) af te bouwen naar een onderhoudsdosering van 7,5 mg/d hoopte ik dat de bijwerkingen beperkt zouden blijven terwijl het effect van de andere geneesmiddelen inzette.

De combinatie bleek een ongekend succes: ongeveer het dubbele effect van sulfasalazine alleen, op dat moment de standaardtherapie in Nederland en de meeste Europese landen. Verrassend was ook dat de combinatiegroep veel minder bijwerkingen had dan de sulfasalazinegroep. De COBRA-trial was eigenlijk twee trials ineen: want naast het effect na een half jaar stelden we ons ook de vraag of het mogelijk zou zijn de combinatie af te

bouwen en stoppen, zodat de patiënten na negen maanden op sulfasalazinemonotherapie door konden. Dit bleek helaas niet het geval: het klinische effect nam af en verdween grotendeels, zodat de twee groepen na één jaar

ongeveer op dezelfde verbetering uitkwamen. Wel bleek de relatief korte, maar krachtige onderdrukking van de ziekteactiviteit de ontwikkeling van gewrichtsschade met 50% te reduceren, een effect dat tot onze verbazing vele jaren aanhield. Ook bleek de combinatie kosteneffectief.



Figuur 1. Bovenste figuur is de uitvergroete versie van het omkaderde prednisolondeel uit de onderste figuur en geeft weer hoe de prednisolon gedoseerd wordt in de COBRA-strategie.

De COBRA-trial was met elf participerende centra (waaronder een in Leuven) ook de eerste grote multicenter-trial in de Nederlandse reumatologie. Er zouden er nog vele volgen, waaronder de BeSt (behandelstrategieën bij reumatoïde artritis) -trial. In deze trial werd methotrexaatmonotherapie vergeleken met *step-up* (het toevoegen van antireumatica), COBRA, en een strategie met infliximab en hoog gedoseerde MTX. In deze trial werd ook het idee van *tight control* voor het eerst geïntroduceerd: medicatie steeds aanpassen aan de hand van de resultaten. Het bleek dat de combinatiearmen het beter deden, zowel op de ziekteactiviteit als op de ontwikkeling van schade. Misschien nog wel belangrijker was dat COBRA het even goed deed als infliximab met een veel hogere dosis MTX.

Het lijkt erop dat combinaties met glucocorticoiden het meest succesvol zijn bij vroege RA, zoals onder andere aangetoond in de FinRACo- en de CAMERA 2-trials. De enige uitzondering is de combinatie hydroxychloroquine, sulfasalazine en MTX. Op dit moment is een flinke groei van trials die deze en andere strategieën testen bij vroege RA, vroege artritis of hoogrisicoartralgie. Nederland speelt daarin een hoofdrol. Wellicht dat we binnen een paar jaar eindelijk glucocorticoidtherapie de plaats kunnen geven die het verdient.

Grenzeloze zorg: de internationalisering van de Reumatologie

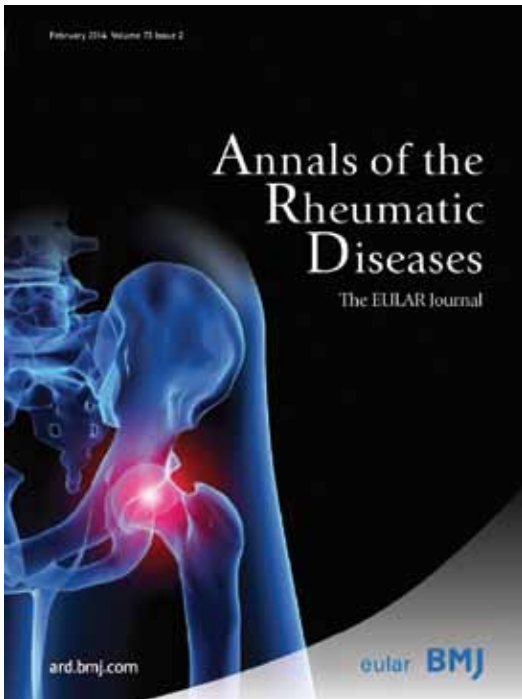
Kunstenaars en wetenschappers kunnen niet zonder een internationaal podium dus ze werken daardoor per definitie grensoverschrijdend. Voor de gezondheidszorg is zoiets veel minder vanzelfsprekend, al was het alleen maar vanwege nationale instituties en wetten. Ook de nationale medische 'cultuur' was tot voor kort

van belang, denk bijvoorbeeld aan de grote verschillen in reumazorg tussen het Verenigd Koninkrijk en Duitsland. De reumatologie heeft echter in de laatste decaden een opmerkelijke, explosieve ontwikkeling gekend, die internationalisering eigenlijk onontkoombaar heeft gemaakt. Men zou ook met recht kunnen verdedigen dat de reumatologie hierbij een rolmodel voor de gezondheidszorg in het algemeen is geweest. Zoals steeds bij grote veranderingen en ontwikkelingen is de volgorde van belangrijke, richtinggevende processen hierbij lastig aan te geven. We noemen een paar belangrijke feiten die hebben geleid tot de nu in de hele westerse wereld geldende definities van individuele reumatische ziekten, hun diagnostiek en behandeling. Overtuigende behandelingsuccessen, met name van reumatische ontstekingsziekten, hebben bij die internationalisering wellicht de grootste rol gespeeld.

Die behandelingsuccessen zijn natuurlijk niet uit de lucht komen vallen en danken hun huidige bestaan aan een nieuw elan onder wetenschappers en klinici in de jaren 70. Zij hadden destijds onvrede met het uitzichtloze bestaan van vele reumapatiënten en de heersende therapeutische onmacht. In 1981 besloot een groep, merendeels jonge, toonaangevende, reumaonderzoekers, immunologen en reumatologen, tot het regelmatig organiseren van bijeenkomsten, de European Workshop



Figuur 2. Flyer EULAR.

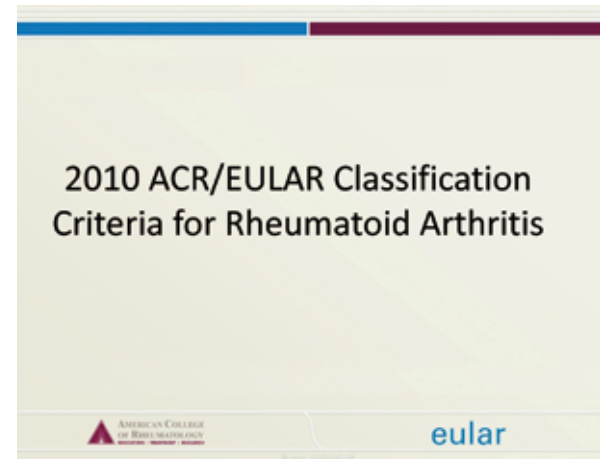


Figuur 1. Voorpagina ARD.

*Leo van de Putte
Ferry Breedveld*

of Rheumatology Research (EWRR). De enorme impuls en grensoverschrijdende activiteiten van dit initiatief zijn in belangrijke mate bepalend geweest voor het latere succes van de Europese reumatologie. In de jaren 80 was er de eerste werkelijk belangrijke doorbraak in de behandeling van reumatoïde artritis, de (her)ontdekking van methotrexaat, al of niet in combinatie met andere antireumatica. Tot op de dag van vandaag is dit medicament de hoeksteen van de behandeling van een groeiend aantal chronische reumatische ontstekingsziekten. In de jaren 90 kwam hierbij de langverwachte succesvolle bijdrage van de biotechnologie in de vorm van biologicals, allereerst de TNF-blokkers, de eerste werkelijke 'Targeted Therapy'.

Ongeveer in dezelfde tijd werd de European League Against Rheumatism (EULAR) nieuw leven ingeblazen, in belangrijke mate door reumatologen en reumaonderzoekers, die ook betrokken waren bij het EWRR-initiatief. Inmiddels is de EULAR uitgegroeid tot een volwaardige Europese pendant van de American College of Rheumatology (ACR), en een gerespecteerde belangenorganisatie niet alleen van en voor reumatologen, maar ook voor patiëntenorganisaties en health professionals (figuur 1). Er bestaan effectieve contacten met de EU en EMEA die vanwege het internationale Europese karakter van de EULAR doeltreffend zijn. In 1999 werd de EULAR mede-eigenaar (samen met de British Medical Publishing Group) van the Annals of the Rheumatic



Figuur 3. Titel artikel EULAR/ACR-criteria.

Diseases, sinds die tijd het officiële orgaan van de EULAR (figuur 2). Mede door het succes van de Europese reumatologie en de EULAR is dit tijdschrift sinds enkele jaren het meest toonaangevend in de reumatologie geworden (gemeten aan de hand van de zogenaamde 'Impact Factor'). De groeiende internationalisering van de reumatologie komt ook tot uiting in het toenemende aantal internationale richtlijnen en criteria, culmineerend in de eerste trans-Atlantische samenwerking: de EULAR/ACR-criteria voor reumatoïde artritis (figuur 3). De internationalisering heeft als onmiddellijk gevolg dat de reumapatiënt overal in de westerse wereld en in toenemende mate daarbuiten succesvol en vergelijkbaar behandeld kan worden.

Pijnstillers: van wilg en mirte naar aspirine

De oude Assyriërs en Egyptenaren wisten het 4000 jaar geleden al: als je kauwt op de bast van de wilg (*salix*) of mirte zorgt dit voor minder pijn. Ook werden wel eens wilgenbladeren gebruikt in pijnlijke wonden. Ongeveer 3500 jaar later gaf Hippocrates mensen een drankje met een wilgenboomextract. Dit extract had echter een gering pijnstillend effect, smaakte bijzonder bitter en lag slecht op de maag. De werkzame stof in het extract is salicine. Salicine zit in de wilg en ook in de larven op de mirteplant. Na de periode van Hippocrates verdween de heilzame werking van het drankje van de wilgenboom uit de geschriften. Tijdens de middeleeuwen werd



Salix alba

De plantaardige oorsprong van de NSAIDs: de wilg.

het extract uit de wilgenboom echter wel degelijk nog gebruikt in de volksgeneeskunst.

In de 17e eeuw introduceerden de Spaanse ontdekkingsreizigers kinine als koortsbestrijder in Europa. Begin 19e eeuw ontstond echter een probleem: Engeland had een handelsblokkade opgeworpen waardoor er in Europa een tekort aan kinine ontstond. De behoefte aan een alternatieve koortsremmer was groot, waardoor het extract uit de wilg weer nieuw leven werd ingeblazen. De meeste mensen vonden het drankje alleen erg vies, en bovendien was er veel wilgenbast nodig om aan de vraag te voldoen. Er was dus grote behoefte om het stofje uit de wilgenbast na te maken. In 1829 ontdekte de Franse apotheker Henri Leroux het werkzaam bestanddeel van de wilgenschors, waarna de Italiaanse en Duitse scheikundigen Piria en Kolbe de scheikundige structuur ontrafelden. In de jaren daarna ging men het salicylzuur op grote schaal fabriceren, waardoor de prijs van het wilgenextract met 90% daalde.

Het verhaal gaat dat de vader van Felix Hoffmann, een jonge scheikundige van het bedrijf Bayer, deze behandeling vaak nodig had. En hoewel verschillende chemici al hadden geëxperimenteerd om het salicylzuur te acetyleren, schreef uiteindelijk Felix Hoffmann op 10



Originele aspirinefles.

Bart van den Bemt

augustus 1897 in zijn labjournaal dat hij een stabiele, synthetische variant van acetylsalicylzuur had gemaakt. Bayer patenteert deze stof onder de naam Aspirine®. De A staat voor acetyl en *Spirsäure* is de Duitse naam voor salicylzuur. Er zijn ook mensen die zeggen dat aspirine door Arthur Eichengrün is ontdekt en dat Felix Hoffmann zijn laboratoriumassistent was. Echter, Eichengrün was een Jood en het verhaal gaat dat hij door de nazi's uit de geschiedenis is geschrapt, waarna het verhaal van de reumatische vader van Hoffmann bedacht is. In 1949 publiceerde Eichengrün een artikel waarin hij de uitvinding van acetylsalicylzuur claimde. Schots onderzoek geeft aan dat het verhaal van Eichengrün plausibel lijkt, maar Bayer bevestigt dit verhaal niet.

Na de uitvinding van acetylsalicylzuur gingen chemici hard aan het werk om een variant van aspirine te vinden die minder maagklachten gaf. Zo werden in het laboratorium van Boots Company meer dan zeshonderd stofjes oraal toegediend aan cavia's. Vervolgens wer-



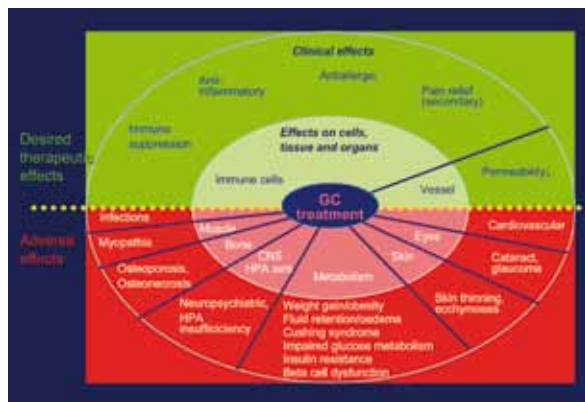
Stewart Adams, John Nicholson en Colin Burrows, de ontdekkers van ibuprofen.

den deze cavia's een half uur later blootgesteld aan UV-licht. De mate van ontsteking bepaalde de effectiviteit van het NSAID. Uiteindelijk selecteerde Stewart Adams het potente stofje ibuprofen om door te ontwikkelen, waarna in 1969 ibuprofen in de handel kwam. Parallel is ook indomethacine (1965) ontwikkeld, waarna later naproxen (1976) en diclofenac (1979) volgden.

Het mechanisme achter de werking van aspirine (en de andere NSAIDs) werd pas in 1971 ontdekt door John Vane. Hij ontdekte dat NSAIDs de productie van prostaglandinen remmen. Op basis van deze ontdekking hebben wetenschappers verder geprobeerd de NSAIDs maagveiliger te maken; dit heeft uiteindelijk geleid tot de ontwikkeling van selectieve NSAIDs. Naast het feit dat deze selectieve NSAIDs de kans op ernstige maagklachten halveerden, ontstond tevens een donkere bladzijde uit de geschiedenis van NSAIDs. Op 30 november 2004 werd het selectieve NSAID rofecoxib (Vioxx®) uit de handel gehaald op basis van de Approve-studie. In deze studie bleek dat patiënten in de interventiegroep (rofecoxib) twee keer zo veel risico hadden op cardiovasculaire complicaties dan patiënten die placebo ontvingen. Na deze studie is het cardiovasculaire risico van NSAIDs in vele studies bestudeerd. Uit deze studies bleek dat bijna alle NSAIDs (zij het in verschillende mate) de kans op cardiovasculaire complicaties vergroten, mogelijk dat alleen naproxen een positieve uitzondering is. Het gebruik van NSAIDs bij mensen met cardiovasculaire comorbiditeit dient daarom altijd zorgvuldig overwogen te worden.

Glucocorticoïden, verguisd en bejubeld

Meestal gaan reumatologen met 65 jaar met pensioen; de toegenomen levensverwachting en de afnemende welvaart maken dat deze pensioendatum naar achteren wordt bijgesteld. Ondanks het feit dat glucocorticoïden (GC) al in 1948 voor het eerst werden gebruikt bij een jonge RA-patiënte, gaan ook deze medicamenten na 65 jaar trouwe dienst in 2013 nog lang niet met pensioen. Er wordt weleens gesteld dat het maar goed is dat de Nobelprijs voor Geneeskunde zo snel (in 1950 al) werd toegekend voor de ontdekking van de therapeutische waarde van GC bij RA, want vrij snel daarna werden de bijwerkingen bekend, die voornamelijk optraden bij de toen gebruikte hoge doseringen; met die kennis zouden GC nooit meer in aanmerking zijn gekomen voor de Nobelprijs (figuur 1).



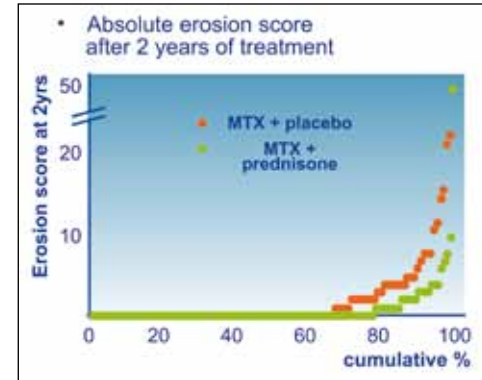
Figuur 1. Een overzicht van gewenste en minder gewenste werkingen van glucocorticoïden.

De negatieve opinies over GC, niet alleen bij artsen, maar ook bij patiënten, en soms nog veel nadrukkelijker bij familie en vrienden van patiënten, hebben geleid tot een miskennis van de werkelijke waarde van GC bij patiënten met RA. *Believers* en *non-believers* van GC hielden elkaar jarenlang in een verstikkende houdgreep en de discussie ging met name over casuïstiek, juist door gebrek aan goede data. Er bestaat anno 2013 nog steeds een discrepantie tussen de mening van de reumatoloog (en patiënt) over GC en het actuele voorschrijfpatroon. Amerikanen zijn uitgesproken tegenstanders van het gebruik van GC bij RA-patiënten en weigeren vaak serieus naar onderzoeken met GC te kijken; maar, 75% van hun RA-patiënten gebruikt (meestal chronisch) GC. Europeanen hebben meer oog voor de voordelen, maar houden ook rekening met de nadelen van GC; in Europa gebruikt ongeveer 25% van de RA-patiënten (meestal chronisch) GC. Nederland heeft een belangrijke rol gespeeld bij de anno 2013 meer evenwichtige plaatsbepaling van GC bij RA, deels door originele onderzoeken in de vorm van gerandomiseerde gecontroleerde trials en deels door het (binnen de EULAR) evalueren van de literatuur, zoeken van consensus en het formuleren van richtlijnen.

In de samenwerking tussen Utrecht en Deventer bewees Maal van Everdingen dat 10 mg prednison gedurende 2 jaar bij patiënten met beginnende RA in staat was progressie van erosies significant af te remmen. Dit

onderzoek vond plaats in een periode dat *tight control* nog niet aan de orde was. Recent zijn deze fraaie resultaten bevestigd in een situatie waarbij patiënten met beginnende RA intensief behandeld werden met methotrexaat. Binnen de Stichting Reumaonderzoek Utrecht (SRU), in 1989 opgericht om behandelstrategiestudies bij patiënten met RA uit te voeren, werd de waarde van deze dosering prednison opnieuw bepaald door aan *tight control* methotrexaatbehandeling gerandomiseerd prednison of placebo toe te voegen. Marije Bakker en Hans Jacobs toonden ook in deze situatie aan dat GC in staat zijn de progressie van erosies af te remmen (figuur 2).

Beide onderzoeken gaven als een 'onverwachte' nevenbevinding dat de bijwerkingen in de prednisongroep aanzienlijk minder waren dan in de placebogroep; mogelijk komt dat deels doordat in de met prednison behandelde groepen veel minder behoefte was aan comedatie in de vorm van NSAIDs. Deze beide studies zijn gepubliceerd in de *Annals of Internal Medicine*, het hoogste Amerikaanse blad op het gebied van de interne geneeskunde, beide keren met een lovend commentaar. Ook werd onderzoek gedaan naar mogelijkheden om bijwerkingen van GC te mitigeren. De Werkgroep osteoporose van de NVR deed onderzoek naar de waarde van preventiestrategieën met bisfosfonaat versus actief vitamine D bij patiënten die begonnen met GC-therapie. Ook dit onderzoek, met Ron de Nijs als eerste auteur, verscheen in de Amerikaanse literatuur, en wel in de *New England Journal of Medicine*. Inmiddels weten we dat GC een tweezijdig effect kunnen hebben bij een aantal bijwerkingen bij patiënten met actieve ontsteking: RA zelf geeft verhoogde botombouw, een verhoogd cardiovasculair risico, verhoogde in-



Figuur 2. Afremming van progressie van erosies in de CAMERA II-studie: *tight control* MTX plus placebo versus prednison.

sulineresistentie enzovoort. GC doen enerzijds hetzelfde (verhoogde botombouw), maar anderzijds remmen zij de ziekteactiviteit en neemt daardoor de verhoogde botombouw weer af. Binnen een Top Instituut Pharma-project hebben onderzoekers van VUmc en UMCU laten zien dat GC inderdaad de verhoogde insulinetolerantie bij RA weer kunnen verminderen.

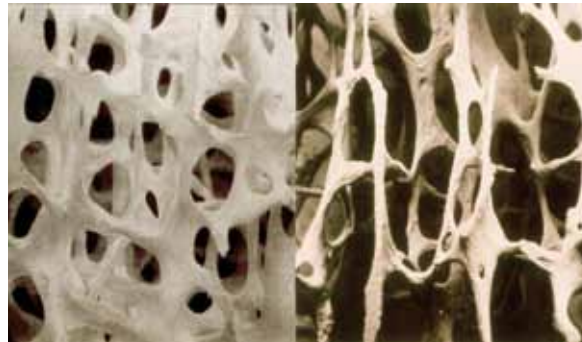
Binnen de EULAR werden in internationale Europese samenwerking richtlijnen opgesteld over hoe patiënten met GC moeten worden behandeld, gemonitord en voorgelicht. Ook (Nederlandse) patiënten waren bij deze richtlijnontwikkelingen betrokken.

Al deze activiteiten hebben geleid tot een betere plaatsbepaling van lage doseringen GC bij patiënten met RA, welke inmiddels ook zijn opgenomen in de EULAR-richtlijnen voor behandeling van RA. Om Ted Pincus in zijn commentaar op een van onze artikelen te citeren: 'GC are as wine, a glass a day is good for many, but a bottle a day is harmful to all.'

Osteoporose

Botbreuken komen frequent voor, bijvoorbeeld bij jongeren tijdens het uitvoeren van sport of andere lichamelijke activiteiten, evenals bij trauma's, bijvoorbeeld in het verkeer. Dit alles kan optreden bij individuen met een goede botkwaliteit. Bij patiënten met osteoporose kunnen botbreuken optreden zonder 'adequaat trauma', als gevolg van een verlaagde botsterkte.

Hoewel we in de dagelijkse praktijk de verminderde botsterkte niet kunnen meten, is het sinds de jaren negentig van de vorige eeuw wel mogelijk om met behulp van DEXA-onderzoek de botmineraaldichtheid (BMD) nauwkeurig te meten: een verlaagde BMD is geassocieerd met een verhoogde kans op botbreuken. Door prof. John Kanis en zijn collega-onderzoekers werd een T-score van $< -2,5$ SD osteoporose genoemd; dit vergde dus behandeling. Geen beslissing op basis van biologie of pathofysiologie, maar een arbitraire beslissing. Het interessante is dat in diezelfde tijd grote gerandomiseerde studies werden verricht met bisfosfonaten waarbij fractuurreductie werd aangetoond: eerst een relatief kleine studie met etidronaat, met wervelfractuurreductie in een subgroep van patiënten, en later de landmarkstudies met alendronaat (FIT 1 en FIT 2) met reductie van wervelfracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen. Het was de tijd dat na de belangrijke publicatie in de *Lancet* op woensdag, op zaterdag bij alle Nederlandse artsen een overdruk in de brievenbus viel.



Links normaal bot, rechts osteoporotisch bot.

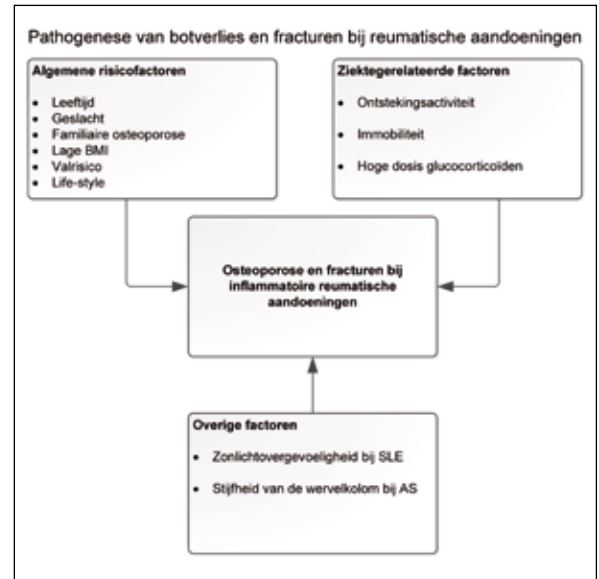
Later verschenen nog grote onderzoeksprogramma's van risédronaat (16.000 patiënten), en ook van ibandronaat en raloxifen. Teriparatide werd ontwikkeld, een heel bijzonder middel dat een anabool effect heeft op het bot: hoeveel geneesmiddelen kennen we die daadwerkelijk weefsel opbouwen? Nog later verschenen studies met zoledronaat, denosumab en strontiumrelaant.

Een van de zwakke punten bij osteoporose zorg is de organisatie: de patiënt met hartklachten gaat naar de cardioloog, de patiënt met darmklachten naar de MDL-arts, maar wie is de key-player bij osteoporose? Internationaal zijn daar grote verschillen, en in Nederland zijn er ook grote regionale verschillen. In sommigen regio's is de internist-endocrinoloog de expert, soms de geriater, maar vaak ook de reumatoloog. Anderen vinden dat osteoporose een zaak is van de huisarts.

Op initiatief van wijlen dr. Henk van Paassen is in 1990 de werkgroep osteoporose van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie opgericht: deze werkgroep komt gemiddeld een tot twee maal per jaar bijeen voor refereerbijeenkomsten. Heel bijzonder is dat deze werkgroep ook 2 RCTs heeft verricht.

Onder leiding van prof. dr. W.F. Lems werd het effect van alendronaat onderzocht bij RA-patiënten met een lage dosis prednison (Ost Int 2006). Prof. dr. J.W.J. Bijlsma was penvoerder van een onderzoek met alendronaat versus alfacalcidol tijdens behandeling met prednison (New Engl J Med 2006).

Hoe nu verder? De behandeling van osteoporose heeft enorme sprongen gemaakt door de introductie van DXA en de beschikbaarheid van de bisfosfonaten. Toch zijn



Pathogenese van botverlies en fracturen bij reumatische aandoeningen.



Botbreuken bovenarm, heup en wervel.

er nog een aantal grote uitdagingen, waarbij de inzet van osteoporose-experts, zoals reumatogen, internist-endocrinologen en gerieters zeer gewenst is:

- het aantal patiënten van 50 jaar en ouder met een recente botbreuk waarbij nader onderzoek plaatsvindt, is nog steeds erg laag;
- geleidelijk aan worden toch meer bijwerkingen bekend van de bisfosfonaten, zoals aseptische necrose van de kaak, spontane botbreuken van het femur;
- hoewel de bestaande middelen kunnen leiden tot een reductie van wervelfracturen van wel 40-70%, is de reductie van niet-wervelfracturen niet groter dan 25%; wellicht dat de nieuwe middelen die thans in ontwikkeling zijn tot een grotere reductie in niet-wervelfracturen leiden.

Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van Spondyloartritis

'Niet-radiografische axiale SpA'. Zo luidt de Nederlandse vertaling van het Engelse 'non-radiographic axial spondyloarthritis'. De afkorting 'nr-axSpA', die officieel door ASAS is aanvaard, doet een soort van geheimcode vermoeden voor iets obscuurs. Inderdaad houdt nr-axSpA de gemoederen bezig. Het lijkt wel alsof de Nederlandse reumatologen niet geloven in nr-axSpA, alsof ze een duister complot vermoeden, op slinkse wijze georkestreerd door de farmaceutische industrie. En daar trapt de Nederlandse reumatoloog natuurlijk niet in! Er wordt tegenwoordig zelfs officieel gedebatteerd over nr-axSpA. En het zou me niet verbazen als nr-axSpA binnenkort onderwerp van gesprek is bij Eva Jinek op Zondag.

Waar gaat het allemaal over? De Duitse Bechterew onderzoekers Sieper en Rudwaleit hebben in 2005 gepostuleerd dat de ons zo bekende ziekte van Bechterew onderdeel is van groter spectrum, namelijk dat van axiale SpA. Axiale SpA, zo betoogden zij, omvat naast de ziekte van Bechterew ook een klinisch beeld dat er veel op lijkt, maar niet voldoet aan de classificatiecriteria voor Bechterew omdat er (nog) geen radiologische afwijkingen op de röntgenfoto aantoonbaar zijn. Dat beeld noemden zij non-radiographic axial SpA. Patiënten met nr-axSpA hebben vaak tekenen van sacro-iliitis op de MRI. Soms, maar waarschijnlijk niet altijd, leiden

deze afwijkingen tot radiologische sacro-iliitis. Maar hoe dan ook hebben patiënten met nr-axSpA een klinisch beeld dat niet te onderscheiden is van dat van de ziekte van Bechterew. Mét chronische rugpijn, een even grote ziektelast, een zelfde kans op arbeidsongeschiktheid, en – niet onbelangrijk – een identieke respons op therapie. We kunnen ze dus helpen. Maar dan moet je ze dus eerst herkennen, en liefst vroegtijdig. Daartoe heeft een kleine groep deskundigen onder auspiciën van ASAS de axiale SpA-criteria ontwikkeld en verspreid. En het zijn deze criteria waarover nu, althans in Nederland, enige ophef is ontstaan.

Een patiënt kan langs twee wegen een classificerende diagnose van axiale SpA bereiken: Via de 'imaging arm' (met een positieve röntgenfoto of een positieve MRI én een additioneel SpA kenmerk) of via de 'clinical arm' (met een positieve HLA-B27 test én twee additionele SpA-kenmerken).

Met name de 'clinical arm' baart de prudente Nederlandse reumatoloog zorgen, opgevoed als hij is met het adagium dat het testen op HLA-B27 geen diagnostische meerwaarde biedt in de klinische praktijk, en dat de twee additionele SpA-kenmerken snel zijn gescoord. En nu de farmaceutische industrie ook nog dure geneesmiddelen ontwikkelt voor nr-axSpA staan de slui-

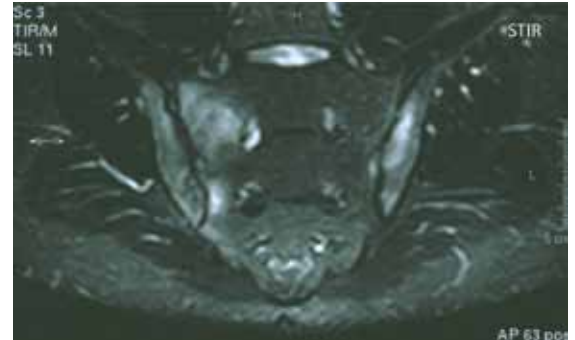
zen helemaal open! Pijnsyndromen behandelen met TNF-blokkers?

Wordt de soep zo heet gegeten als ik hem hier heb opgediend? Neen, natuurlijk niet! Ik zal proberen de zaak in de juiste context te plaatsen.

Reumatologie is een discipline die het moet hebben van criteria, niet van enkelvoudige en eenduidige diagnostische testen. Reumatologische ziekten zijn immers syndromen, met een veelheid aan verschijningsvormen. De reumatoloog is daarmee opgeleid, staat zich er zelfs op vóór. Maar onverlet blijft dat het toepassen van classificatie criteria soms leidt tot 'misclassificatie'. Dat hebben we bij alle reumatologische ziekten, en dus ook tot op zekere hoogte bij nr-axSpA. Niet te voorkomen. Wat wél te voorkomen is, is een onjuiste toepassing van de criteria voor nr-axSpA: Niet elk wit vlekje op de MRI is per definitie positief, een verre achterneef met mogelijk Bechterew volstaat niet voor een 'positieve familieanamnese', en 'pijn bij druk' is niet synoniem met enthesitis.

Een argument dat ik vaak hoor is dat de 'diagnose Bechterew', in tegenstelling tot een diagnose nr-axSpA, tenminste een duidelijke diagnose is.

Was het maar waar. Ik geloof niet meer zo in de ziekte van Bechterew. Wel in haar klassieke verschijningsvorm, natuurlijk, met haar karakteristieke habitus en de 'bamboo-spine' op de röntgenfoto, maar niet in 'de vroege vormen'. Ik heb dat geloof jaren geleden verloren toen ik betrokken was bij een experiment waarin Nederlandse reumatologen en radiologen 100 bekken-



Positieve MRI van de sacro-iliacaalgewrichten.

foto's van gezonde individuen en van patiënten met de ziekte van Bechterew moesten scoren op de áán- of afwezigheid van radiologische sacro-iliitis. De uitkomst was beschamend. Zonder in detail op de resultaten in te gaan zij gemeld dat je beter een kwartje kon opgooien om de diagnose te stellen dan je te verlaten op het oordeel van de reumatoloog of radioloog over de röntgenfoto.

Maar er is meer nieuws onder de zon. Nr-axSpA blijkt namelijk zeer goed te reageren op behandeling met TNF-remmende biologicals. En niet zomaar een klein beetje, maar even goed als 'good old Bechterew'. Er is één belangrijk verschil: we pikken patiënten met nr-axSpA een jaar of zeven eerder op dan patiënten met de ziekte van Bechterew.

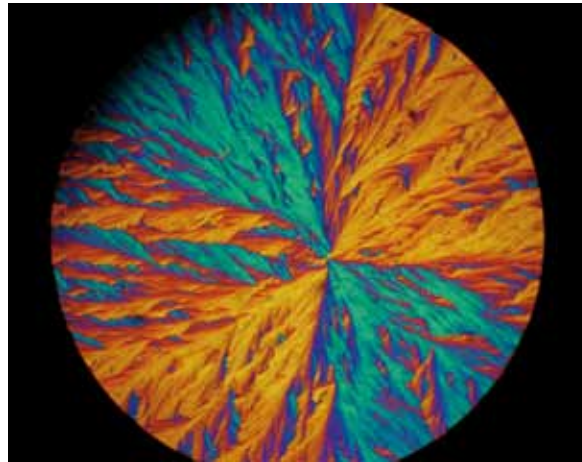
'Zeven jaar de kosten van een peperdure biological die we beter elders hadden kunnen inzetten' is de reactie van de zwartkijker wiens glas gewoonlijk halfleeg is.

'Zeven jaar minder ziektelast en productiviteitsverlies' zou een passender reactie zijn, die de hedendaagse vooruitgang in de diagnose en behandeling van patiënten met spondyloarthritis beter reflecteert.

Jicht. Spot of Serieuze ziekte?

Jicht (hyperurikemie) is een moderne leefstijlgerelateerde stofwisselingsziekte met een belangrijke erfelijkheidscomponent, waar bovenop een ontstekingsziekte komt die onbehandeld tot veelal pijnlijke en invaliderende gewrichtsproblemen leidt, en een verhoogd cardiovasculair risico geeft.

Tot na de Tweede Wereldoorlog werd nog gesproken van *rheumatic gout*. Zelfs tot in de jaren vijftig was het vaak niet eenvoudig jichtpatiënten te onderscheiden van mensen met acuut reuma en reumatoïde artritis. Pas in de jaren zestig, na de introductie van de polarisatiemicroscoop, kon men in de alledaagse praktijk jichtkristallen aantonen in (gewrichts)punctaten, en sinds de jaren zeventig wordt deze methode toegepast door alle Nederlandse reumatologen. Dat hart- en vaatziekten belangrijke doodsoorzaken zijn, was al in de 19e eeuw bekend. Jichtaanvallen werden bestreden met colchicine (herfsttijloos) in opklimmende dosering, soms totdat toxische verschijnselen optraden, als men het innam conform de bijsluitertekst (elk uur 0,5 mg tablet totdat de aanval over is tot max. 8 tabletten); na 1948 werd jicht bestreden met ACTH/glucocorticosteroïden en later NSAIDs zoals fenylbutazon. Tussen de aanvallen door werden patiënten behandeld met salicylaten. In de jaren zestig werden urinezuurverlagende therapieën (UVT) ontwikkeld: probenecide (1950), aanvankelijk bedoeld als penicillinepotentiator, sulfinpyrazon (1966) en

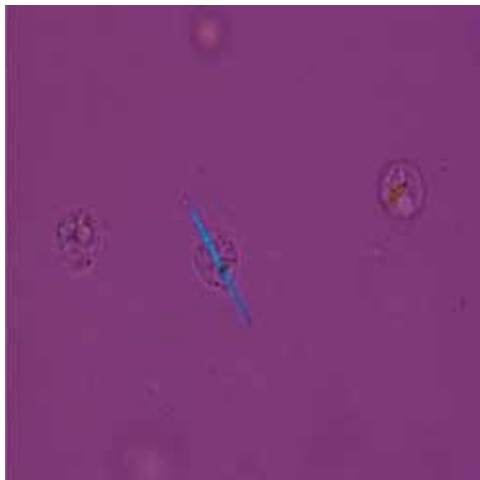


Figuur 1. Jicht (gele en blauwe naaldjes zijn typerend voor dubbelbrekende natriumuraatkristallen) gecoat op een glaasje, zoals zich dat ook kan coaten op kraakbeen (soms te zien middels echografie), gezien door de polarisatiemicroscoop: 400x vergroot.

later allopurinol, (1968) een xanthineoxidaseremmer, en benzbromaron (desuric) en uricosuricum (1970). Hoewel is aangetoond dat jichtaanvallen goed te couperen zijn met NSAIDs of prednisolon 35 mg, worden mensen (toch nog steeds!) be-/mishandeld met opklimmende doses colchicine tot er toxische verschijnselen optreden zonder dat UVT wordt gestart. Wereldwijd wordt UVT onvoldoende en ondeskundig toegepast. Het afgelopen decennium is de visie op jichtbehandeling aangescherpt: jicht valt te genezen in 90% van de gevallen, mits behandeling tijdig start (bij twee of meer jichtaanvallen per jaar), en men zich richt op significante verla-

ging van het serumuraat tot bijvoorbeeld $< 0,36$ mmol/l (Europese richtlijn) of tot $< 0,30$ mmol/l (Britse richtlijn) zodanig dat een patiënt na 9 maanden geen aanvallen meer krijgt ook als de colchicineprofylaxe gestaakt is.

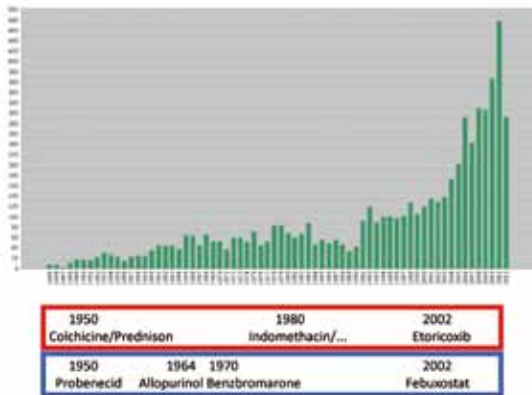
De jichtzorg in Nederland kent nu nog wel enkele knelpunten. Dit is belangrijk gezien de jichtepidemie die op ons afkomt als gevolg van veroudering, polyfarmacie en leefstijlproblematiek. Jicht is de meest voorkomende vorm van artritis bij volwassenen: 2% van de Europese volwassenen. Het voorkomen stijgt met opklimmende leeftijd: 7% van de 65-plusmannen en 3% van de 85-plusvrouwen. De aanleg voor jicht is sterk overerfbaar, samen met andere risicofactoren, zoals obesitas, hypertensie, hypercholesterolemie/ hyperglykemie en nierfalen. Ook medicatie, zoals acetylsalicylaat en plaspillen, kan uraatverhogend werken en daarmee jichtaanvallen veroorzaken.



Figuur 2. Natriumuraatnaaldje (blauw) gevangen door een witte bloedcel.

In het algemeen kan men een diagnose stellen op basis van typische, kortdurende, acute aanvallen van gewrichtsontsteking die steeds maar weer terugkomen, zie de Jichtcalculator op <http://www.umcn.nl/Research/Departments/eerstelijnsgeneeskunde/Pages/Jichtcalculator.aspx>. Voor langdurige/levenslange urinezuurverlagende behandeling is kristalbewijs nodig: gewrichtsvochtanalyse door polarisatiemicroscopie. Dit geeft beelden zoals getoond in figuur 1. Dan hebben we te maken met kristalbewezen jicht, en een zekere diagnose geeft veelal direct een succesvolle medicamenteuze behandeling. Toch ontstaan regelmatig problemen in behandeltrajecten: oorzaken zijn medicatieontrouw van patiënten ('Het gaat zo goed dus ik stop alle medicijnen maar weer' of 'Ik krijg direct een jichtaanval, dus die medicijnen werken niet') en/of onderdosering (de arts schrijft een te lage dosis medicijnen voor en bereikt onvoldoende urinezuurverlagend) of intolerantie (misselijkheid en/of diarree of andere klachten door het gebruik van specifieke antijichtmedicijnen) of allergie (allergische huidrash door het urinezuurverlagend medicijn) voor de gekozen medicatie. Om de uraatbelastingen te corrigeren zijn er al langere tijd behandelstrategieën in gebruik met allopurinol (remt de urinezuuraanmaak) en soms gecombineerd met benzbromaron (stimuleert de urinezuuruitscheiding via urine).

Studies laten zien dat slechts een minderheid van alle jichtpatiënten deze adviezen ook werkelijk krijgt. Artsen menen nogal eens goed te behandelen, terwijl veel patiënten het gevoel hebben onvoldoende informatie en behandeling te krijgen. Epidemiologische studies tonen daarnaast een toename in ernst en prevalentie van jicht, mede verklaard door welvaart en dieet (purine/



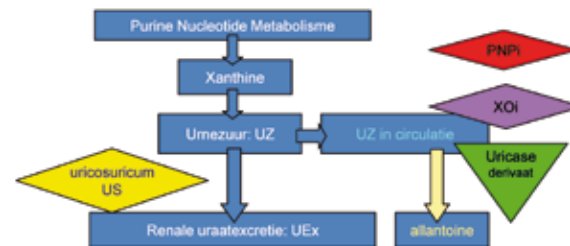
Figuur 3. Aantal Pubmed-geregistreerde jichtartikelen met tijdstip van introductie jichtmedicamenten.

calorie-/fructoserijk) en pilgebruik. Des te nijpender wordt dit probleem als we frequent een suboptimaal beleid voeren bij jicht. Waarom kunnen we ondanks onze kennis en kunde dan niet beter? De tekortkomingen moeten we willen (h)erkennen op het niveau van patiënten, op het niveau van artsen en zeker ook op het niveau van autoriteiten, om uiteindelijk in het jichtdosier beter te presteren.

Velen beschouwen jicht als een uit zichzelf begonnen aanval, die dan dus *self-limiting* is; jicht wordt daarom vaak als goedaardig beschouwd in plaats van een serieuze invaliderende aandoening. Historische verhalen over *disease of kings*, en cartoons als die van Gillray hebben jicht weggezet als alleen maar een welvaartsziekte. Epidemiologische studies blijven de lijders stereotyperen en criminaliseren: waarom kan men immers niet meer discipline opbrengen ten aanzien van een optimaal dieet en alcoholgebruik? Echter, naast omgevingsfactoren speelt ook erfelijkheid een belangrijke rol in de pathogenese van primaire jicht: defecte intrarenale uraattransporters ver-

klaren suboptimale uraatexcretie. Bovenstaande factoren bepalen de beeldvorming van jicht bij patiënten, bij artsen in de curatieve sector, maar ook bij artsen in de sociale sector en in gremia die betrokken zijn bij bijvoorbeeld het toelaten tot de Nederlandse markt van nieuwe antijichtmiddelen. Dat we in Nederland de meest voorkomende vorm van artritis met alleen allopurinol (of benzbromaron, mits men allopurinol niet zou verdragen – aldus de bijsluitertekst) moeten zien te behandelen toont de enorme zwakte in de behandeling. De beeldvorming gevoegd bij beschikbaarheid van één urinezuurverlagend xanthineoxidaseremmend middel (dat overigens door 10% niet verdragen wordt: 30.000 patiënten) stimuleert suboptimale therapietrouw en therapeutisch falen. Een tweede xanthineoxidaseremmer is wisselend beschikbaar in landen, ondanks een duidelijke standpunt van deskundigen.

De farmacotherapie bij jicht bestaat vanaf 1966 uit allopurinol. Decennialang dacht men dat het probleem van jicht daarmee beheersbaar was. Studies zijn er ook maar weinig gedaan. Er zijn geen studies met het uricosuricum probenecide, en probenecide is ook niet op de Nederlandse markt verkrijgbaar. Slechts met een artsen(bewustzijns) verklaring kan probenecide geïmporteerd worden voor

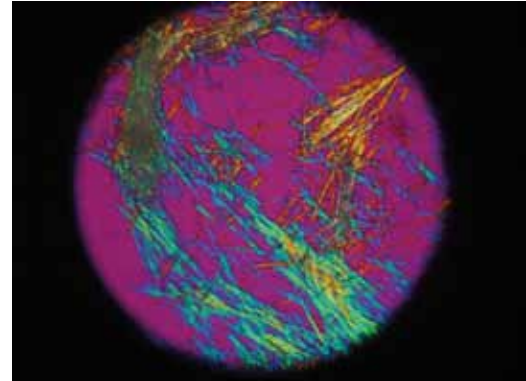


Figuur 4. Metabolisme van de purines en aangrijpingspunten voor medicatie zoals PNPi=Purine Nucleosine Phosphorylase inhibitor, XOi=Xanthine Oxidase inhibitor, uricosuricum en uricasederivaten.

een individuele patiënt mits de patiënt zelf betaalt of zijn verzekeraar een coulanceregeling aanbiedt.

De laatste jaren zijn er twee relatief kleine gecontroleerde allopurinolstudies van Nederlandse bodem gepubliceerd. Hierin wordt de effectiviteit van allopurinol 600 mg en 300 mg getoond (78% haalt een serumuraatwaarde $< 0,30$ mmol/l), overigens vergelijkbaar met de effectiviteit van benzbromaron 200 mg (78% heeft een serumuraatwaarde $< 0,30$ mmol/l). Daarnaast zijn er drie vergelijkende studies (uit de Verenigde Staten) met febuxostat, waarbij doseringsafhankelijke effectiviteit wordt getoond van febuxostat, een totaal ander biochemisch molecuul en daardoor een uitstekend alternatief voor uraatverlagende therapie als allopurinol niet verdragen wordt (10% van de met allopurinol gestarte jichtpatiënten). Ook is er een allopurinolstartstudie gedaan om de aanvalscouperende effectiviteit van een nieuwe interleukine-1-blokker (eenmalige subcutane injectie met canakinumab) te tonen, een fraaie alternatieve therapie als de gangbare regimes niet mogen baten: 5 dagen prednisolon 35 mg/dg of NSAIDs (zoals naproxen) of colchicine (2 dd 0,5 mg) bestaat. Daarnaast zijn er enkele studies uit de Verenigde Staten met uricase, een enzym dat het urinezuur direct omzet in het wateroplosbare allantoine waardoor jichtknobbels als sneeuw voor de zon verdwijnen. Zo kan de uraatbelasting in het lichaam (gewrichten en nieren) snel worden verlaagd, echter veelal wel ten koste van wat jichtaanvallen in het eerste halfjaar van de UVT.

Urinezuurverlagende therapieën zoals allopurinol, benzbromaron, probenecide en sulfinpyrazon zijn al decennia beschikbaar, en hebben geen noodzaak ge-



Figuur 5. Kristalbewijs voor jicht (gele en blauwe naaldjes zijn typerend voor dubbelbrekende natriumuraatkristallen) gezien door de polarisatiemicroscop: 600x vergroot.

ven tot moderne gecontroleerde studies. Waarom dan de zoektocht? Een deel van de jichtpatiënten verdraagt genoemde medicatie niet (goed) terwijl de jichtlijdende populatie groeit. De zoektocht naar alternatieve jichttherapieën heeft een nieuwe uraatproductieremmer, febuxostat, gebracht: een selectieve non-purine xanthineoxidaseremmer, nu al ruim twee jaar geleden goedgekeurd door de FDA (Amerikaanse markt) en EMA (Europese markt) voor de behandeling van jicht, alsook recent pegloticase (een gepegyleerde non-humane uricase) voor de behandeling van refractaire (*treatment failure*) jicht. Andere uraatverlagende therapieën die nog in ontwikkeling zijn, zijn uricosurica zoals RDEA594 (een alternatieve remmer van de uraattransporter), Ulodesine (BCX4208, een purinenucleoside fosforylaseremmer), en de recent onderzochte behandelingen voor acute jichtaanvallen zoals de interleukine-1-blokkers rilonacept, anakinra en canakinumab. Deze nieuwe ontwikkelingen trekken de aandacht naar jicht, waardoor de jichtzorg significant wordt verbeterd de komende jaren.

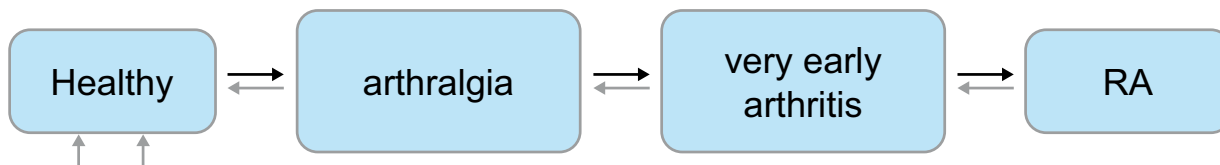
Paradigmashifts

Van de vrees voor overbehandeling naar de vrees voor onderbehandeling

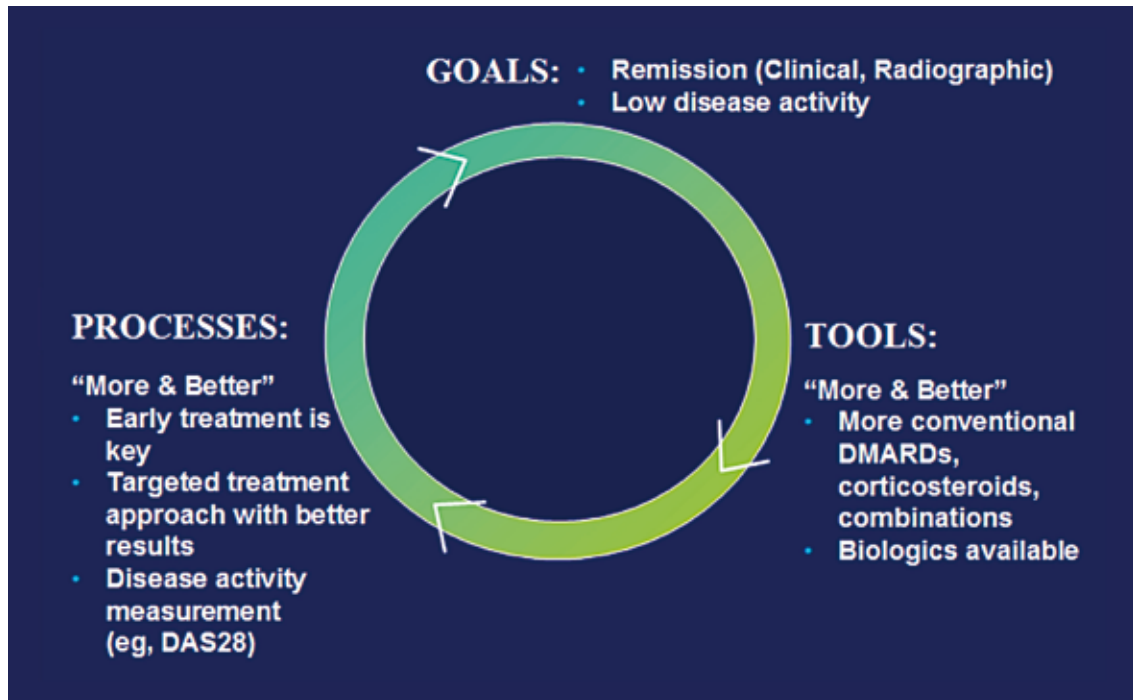
In 1989 kreeg ik mijn eerste leerboek reumatologie, het zogenaamde *Kelley's Textbook of Rheumatology*, de derde editie. Dit 2144 pagina's dikke boekwerk was in die tijd het standaardwerk. In het hoofdstuk behandeling van reumatoïde artritis (RA) was een lange traditie van klinische wijsheid samengevat. Zo staat op pagina 983: 'It is better to delay the diagnosis of RA than to miss a diagnosis of Lyme disease, SLE, polyarticular gout or PMR'. Na het stellen van de diagnose reumatoïde artritis werd geadviseerd een periode te reserveren waarin de reumatoloog vooral mentale steun, zorg, goede voorlichting en fysiotherapie moest geven, ondersteund door NSAIDs waarbij gewaarschuwd werd dat er geen data waren dat de behandeling met NSAIDs het beloop van de ziekte zou beïnvloeden. Na deze episode konden DMARDs overwogen worden waarbij geadviseerd werd met de minst toxische DMARDs te beginnen, namelijk hydroxychloroquine of sulfasalazine. Ook werd in dit

leerboek gespeculeerd over de toekomst. Cytokineremmers waren al aan de horizon, maar de echte hoop was dat een medicament zoals cimetidine, een krachtige H2-blokker effectief bij maagzweren, of een medicament als captopril, een specifieke enzymremmer, ontwikkeld zou worden voor de behandeling van RA.

De hoop voor de toekomst geeft vaak het best de tijdsgeschiedenis weer. De hoop op een medicament als cimetidine geeft aan dat de veronderstelde pathogenese bij RA destijds een enzymstoornis was, die als zij behandeld werd, verholpen kon worden. Je ontving dan natuurlijk levenslang dagelijks medicatie die je pas hoefde te gaan voorschrijven als de ziekte had aangetoond chronisch te zijn en tot schade zou kunnen leiden. Ook impliceert dit pathofysiologisch paradigma dat het wijzer is even te wachten of iets spontaan over gaat dan het direct starten van jarenlange therapie. In het huidige tijdsgewricht



Achterliggend paradigma over de pathogenese van RA.



RA-behandeling anno 2013, uitgaande van het paradigma dat de ziekteprocessen begrepen worden.

wordt wellicht zo tegen een beginnende diabetes type II aangekeken: eerst maar eens goed afvallen, veel gaan sporten en voorzichtig eten en als de glucosehuishouding dan nog ontregeld is kan er met therapie gestart worden. De algehele gedachte is dat overbehandeling voorkomen kan worden door eerst te kijken of er met leefregels een spontaan herstel mogelijk is.

Dit paradigma is in de laatste twintig jaar totaal veranderd. Hierbij heeft de EULAR zelfs een voorstel gedaan tot terminologie waarin de volgende fasen onderscheiden worden; eerst het aanwezig zijn van genetische

risicofactoren voor RA, dan de aanwezigheid van omgevingsfactoren als risicofactoren voor RA, dan de systemische auto-immuniteit passend bij RA, dan symptomen zonder artritis, gevolgd door ongedifferentieerde artritis en uiteindelijk leidend tot RA.

Het behandeldoel moet zijn dat de ziekte het volgende stadium niet bereikt. Het was daarom nodig patiënten zo vroeg mogelijk te identificeren en op vele plaatsen werden *early arthritis*-klinieken opgezet. Het meest ver gaand ging de Prompt-studie waarin alleen patiënten geïncludeerd werden die nog niet aan de criteria voor

RA voldeden en waar het bereiken van de criteria een eindpunt werd. De hoop was dat het zeer vroegtijdig behandelen zou voorkomen dat de ziekte chronische en destructieve eigenschappen kreeg. Dit nieuwe paradigma impliceerde ook dat het logisch was de patiënt zorgvuldig te monitoren en de cumulatieve ziekteactiviteit zo laag mogelijk te houden. Middels veel trials werd aangetoond dat het behandelen van RA met een vastgesteld, zo laag mogelijk doel wat betreft ziekteactiviteit voor de patiënt een betere uitkomst gaf. Het huidige paradigma hield in dat er nu heel vroeg, snel en gericht op het systematisch laag houden van de ziekteactiviteit behandeld moest worden.

Ook in de nieuwste druk uit 2013 van *Kelley's Textbook of Rheumatology* wordt op pagina 1138 dikgedrukt geschreven: 'The most important paradigm shift for the treatment of RA has been the realization that patients should be treated early and to a target of low disease activity or remission'. Ook nu reflecteren de toekomstdromen de tijdsgeest waarbij op pagina 1157 staat 'Studies on preclinical disease hold the promise of elucidating the triggers of RA, and, if so, the ultimate goal of prevention cannot be far behind'.

O tempora, o mores zou Cicero gezegd hebben en wat zijn nu de data dat de huidige paradigma's beter zijn dan de paradigma's uit 1989?

Er is geen twijfel dat de resultaten van de huidige strategieën indrukwekkend goed zijn. De eerste resultaten van de zogenaamde Improved-studie waar gestreefd wordt naar een DAS-score van onder de 1,6 laten zien

dat grote groepen patiënten medicatievrije remissie behalen. Mede door deze goede uitkomsten is de gedachte dat onderbehandeling voorkomen moet worden om de uitkomsten op groepsniveau te verbeteren, gemeengoed geworden.

Onze huidige paradigma's hebben de wind mee omdat de uitkomsten van patiënten beter zijn dan ooit. Gegeven de goede behandeluitkomsten lijkt het daarom redelijk om aan te nemen dat het incalculeren van het risico op overbehandeling verstandig is ten opzichte van het risico op onderbehandeling.

Toch wil dit niet zeggen dat de huidige paradigma's waar zijn, want ondanks veel onderzoek zijn de processen die ten grondslag liggen aan de chroniciteit van RA nog nauwelijks geïdentificeerd. Een uitzondering lijkt de ontwikkeling van de autoantistofrespons tegen gecitrullineerde antigenen. Hierbij is er gedurende de preklinische fase van RA geleidelijk affiniteitsmaturing, het herkennen van meerdere epitopen, titerstijging en gebruik van meer isotypen gevonden. Echter, het is niet bekend of patiënten met artritis nog in de fase van autoantistofrijping zitten of dat deze respons al geheel uitgerijpt is voordat artritis begint. De geschiedenis leert dat de onderliggende paradigma's over de pathofysiologie vaak bijgesteld moeten worden, het blijft daarom intrigerend op welke aannames de toekomstdromen over de behandeling van RA in 2037 gebaseerd zullen zijn.

14

Van eminence- naar evidencebased in de reumatologie... en uiteindelijk naar optimale therapie!

Evidence-based medicine (geneeskunde op basis van bewijs) is het expliciet, oordeelkundig en consciëntieus gebruikmaken van het best beschikbare bewijs bij het maken van een keuze voor de behandeling van een patiënt en dit volgens de stand van de wetenschap van dat moment. *Eminence-based medicine* steunt enkel op de persoonlijke opinie van een medisch specialist of andere gezondheidswerker.

Op evidentie gebaseerd handelen in de reumatologie heeft het lot van patiënten de laatste decennia duidelijk verbeterd. In reumatoïde artritis (RA) kwam er een evolutie van alleen symptoombestrijding naar ziektecontrole. Zo heeft de COBRA-trial aangetoond dat vroege, intensieve combinatietherapie bij RA-patiënten een betere en langdurige ziektecontrole mogelijk maakt dan een therapie met opeenvolgende geneesmiddelen. Het commentaar van eminente klinici voor het starten van COBRA 'you're going to kill the patients', evolueerde na publicatie tot 'why did you not use a higher dose of methotrexate?'. Nieuwe biologische geneesmiddelen werden geëvalueerd in prima gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek en niemand twijfelt aan hun effectiviteit, de patiënten waarschijnlijk het minst.

Evidencebased heeft in de moderne reumatologie net als elders in de geneeskunde een positievere klank dan eminencebased, maar is dat altijd correct? Om welke evidentie gaat het? Deze van de gerandomiseerde klinische trials met hun extensies, deze van registers die in vele landen opgezet werden om de nieuwe generatie biologische medicijnen te monitoren, deze van aanbevelingen van EULAR of ACR of deze van beslissingen van EMA of FDA? En is eminentie iets negatiefs?

Lange tijd heeft de reumatologie geleden onder de perceptie dat er niets bekend was over de oorzaak van 'reuma' en dat er dus niets aan gedaan kon worden. Eminente klinici met veel empathie leerden patiënten leven met een progressief invaliderende aandoening. Dit werd meestal wel gewaardeerd, maar toch stond de reumatologie niet op een belangrijke plaats in de geneeskunde vergeleken met hart- en vaatziekten, oncologie enzovoort. Deze eminence-based benadering was echter niet gebaseerd op macht, zoals men zou kunnen verwachten: 'wat ik zeg is juist omdat ik het zeg'. Een multidisciplinaire benadering met aandacht voor uitkomsten zoals functionaliteit en levenskwaliteit, strookt ook niet met deze klassieke negatieve connotatie van eminence-based. Onderzoek naar voor de patiënt rele-

vante en valide uitkomstmetingen werd gestimuleerd, onder andere via Omeract, research naar therapiestrategieën zoals de eerdergenoemde intensieve combinatietherapie bij RA en een *treat to target*-benadering ontwikkelde zich parallel met nieuwe basisinzichten in ethiopathogenese en de ontwikkelingen van nieuwe gerichte 'biologische' medicijnen. Er is daardoor veel ten goede veranderd voor de patiënt die zijn levenskwaliteit en maatschappelijke participatie heeft zien verbeteren. Zoals bij andere specialismen is ook de overleving van de patiënten daarenboven verbeterd. Vreemd genoeg is er in de behandelingen voor aandoeningen van het voortbewegingsapparaat nog veel eminentie aanwezig, zowel in het reguliere als het niet-reguliere circuit: gebruik van voedingssupplementen, toepassing van homeopathie en andere niet altijd op evidentie gebaseerde benaderingen zijn talrijk, vooral bij osteoartrose, aspecifieke pijnsyndromen en rugproblemen. De evidentie is ook nog niet altijd en overal geïmplementeerd in de ernstige inflammatoire syndromen: gewoonten (eminentie?) veranderen niet snel. Een eminent clinicus moet onzes inziens continu wetenschappelijke data (mee) vergaren – ook in de dagelijkse praktijk –, de evidentie van de literatuur kritisch evalueren en deze samen met verpleegkundigen, ergotherapeuten en

dergelijke toepassen in een perspectief van optimale patiëntenzorg en met ook een verantwoordelijkheid naar de maatschappelijke kost toe. Dit alles betekent zeker niet het kopiëren van gegevens van gerandomiseerd gecontroleerde trials in de dagelijkse praktijk. Dit betekent ook het niet zomaar kopiëren van meetinstrumenten en behandelprincipes van de ene aandoening naar de andere (iets wat evident lijkt is daarom geen evidentie): een DMARD-effect van biologische therapieën bij RA is niet volledig te kopiëren naar spondylitis ankylopoetica, vroegintensieve behandelprincipes bij RA zijn niet noodzakelijk kopieerbaar naar arthritis psoriatica en instrumenten om gewrichtsschade te meten zijn niet zomaar uitwisselbaar tussen ziekten.

De uitdaging ligt erin om evidencebased principes op een eminente manier toe te passen en continu principes in vraag te stellen en mee te zoeken naar valide antwoorden. De reumatoloog wordt daarvoor opgeleid en dient zijn praktijkvoering steeds te toetsen aan verandering.

De manier waarop de evidentie toegepast wordt is echter belangrijk en een empathische arts zal dit beter doen. Bij *evidence-based practice* is ook ervaring en aandacht voor de patiënt belangrijk.

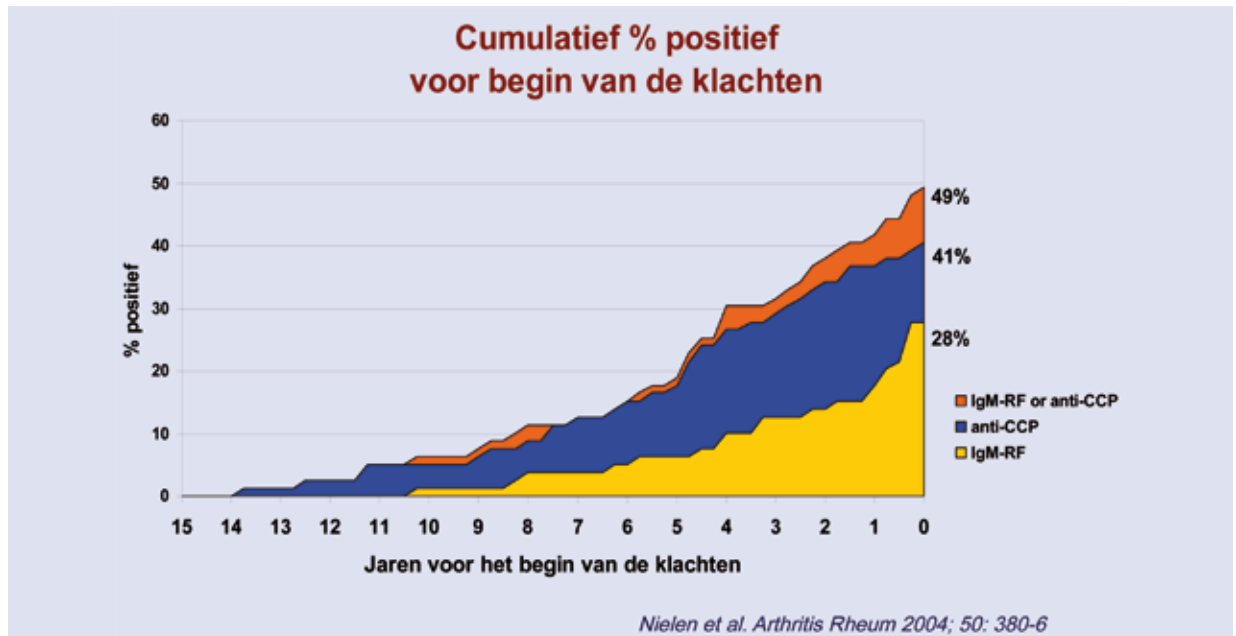
15

Wie loopt er gevaar om reuma te krijgen?

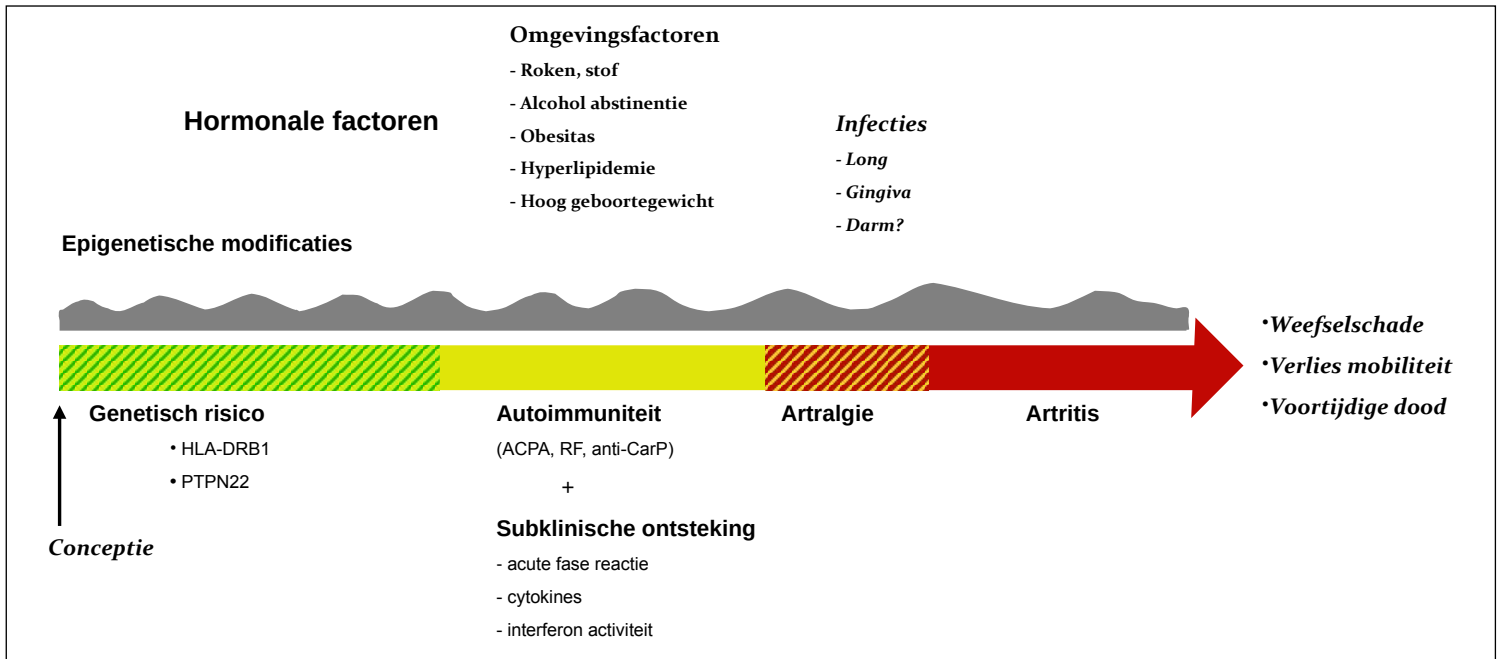
Mensen met pijn in de ledematen of met familieleden die reumatoïde artritis hebben, willen graag weten of zij die ziekte ook zullen krijgen. Tot voor kort was daar geen goed antwoord op te geven.

Reumatoïde artritis (RA) behoort tot de zogenaamde multifactoriële ziekten. Dat betekent dat er geen enkelvoudige oorzaak voor valt aan te wijzen, maar dat een

samenspel van erfelijke aanleg en omgevingsfactoren tot de ziekte leidt. Hoewel de meeste gevallen van RA op zichzelf staan, is er een duidelijk familiair risico: 5% van de eerstegraadsfamilieleden van reumapatiënten heeft de ziekte ook, tegen 1% van de algemene bevolking. De sterkste genetische risicofactor voor RA (codenaam HLA-SE) werd al in 1978 ontdekt. De laatste jaren zijn er nog vele andere ontdekt met een meestal



ACPA-/RF-bloeddonoren.



Tijddlijn RA.

licht verhoogd risico. Toch kunnen deze factoren samen maar voor 30% verklaren waarom iemand RA krijgt.

Het onderzoek naar risicofactoren voor RA kreeg een flinke zwengel toen ontdekt werd dat voor RA specifieke autoantistoffen (tegen het eigen lichaam gerichte antistoffen), zoals reumafactoren en de nog specifiekere ACPA, gemiddeld vijf en soms wel vijftien jaar voor het begin van de klachten al in het bloed te vinden zijn. Daarmee werd het duidelijk dat er vaak een lange fase van een ontregeld immuunsysteem optreedt, waar de toekomstige reumapatiënt helemaal geen weet van

heeft. In die periode is er ook een toename van ontstekingsbevorderende eiwitten. Het immuunsysteem is blijkbaar al lang actief voordat er klachten en verschijnselen optreden. In deze fase van auto-immuniteit en wellicht al lang daarvoor werken allerlei omgevingsinvloeden op de mens in, die de balans in de richting van deze specifieke ontsteking kunnen verschuiven. Reumafactoren en ACPA zijn bijvoorbeeld sterk gekoppeld aan zowel HLA-SE als de omgevingsfactor roken. Ten slotte kunnen infecties de mate van ontsteking verder doen toenemen zodat de drempel naar de eerste ziekteverschijnselen wordt overschreden. Dat zouden

infecties van de gewrichten kunnen zijn, zoals voorkomt bij griep, maar ook infecties op afstand, zoals in de luchtwegen of het tandvlees.

Omdat de eerste klachten van RA nogal aspecifiek zijn (bijna iedereen heeft immers wel eens last van de gewrichten), bestaat de eerste test bij een verdenking op reuma vaak uit het bepalen van ACPA en reumafactoren. Als ACPA sterk positief is, of als beide testen positief zijn, is er een kans van 40% dat binnen twee jaar RA ontstaat. Het risico wordt verder verhoogd door de aanwezigheid van kenmerken, zoals korte klachtenduur, intermitterende klachten, een hoge mate van pijn en het niet gebruiken van alcohol. Overgewicht en zelfs een hoog geboortegewicht geven een verhoogd risico, om maar te onderstrepen dat de aanloop naar de ziekte een langdurig proces is.

Kenmerken als erfelijke opmaak, leefstijl en infectiedruk kunnen sterk verschillen per regio. Zo komt RA in tropische gebieden weinig voor. Het zou interessant zijn te weten of er in onze streken minder RA voorkwam voor-

dat de moderne leefstijl van de vorige eeuw in zwang kwam. Het onderzoek hiernaar wordt bemoeilijkt omdat men tot halverwege de vorige eeuw de belangrijkste reumatische ontstekingsziekten, RA en de ziekte van Bechterew, nog niet van elkaar kon onderscheiden. Opmerkelijk is dat er nauwelijks aanwijzingen zijn dat RA in Europa voorkwam voordat wij in contact kwamen met het Amerikaanse continent, terwijl er wel documentatie is dat RA al duizenden jaren voorkomt in dat continent.

Onderzoek naar 'gezonde' mensen met een verhoogd risico (familieleden van reumapatiënten en mensen met reumafactor en/of ACPA) zal in de komende jaren kunnen leiden tot een bloedtest van diverse kenmerken in combinatie met enkele vragen, waarmee dan een nauwkeurige schatting wordt verkregen van het risico op RA. Echt interessant is dit natuurlijk pas wanneer er ook een effectieve behandeling komt om RA te voorkomen. In de tussentijd zijn de rokende naaste familieleden van ACPA-positieve reumapatiënten alvast gewaarschuwd dat zij letterlijk en figuurlijk met vuur spelen.

De rol van de (orthopedisch) chirurg

Tot halverwege de jaren zestig van de 20e eeuw beperkte de rol van de orthopedisch chirurg in de behandeling van reumapatiënten zich tot synovectomieën en artrodesen. Deze operaties spelen nog steeds een belangrijke rol binnen de reumachirurgie maar prothesiologie vormt een steeds belangrijker deel van het werk van de orthopedisch chirurg. Met de komst van goede antireumatica, en zeker van de biologicals, is een medicamenteus onbehandelbare synovitis zeldzaam.

De eerst beschreven heupartroplastiek werd in 1826 verricht door John Rea Barton. Het ging om een subtrochantere osteotomie met als doel het creëren van een pseudoartrose. Deze correctieosteotomieën werden in de jaren 50 verder ontwikkeld. In 1928 verrichtte Girdlestone een resectiearthroplastiek voor coxitis tuberculosa. Deze techniek wordt incidenteel nog gebruikt, met name bij gefaalde prothesiologie en infecties. Al aan het einde van de 19e eeuw werd er geëxperimenteerd met gewrichtsprothesen: zo gebruikte Gluck in 1890 een ivoren implantaat. Naast ivoor werd er ook geëxperimenteerd met hout, glas, bakeliet en dierlijke membranen, maar de resultaten waren erg teleurstellend. In de jaren 40 en 50 ontwikkelden de gebroeders Jean en Robert Judet een acryl hemiprothese die ook in Nederland geplaatst is. Sir John Charnley was eigenlijk de eerste die een heupprothese ontwikkelde die reproduceerbaar geplaatst kon worden. Vanaf 1958

is het concept van de *low friction arthroplasty* op de markt waarover hij in 1961 in *The Lancet* publiceerde. Hij noemde het terecht *a new operation*. Sindsdien zijn er honderden varianten op de markt gebracht met wisselende resultaten, maar zijn originele concept is nog steeds de basis van moderne heupprothesen.

Voor knieprothesen kwam die ontwikkeling nog later. Al in 1860 beschreef Verneuil een interpositiearthroplastiek waarbij er in de daarop volgende jaren allerhande materialen werden geprobeerd, zoals varkensblaas, fascia lata, bursaweefsel en verschillende soorten kunststof. In de jaren 40 werden de eerste metalen implantaten gebruikt, maar deze faalden snel en werden zelden gebruikt. Vanaf de jaren 50 werden zuivere scharnieren geplaatst die tevens geen succes waren omdat deze zich loswrikten uit het bot (of het bot brak). In de jaren 70 werd het concept van de *total condylar*-prothese ontwikkeld. Ook daarvan bestaan veel varianten, waarbij de achterste kruisband al dan niet wordt verwijderd en de polyethyleenlager kan draaien of schuiven.

Ten aanzien van de enkelprothese zijn de ontwikkelingen veel recenter. In de jaren 70 werd ook al geëxperimenteerd met enkelprothesen, maar ook deze faalden omdat ze geen rotatie toelieten. In 1981 kwam de *New Jersey low contact stress prothese* op de markt, de eerste *mobile bearing* enkelprothese die ook wat rotatie



Sir John Charnley, de ontwikkelaar van de low friction arthroplasty heupprothese.



De Charnley heupprothese.

Huib van der Heide



Charles Sumner Neer.

en translatie toestond. Bijna alle sindsdien ontwikkelde protheses gaan uit van dit concept en bestaan uit twee metalen delen met daartussen een polyethyleenlager.

Voor de bovenste extremiteit werden ook protheses ontwikkeld. Die ontwikkeling ging langzamer omdat er minder behoefte aan was doordat de niet-gewichtdragende gewrichten minder (primaire) slijtage laten zien. De echte doorbraak kwam in 1951 toen Neer de kop verving door een vitalliumcomponent. Sindsdien zijn er veel verschillende types ontwikkeld maar het concept van Neer is in essentie na zestig jaar nog steeds ongewijzigd.



Totale knieprothese.



Schouderprothese.



Mobile bearing totale enkelprothese.

Hoewel een resectieartroplastiek bij de elleboog wel pijnvermindering geeft, blijft er een instabiel neogewricht over waarvan de functie zeer beperkt is. Voor de voet worden er nauwelijks of geen protheses geplaatst bij RA. De standaardbehandeling is een *triple* artrodese van de achtervoet waarbij talus, calcaneus en cuboïd aan elkaar vastgezet worden om zo een stabiele voet in een juiste stand te krijgen. Voor wat betreft de voorvoet zijn er wel wat veranderingen opgetreden: van oudsher werd er resectieartroplastiek verricht volgens Hofman of Clayton, de laatste jaren worden de MTP-gewrichten vaker gespaard en wordt er een open repositie van deze gewrichten gedaan. De belangrijkste ingreep voor de hallux is nog steeds de (corrigerende) artrodese.

Vóór de jaren zeventig was de rol van de (orthopedisch) chirurg beperkt omdat de prothesiologie toen nog onvoldoende ontwikkeld was. In de jaren zeventig en tachtig werden die mogelijkheden groter en was er behoefte

aan orthopeden die zich toelegden op de chirurgische behandeling van reumapatiënten. Internationaal zijn er verschillende reumachirurgische verenigingen waarvan de ERASS (European Rheumatoid and Arthritis Surgical Society) de meest belangrijke is. Nationaal werd ook de behoefte gevoeld voor meer samenwerking tussen reumatologen, orthopeden, revalidatieartsen, plastisch en neurochirurgen. In 1988 werd het eerste reumachirurgiecongres gehouden in het Slotervaartziekenhuis, de NERASS (Netherlands Rheumatoid Arthritis Surgical Society) werd in 1991 opgericht en had 24 (aspirant-) leden. In de daaropvolgende decennia groeide de vereniging uit tot meer dan 200 leden. Met de benoeming van dr. R.G. Poll als bijzonder hoogleraar reumachirurgie aan de VU werd het deelspecialisme 'volwassen'. De laatste jaren zien we een daling van het ledenaantal en ook een duidelijke teruggang van het aantal reumachirurgische ingrepen.

Splitters en lumpers

Pijnlijke gewrichten zijn er altijd geweest. Hippocrates en Galenus schreven de pijn toe aan stroming van zwarte gal naar de gewrichten. Het Griekse woord voor stromen is $\rho\omega$ en daarmee leeft deze opvatting uit de oudheid voort in 'Reuma'. Hiermee wordt in de volksmond het diagnostische spectrum van de reumatoloog aangeduid. Maar dokters weten beter. Al vijf eeuwen wordt de boom van gewrichtspijn ontleed. Het gereedschap is verbeterd en dat heeft geleid tot nieuwe inzichten en nieuwe diagnoses.

Deze voortschrijdende ordening, de taxonomie van ziekten, is voer voor reumatologen. Diagnosen, classificatie en criteria staan stevast op het menu bij casuïstiek, onderwijs en nascholing. Het debat aan tafel gaat tussen de lumpers, die diagnosen op hoofdlijnen groeperen, en de splitters, die zoeken naar verfijning met diagnosen en therapie op maat.

Met de SDR, Standaard Diagnoseregistratie voor de Reumatologie, liep de reumatologie sinds 1979 voor op andere specialismen. Schouderpijn werd in de SDR vermeld met zes subdiagnosen: één voor elke pees en slijmbeurs. Vanwege het moeizame onderscheid op grond van lichamelijk onderzoek wonnen de lumpers en werd de DBC-diagnose beperkt tot schouderklachten. Maar met de opkomst van de echografie ging de slinger van de klok weer terug. Zien is geloven en we onderscheiden weer individuele peesontstekingen, calcificaties en bursitis.

Artritis is het hoofdgerecht van het reumatologische menu. In de Engelstalige wereld valt zelfs artrose er onder en daarmee barst de taxonomische strijd los, want in Nederland horen artrose en spondylose onder de hoofdstam van degeneratieve aandoeningen van het bewegingsapparaat. Artritis wordt naar oorzaak gesplitst in infectieus, kristalgemedieerd, endocrien of, de grootste groep: idiopathisch. In die laatste groep zitten de wetenschappelijke uitdagingen, de zoektocht naar nieuwe ziekten en betere behandelingen. Het lijkt langzaam, maar wie voor 1980 is opgeleid leerde nog niets over parvovirus, *Borrelia* en hiv als oorzaak van gewrichtsklachten. Reumatoïde artritis, de meest voorkomende gewrichtsontsteking van onbekende oorzaak, kende in vijftig jaar drie sets van classificatiecriteria. Nederlandse wetenschappers legden de basis voor de anti-CCP-antistoffen, die met de verbeterde beeldvorming door echo en MRI de criteria verfijnden. Het variabele verloop van deze ziekte doet vermoeden dat de splitters hier nog braakliggend terrein vinden. De toekomst brengt ons vast nog meer nieuwe diagnosen.

Vasculitis is voor de fijnproevers van diagnostiek. Dit chaotische toetje wordt versierd met diagnosen als overlapsyndroom en ongedifferentieerde auto-immuunziekte. Brevetten van nog onvoltooide inzichten die getuigen van het brede spectrum van symptomen waar de reumatoloog mee wordt geconfronteerd. De ook in



Galenus.

Weke delen aandoeningen
 501 Bursitis of tendinitis - steriel
 502 Bursitis of tendinitis - infectieus
 503 Schouder problematiek
 599 Overige weke delen aandoeningen

Enkele DBC-aandoeningen.

Nederland ontdekte anticytoplasmatische antistoffen (ANCA) hebben geleid tot betere classificatie van granulomatose met polyangiitis. Dat kwam goed uit, want zelfs het oorlogsverleden van Friedrich Wegener speelde een rol bij de vernieuwing van de nomenclatuur.

Tussen al deze groeiende inzichten is jicht de oudst bekende, best omschreven en meest stabiele reumatologische diagnose. Niet verwonderlijk want de pathofysiologie, van genetica en omgevingsfactoren tot snelle diagnostiek en effectieve therapie, is bij jicht bekend. Dan begrijp je dat de discussie over taxonomie eigenlijk over etiologie gaat.

Wie hebben er nu gelijk: de splitters of de lumpers? Natuurlijk geen van beiden. Het geheim is dat het debat tussen hen prikkelt tot het stellen van vragen en diagnostische inzichten verdiept. Als we het eens zijn over de oorzaken en de daaruit voortvloeiende symptomen snappen, leidt dat vaak tot een goede behandeling. Maar die kennis kunnen we alleen verzamelen door mensen die met ziekteverschijnselen bij ons komen eerst te beschrijven en te classificeren. Op basis van de patronen die we dan herkennen kunnen we andere mensen beter behandelen. En daar gaat het om.

Gene Hunder heeft het in 1998 prachtig samengevat: 'We must keep in mind that classification criteria and diagnoses are not diseases. They are descriptors that change as new knowledge is acquired.'

V. Weke delen reuma

0726.0008	frozen shoulder
0726.1001	rotator cuff syndroom van de schouder
0726.2005	periarthritis humeroscapularis
0726.3306	bursitis elleboog
0726.6000	bursitis knie
0727.3002	bursitis overige
0726.7002	metatarsalgie
0727.0004	tenosynovitis
0726.9007	tendinitis
0726.3205	epicondylitis
0726.5004	enthesopathie van de heup
0726.8009	overige perifere enthesopathiën
0304.0001	carpaal tunnel syndroom
0723.4000	brachialgie
0729.2002	andere neuralgiën
0722.0008	H.N.P. cervicaal
0722.1005	H.N.P. lumbaal

hyperost. spondylose (Forestier)	<input type="checkbox"/>	salmonella
secundaire artrose	<input type="checkbox"/>	yersinia enterocolitica
(N.B. primair jicht zo mogelijk ook vermelden)		over. react. artritis
V. Weke delen reuma		overige bacteriële
frozen shoulder	<input type="checkbox"/>	viraal
rot. cuff syndr. v.d. schouder	<input type="checkbox"/>	fungus
periarthritis humeroscapularis	<input type="checkbox"/>	parasieten
bursitis elleboog	<input type="checkbox"/>	VIII. Traumatisch
bursitis knie	<input type="checkbox"/>	artropathieën
	<input type="checkbox"/>	meniscusl. of de

COMMISSIE VOOR REUMA ONDERZOEK - TWO - LEIDEN
 INSTITUUT EPIDEMIOLOGIE - ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

hyperost. spondylose (Forestier)	<input type="checkbox"/>	58
secundaire artrose	<input type="checkbox"/>	59
frozen shoulder	<input type="checkbox"/>	70
rot. cuff syndr. v.d. schouder	<input type="checkbox"/>	71
periarthritis humeroscapularis	<input type="checkbox"/>	72
bursitis elleboog	<input type="checkbox"/>	73
bursitis knie	<input type="checkbox"/>	74
bursitis overige	<input type="checkbox"/>	75
metatarsalgie	<input type="checkbox"/>	76

569 [] Schouderaandoening:

061 ()	Acromioclaviculaire artropathie
062 ()	Bursitis subacromialis/subdeltoidaea
063 ()	Frozen shoulder / capsulitis adhesiva
064 ()	Tendinitis biceps
065 ()	Tendinitis infraspinatus
066 ()	Tendinitis subscapularis
067 ()	Tendinitis supraspinatus
068 ()	Overig / onbekend

Van boven naar beneden: registraties van DBC-aandoeningen uit 1979; 1980; 1989; 1994.

Jan van Breemen, de eerste reumatoloog

Jan Frans Leonard van Breemen (1874-1961) behaalde op 8 juni 1901 zijn artsexamen. Hij is geboren en getogen in Amsterdam, waar zijn vader koopman was. Na het gymnasium ging hij geneeskunde studeren aan de Gemeente Universiteit. 'Het was eigenlijk toeval dat ik geneeskunde koos', zei hij later. Hij wilde eigenlijk naar zee, maar hij werd niet aangenomen op de zeevaartschool vanwege slechte ogen.

Tijdens zijn studie voelde hij zich het meest aange trokken tot de fysiologie. Hij zou assistent worden van professor Place, fysioloog, en dacht zijn leven te zullen wijden aan de wetenschap. Maar Place overleed voordat het zover kwam en Van Breemen nam een baan aan als gemeentearts. Hij werd verantwoordelijk voor een deel van het armenhuis en de badhuizen. Daarnaast werkte hij als huisarts. In het armenhuis zag hij voor het eerst ernstig misvormde reumapatiënten.

Hij was zeer geïnteresseerd in de fysische therapie. Fysische therapie werd gezien als het toedienen van prikkels, vooral via de huid, om de functie van organen te stimuleren of te remmen. Men meende dat bij veel ziekten sprake was van een verstoorde werking van organen of een verstoorde balans tussen de werking van organen. Met fysische prikkels zoals warmte, kou en elektrische prikkeling zou de werking van organen



Dr. Jan Frans Leonard van Breemen.

beïnvloed kunnen worden. Van Breemen werd vooral aangetrokken tot het wetenschappelijke van de fysiologie en de fysische therapie. Men deed in die tijd veel experimenten waarbij bijvoorbeeld de huid met kou werd geprikkeld en men vervolgens de doorbloeding ging meten. Kou, warmte en voltages waren goed te doseren en de reacties als contracties van spieren en veranderingen van temperatuur waren nauwkeurig te meten.

Medicijnen vond hij vaak riskant. De benodigde dosering was moeilijk te schatten en er waren vaak ongewenste

effecten. Bovendien waren er maar weinig geneesmiddelen die de oorzaak van de ziekte aanpakten of een duidelijk gunstig effect op het beloop hadden.

De ontdekking van microbiële ziekteverwekkers (door bijvoorbeeld Pasteur en Koch) had nog niet geleid tot betere geneesmiddelen dan de al bekende, zoals zilvernitraat, zwavelpasta's en kwikverbindingen. Het besef van aseptische en antiseptische maatregelen hadden de infecties na operaties en bevallingen sterk verminderd.

Schoon water en rioleringsystemen hadden de cholera-epidemieën ingeperkt. Maar antibiotica en tuberculostatika kwamen pas vele jaren later.

Er was veel belangstelling voor hygiëne en voor de 'onschuldige' therapieën van de fysische geneeskunde. Echter, de leermeesters van Van Breemen beschouwden de fysische therapie als kwakzalverij.



Dr. Jan van Breemen en dr. Philip Hench.

Van Breemen bezocht buitenlandse kuuroorden, waar hij veel leerde over de fysische geneeswijzen. Maar hij heeft wel haast zeker ook gekeken naar het succes van Johan Georg Mezger (1838-1909). Deze arts en fysisch therapeut was beroemd in heel Europa. Hij had veel Koninklijke patiënten. Hij hield eerst praktijk in het Amstel Hotel en later in een Zorghotel in Nieuwendam, in Zandvoort, in zijn villa in Domburg en in Wiesbaden. Mogelijk heeft het succes van Mezger Jan van Breemen geïnspireerd tot het oprichten van zijn Instituut voor Fysische Therapie. Er waren in Nederland kuurmogelijkheden in Zandvoort en in het Kurhaus in Scheveningen. Dr. Mezger was veel te duur voor de gewone middenstanders en ook het bezoeken van buitenlandse kuuroorden was niet goedkoop. Jan van Breemen mikte met zijn instituut op de groeiende middenstand van Amsterdam. Hij zag een gat in de markt. Hij was een overtuigd socialist. Zodra hij met zijn polikliniek redelijk inkomsten genereerde opende hij een consultatiebureau voor minvermogenden.

Aanvankelijk zag hij vooral neurologische ziektebeelden, maar na een aantal jaren kwamen er steeds meer reumapatiënten. Reumapatiënten waren bij dokters niet erg welkom; zij konden deze patiënten niet helpen en beschouwden het ziektebeeld meestal als een ouderdomskwaal. Van Breemen meende met zijn fysische therapie wel iets te kunnen bereiken. In het armenhuis had hij eens een erg gehandicapte man met fysische therapie zover beter gekregen dat deze weer voor zichzelf kon zorgen.

Hij ging zich verdiepen in de zorg voor reumapatiënten en probeerde zo veel mogelijk anderen, met name huis-

artsen en internisten, voor het reumaprobleem te interesseren. Hij hield voordrachten, schreef artikelen en boeken, onderhield contacten met gezagdragers, geldschieters en – vooral veel buitenlandse – collegae. Van Breemen correspondeerde gemakkelijk in het Frans, Duits en Engels. Hij stichtte een groot aantal verenigingen, stichtingen en instituten en organiseerde internationale congressen. Hij was onder andere de oprichter van het Nationaal Reumafonds, de Nederlandse specialistenverenigingen voor reumatologie en voor revalidatie en de European League Against Rheumatism (EULAR).

Van Breemen was ervan overtuigd dat zijn fysische therapie iets te bieden had, maar dat het reuma niet kon genezen. De ziekte moest op meerdere fronten aangepakt worden. De uiteindelijke oplossing verwachtte hij van onderzoek door internisten. Hij kreeg vooral veel steun van niet-medici. Geld voor onderzoek kreeg hij ook, maar dat ging meestal op aan behandelingen. Hij was zelf geen groot wetenschappelijk onderzoeker. Onderzoek naar oorzaak, diagnostiek en therapieën voor reumatische ziekten kwam pas op gang toen professor Keunen in 1934 in het Leidse academisch ziekenhuis een afdeling voor reumatologie opende en de epidemioloog Muntendam twee jaar later het reumaprobleem in kaart bracht.

Van Breemen was een socialist die, net als zijn collega Sarphati, een visie had op de organisatie van de volksgezondheidszorg, met name de reumazorg. Hij was de grondlegger van de reumatologie en de reumarevalidatie in Nederland en organisator van nationale en internationale samenwerking.

Hans Valkenburg, vader van de reuma-epidemiologie

Zelf zou Hans Valkenburg deze eretitel nooit accepteren. Dat lag niet in de aard van deze in 1925 in Medan, in het toenmalige Nederlands-Indië geboren grondlegger van de Nederlandse epidemiologie. Hij beschouwde een van zijn eigen leermeesters, namelijk John Lawrence uit Manchester, als de vader van de reuma-epidemiologie. De veelzijdige Hans Valkenburg geldt echter met recht als de vader van de Nederlandse epidemiologie, inclusief de reuma-epidemiologie in (ondermeer) ons land.

Het specialisme reumatologie en in het verlengde daarvan de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) ontstond in 1948 uit enerzijds een Leidse interne geneeskundige tak en anderzijds een Amsterdamse fysisch-geneeskundige tak waaraan onlosmakelijk de namen van respectievelijk Hans Goslings en Jan van Breemen verbonden zijn (zie ook elders in deze canon). Vanuit Leiden is in de persoon van Hans Valkenburg in de jaren zestig een sterke epidemiologische benadering en beïnvloeding van de reumatologie in Nederland ontstaan. Opvallend is dat hij na repatriëring naar Nederland (1946) opgeleid is tot internist (1955-1959) en vervolgens bacterioloog werd (1963). Daarna was hij van 1963 tot 1969 hoofd van de afdeling epidemiologie binnen het Leidse Instituut voor Reumaonderzoek (IRO), terwijl hij behalve aan de afdeling reumatologie van het acade-



Hans Valkenburg.

misch ziekenhuis (AZL) in Leiden, onder leiding van prof. Hans Goslings – ook wel Goslinks genoemd – tevens verbonden was aan de afdeling microbiële ziekten van dat ziekenhuis. Aan het hoofd van deze afdeling stond prof. Wim Goslings – ter onderscheiding van zijn sociaal zeer geëngageerde broer ook wel Gosrechts geheten.

Al in die tijd sloot de bestudering van reumatische inflammatoire aandoeningen met onbekende oorzaak nauw aan bij die van ontstekingen van microbiële aard. Valkenburg hield zich aanvankelijk vooral bezig met de

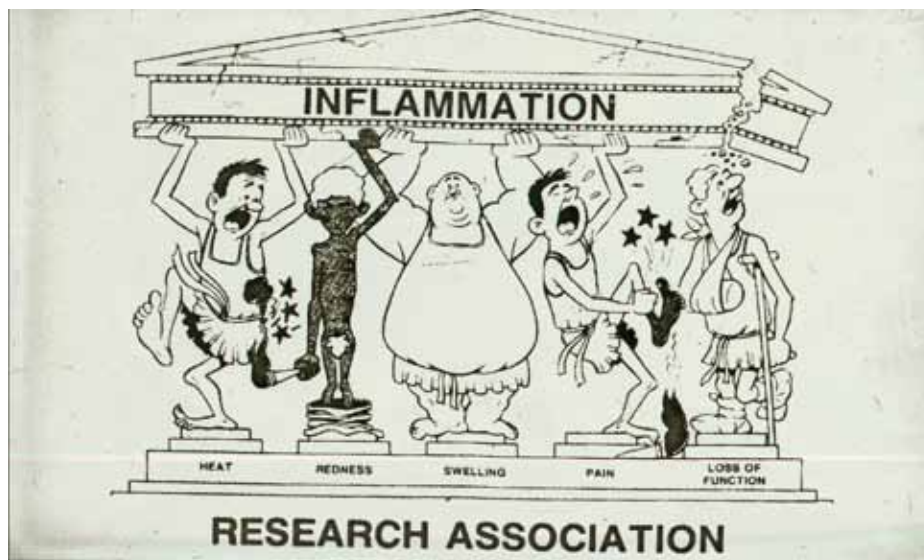
relatie tussen infecties veroorzaakt door streptokokken en acuut reuma of acute glomerulonefritis. Toen in Nederland het aantal nieuwe gevallen van acuut gewrichtsreuma sterk daalde, besloot Valkenburg zich voortaan toe te leggen op de epidemiologie van chronisch reumatische aandoeningen, in het bijzonder reumatoïde artritis (RA) en de determinanten daarvan, zoals reumafactoren in zowel klinische als niet-klinische populaties. Epidemiologisch onderzoek van niet-infectieuze, chronische ziekten was voor Nederland echter een geheel nieuw terrein. Via een ZWO-subsidie had hij zich in Ann Arbor aan de University of Michigan diepgaand en met vrucht kunnen oriënteren op dit type onderzoek (1961-1963). Ook deed hij in Leiden twee jaar praktische ervaring op in de patiëntenzorg op de polikliniek reumatologie. Toen het IRO in Leiden in het woelige water van een ophanden zijnde opheffing kwam, willigde hij het verzoek van prof. Dries Querido in. Deze was de eerste decaan van de nieuwe medische faculteit in Rotterdam. Hij vroeg Valkenburg daar hoogleraar epidemiologie te worden. De afdeling beschikte ook over eigen laboratoriumfaciliteiten waar ondermeer gewerkt werd aan verdere determinering van reumafactoren (dr. Frank Klein). In Rotterdam werd de hoofdschotel van het onderzoek gevormd door het Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer (EPOZ), een in principe longitudinale studie

bij 10.000 personen van 5 jaar en ouder. Daarbij werden naast reumatische aandoeningen (zoals RA, artrose en spondylitis ankylopoetica) ondermeer ook hart- en vaatziekten, chronisch aspecifieke longaandoeningen en urineweginfecties bestudeerd. Valkenburg heeft zich zeker niet alleen op populatieepidemiologie toegelegd. Hij was en werd toenemend ook de voorvader van de Nederlandse klinische epidemiologie. Daarbij legde hij – van oorsprong een clinicus – het accent op de klinisch-epidemiologische denktrant, meer nog dan op de methodologie van de epidemiologie (zijn oorspronkelijke leeropdracht). Ook op deze wijze heeft hij de Nederlandse reumatologie, maar ook andere disciplines, in sterke mate direct of indirect (ondermeer via promovendi en latere hoogleraren) in sterke mate en van generatie op generatie beïnvloed. Valkenburg was 45 maal promotor en 11 maal copromotor. 15 maal betrof het een promotie op het gebied van het bewegingsapparaat. Bij zijn afscheid als hoogleraar heeft de NVR hem het *geweten van de reumatologie* genoemd. Hij bracht wetenschappelijke twijfels aan waar ten onrechte zekerheid vermoed werd; hij nuanceerde vaak apodictische meningen en probeerde vermoedens te substantiëren. Daarnaast was hij als epidemioloog regelmatig de aangever van suggesties waarmee de fundamentele wetenschap verder op weg kon gaan.

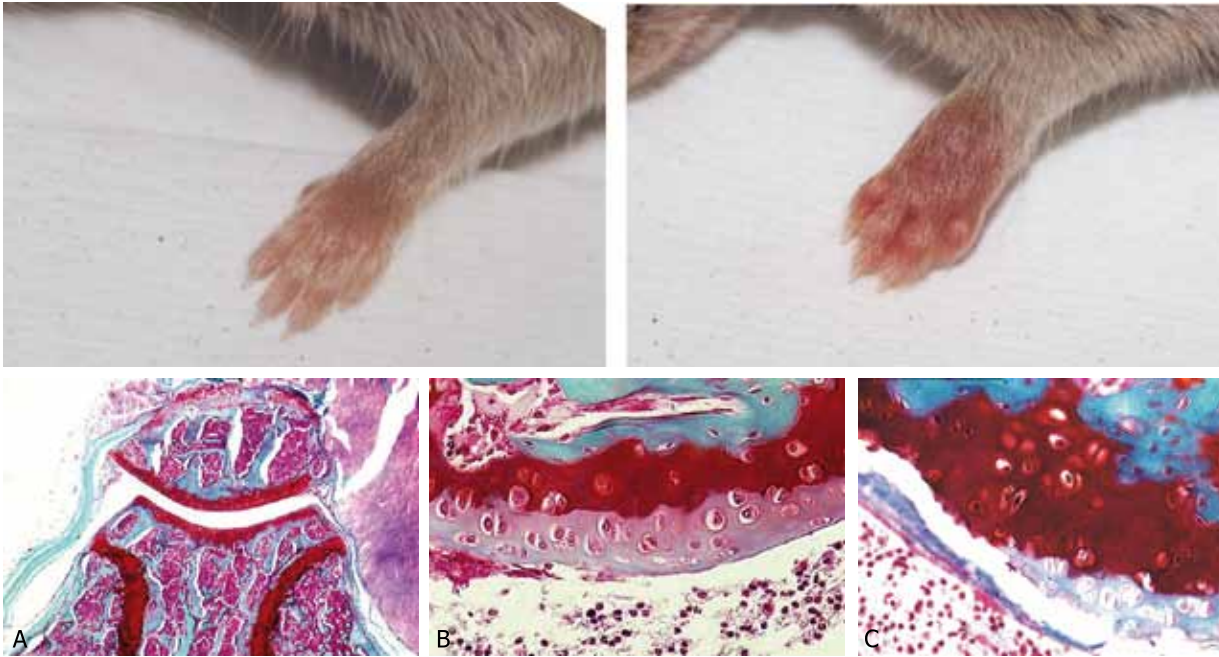
Ontsteking en beschadiging: een academisch en klinisch probleem

Al in de Griekse oudheid werd door Celsus het ontstekingsproces beschreven als calor, rubor, tumor en dolor. Daar is later het begrip *functio laesa* aan toegevoegd. De cartoon van de IRA, de internationale Inflammation Research Association, niet te verwarren met de omstreden Ierse verzetsbeweging, geeft deze elementen van de ontsteking beeldend weer met belangrijke aandacht voor het begrip weefselschade en functieverlies (figuur 1). Het origineel is waarschijnlijk gemaakt door de Engelse onderzoeker Derek Willoughby.

Bij reumatoïde artritis (RA) speelt functieverlies een uiterst belangrijke rol. De chronische ontsteking van de gewrichten gaat gepaard met weefselschade aan onderdelen van de gewrichten, zoals kraakbeen en bot (figuur 2). Functieverlies en invaliditeit ontstaan door onherstelbare schade aan deze weefsels. Het is dan ook geboden om het optreden van schade in een vroeg stadium krachtig te bestrijden. Of het afdoende is om de ontsteking te onderdrukken en daarmee en passant ook alle schade, is nog steeds onderwerp van discussie.



Figuur 1. Speelse afbeelding van verschijnselen van ontsteking, met aandacht voor schade.



Figuur 2. Stadia van kraakbeenschade in het gewricht van de muis: normaal gewricht (a), reversibele schade (b) en irreversibel kraakbeenverlies (c).

In de afgelopen decennia zijn enorme stappen gemaakt om de processen van ontsteking en weefselschade op moleculair niveau te ontrafelen en daarmee de weg vrij te maken voor gerichte therapie. Rond 1980 werd cataboline ontdekt door het Strangeways laboratorium in Cambridge. Deze stof wordt met name gemaakt door geactiveerde macrofagen in het kapsel van het gewricht en heeft een dubbel katabool effect op de chondrocyten in het kraakbeen: een verhoogde afbraak van matrix door enzymafgifte en remming van synthese van nieuwe matrix. Later is cataboline omgedoopt tot het cytokine met het laagste rugnummer, interleukine-1 (IL-1). Ook andere cytokinen, zoals TNF en het van T-cellen-afkomstige IL-17, blijken naast een inflammatoire werking een

katabool effect op het kraakbeen te kunnen hebben, maar zijn aanzienlijk minder potent dan IL-1. Wel werd een sterke synergie waargenomen tussen TNF en IL-17, de meerwaarde van dubbeltherapie gericht op deze cytokinen is evident in proefdiermodellen en klinische toepassing verdient nadere aandacht.

In samenwerking met de farmaceutische bedrijven Pfizer, Merck en Novartis zijn neutraliserende antilichamen en transgene muizen ontwikkeld om de rol van IL-1 in proefdiermodellen nader te karakteriseren. Hoewel IL-1 niet steeds een dominante rol speelt in de mate van ontsteking bij verschillende vormen van auto-immuunartitis in de muis, bleek het wel altijd van cruci-

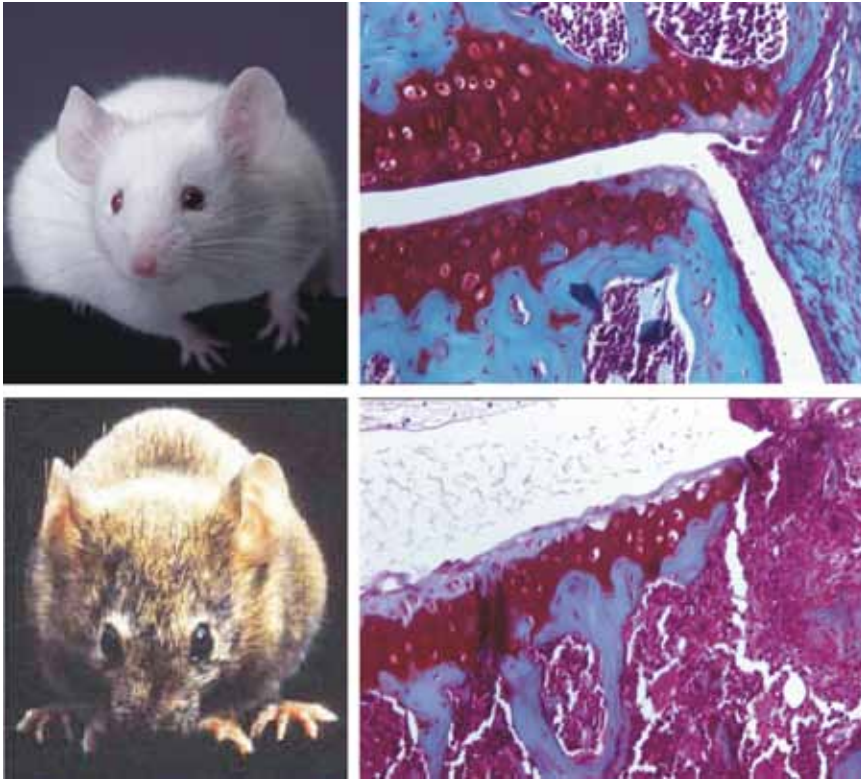
aal belang bij irreversibele kraakbeenschade. Het leek daarmee een zeer kansrijk doelwit voor behandeling. Toepassing van IL-1-gerichte therapie bij RA-patiënten was helaas beperkt effectief, met invloed op schade, maar geen remming van ontsteking. Het is door de baanbrekende, beschermende effecten van anti-TNF-therapie op zowel ontsteking als botschade op een zijspoor beland. Nadere analyse van de relatieve rol van TNF en IL-1 in een volledig TNF-gestuurd model, de TNF-transgene muis, onderstreepte nog eens de rol van IL-1 in schade. Deze gewrichtsontsteking liep uiteraard via TNF, maar boterosie was voor 50% en kraakbeenschade zelfs voor 100% IL-1-afhankelijk.

Boterosie en kraakbeenschade kunnen beide door ontsteking gestuurd worden, maar hebben zo hun eigen karakteristieke principes. Cytokinen, zoals TNF, IL-1 en IL-17, zijn betrokken bij botafbraak via inductie van RANKL dat de botafbrekende osteoclasten activeert. De simpele aanwezigheid van een overmaat aan cytokinen in een gewricht leidt daarmee tot boterosie. Dit proces is reversibel bij normalisering van de cytokinen en het verdwijnen van ontsteking. Cytokinen stimuleren kraakbeencellen (chondrocyten) tot afgifte van een set enzymen: de aggrecanases, die direct proteoglycaanverlies veroorzaken in de kraakbeenmatrix en latente metalloproteïnen die betrokken zijn bij collageenschade, maar eerst geactiveerd moeten worden. Zolang er geen collageenschade optreedt, is proteoglycaanverlies van het kraakbeen reversibel. Activering van latente metalloproteïnasen treedt op bij hoge concentraties cytokinen, wat klinisch waarschijnlijk zelden voorkomt, maar wordt ook veroorzaakt door aanwezigheid van immuun-

complexen. De aanwezigheid van immuuncomplexen is karakteristiek voor erosieve vormen van RA. Ze activeren macrofagen via Fc-gammareceptoren op het celoppervlak en maken dan metalloproteïnaseactiverende stoffen vrij.

Er zijn zowel activerende als remmende Fc-gammareceptoren die processen in balans kunnen houden. Baanbrekende studies in transgene muizen die een of meerdere van deze Fc-gammareceptorsubtypes missen laten hun cruciale en selectieve rol zien, aangezien erosie van kraakbeen voorkomen kan worden, terwijl ontsteking en botverlies gewoon doorgaan. Het is tevens interessant om te zien dat verschillende muizenstammen in variabele mate stimulerende en remmende Fc-gammareceptoren tot expressie brengen en dat dit correleert met de mate van erosieve schade die zij oplopen bij blootstelling aan dezelfde immuuncomplexen (figuur 3). Dit suggereert dat ook bij de mens ontsteking veel of weinig schade zal veroorzaken in verschillende individuen. De klinische toepasbaarheid van inzichten in remmende en stimulerende Fc-gammareceptoren staat nog in de kinderschoenen. Opregulatie van remmende Fc-gammareceptoren lijkt gestoord bij een subset van RA-patiënten en het is een uitdaging om wegen te vinden om dit proces te normaliseren.

Door verbeterde vroegdiagnostiek en agressieve behandeling in vroege stadia van artritis wordt schade tegenwoordig grotendeels onderdrukt. Amplificatie door ontspoorde auto-immuunprocessen, ten gevolge van weefselschade, wordt tijdig geremd en progressief erosieve vormen van RA worden nog maar zelden ge-



Figuur 3. Immuuncomplexe artritis in twee muizenstammen: Balb/c en DBA. Opvallend is de geringe schade in Balb/c-muizen, terwijl in de DBA-muis ernstige, irreversibele schade is opgetreden.

zien. Dit maakt een diepgaand begrip van schadeprocessen wellicht meer een academisch dan een klinisch probleem.

Een andere aandoening waarbij de relatie ontsteking versus schade zich in een toenemende interesse mag verheugen is artrose, wat mooi tot uiting komt in de tegenwoordig gebezigde benaming osteoarthritis (OA). Hoewel de kraakbeenschade veelal veroorzaakt wordt door biomechanische overbelasting en gestoorde groei-

factorrespons, lijkt in meer dan 50% van de humane OA een duidelijke 'ontstekingscomponent' aanwezig en groeit het besef dat remming van de synoviale activering therapeutische waarde heeft om schade te voorkomen. Eliminatie van macrofagen uit het synovium onderdrukt kraakbeenschade in experimentele OA en onderstreept een cruciale rol van deze cellen. Cytokinen zoals gevonden bij RA, lijken geen dominante rol te spelen en het is een nieuwe uitdaging om de 'destructieve ontsteking' in OA beter te begrijpen.

21

Vasculaire reumatologie

Een onverwachte nieuwkomer!

De behandeling van reumatoïde artritis (RA) heeft de afgelopen decennia een enorme sprong voorwaarts gemaakt en anno 2014 is (klinische) remissie van RA eerder regel dan uitzondering. Toch is nog steeds de mortaliteit verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking, wat voornamelijk van cardiovasculaire origine blijkt te zijn.

Hart- en vaatziekten (HVZ) vormen een van de belangrijkste doodsoorzaken in Nederland en verklaren ongeveer 30% van de totale sterfte. Het grootste deel van de cardiovasculaire sterfte wordt veroorzaakt door een hart- en/of herseninfarct op basis van atherosclerose (aderverkalking). Verschillende risicofactoren dragen hieraan bij, zoals de leeftijd, het mannelijk geslacht, een ongunstig lipidenprofiel (hoog totaalcholesterol, LDL cholesterol, triglyceriden en/of laag HDL-cholesterol), een te hoge bloeddruk, suikerziekte (diabetes) en roken.

Werd vroeger gedacht dat atherosclerose alleen een ophoping van vetten en kalk in de vaatwand was, tegenwoordig weten we dat het onderliggende mechanisme een ontsteking is. Veel van het huidige onderzoek richt zich dan ook op de rol van ontsteking bij HVZ. Zo blijkt dat ontsteking niet alleen de ontwikkeling van aderverkalking versnelt, maar ook een nadelige invloed heeft

op verschillende cardiovasculaire risicofactoren, zoals de bloeddruk en het lipidenprofiel. Theoretisch zou dit ook kunnen betekenen dat ziekten die gekenmerkt worden door een chronisch ontstekingsproces, zoals de gewrichtsziekten RA, de ziekte van Bechterew en arthritis psoriatica gepaard gaan met (versnelde) atherosclerose. Inmiddels is aangetoond dat RA gepaard gaat met een verdubbeld cardiovasculair risico ten opzichte van de algemene populatie en dat dit risico vergelijkbaar is met het cardiovasculaire risico bij patiënten met diabetes. Cardiovasculaire risicofactoren blijken dit verhoogde cardiovasculaire risico bij RA maar ten dele te verklaren, wat betekent dat de onderliggende ontsteking medeverantwoordelijk is voor de verhoogde kans op het krijgen van HVZ.

In vergelijking met RA is er minder literatuur over de omvang van het cardiovasculaire risico bij de ziekte van Bechterew en arthritis psoriatica beschikbaar, maar er zijn in toenemende mate aanwijzingen dat ook hier het cardiovasculaire risico verhoogd is.

Als ontsteking zo belangrijk is voor het verhoogde cardiovasculaire risico dan is het van belang om na te gaan wat het effect is van antireumatica op het cardiovasculaire risico. Het blijkt dat, als antireumatische therapie klinisch effectief is, het cardiovasculaire risico bij

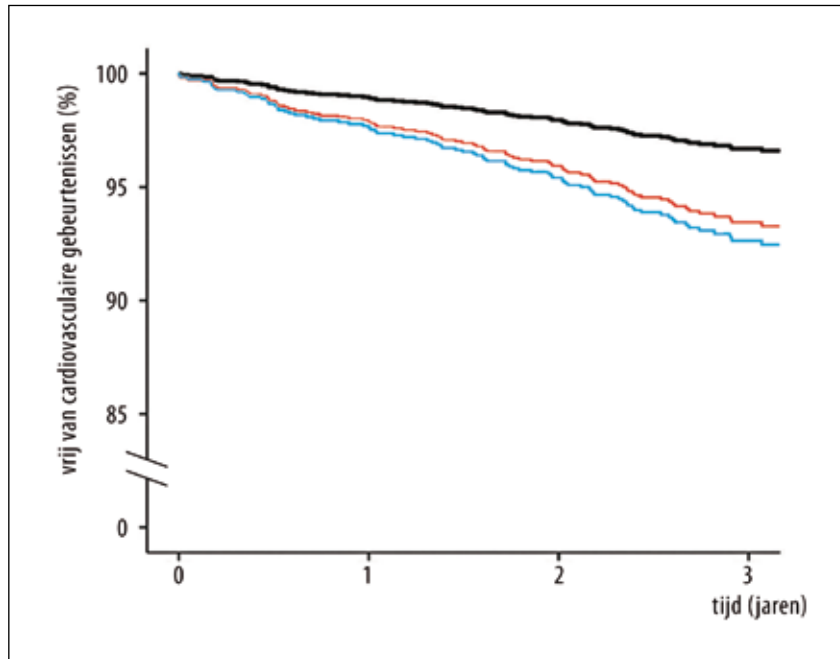
RA daalt. Het lijkt hierbij voorsnog niet uit te maken met welk middel de RA effectief behandeld is. Een belangrijke vermindering van het risico op HVZ is onder meer aangetoond voor methotrexaat en TNF-blokkerende medicijnen.

Het risico op HVZ bij diabetes is de afgelopen decennia fors afgenomen. Dit komt niet alleen door een betere behandeling van diabetes, maar door ook de aandacht voor en eventueel behandeling van risicofactoren van HVZ, zoals roken, een te hoog cholesterolgehalte en een te hoge bloeddruk. Op basis van deze gegevens moet, net als bij patiënten met diabetes, ook bij patiënten met chronische gewrichtsziekten extra aandacht worden besteed aan het risico op HVZ. Een duidelijk advies hoe dit 'cardiovasculair risicomangement' bij patiënten met chronische gewrichtsziekten moet worden uitgevoerd staat in de recent verschenen Europese en Nederlandse richtlijnen. Zo wordt jaarlijkse cardiovasculaire screening geadviseerd van alle patiënten met RA. Om een nauwkeurige tienjaarsrisicoschatting op HVZ te maken adviseert de Nederlandse richtlijn om bij de actuele leeftijd van RA-patiënten 15 jaar op te tellen en dan het tienjaarsrisico op HVZ met behulp van een tabel te bepalen (zie figuur 1). Behandeling met cholesterol- en/of bloeddrukverlagende therapie is dan geïndiceerd als dit risico 20% of hoger is. Daarnaast is uiteraard ook krachtige onderdrukking van de ontsteking noodzakelijk. Alleen op deze manier kan het risico op HVZ bij deze patiënten met chronische gewrichtsziekten worden verminderd.

Helaas blijkt uit zeer recent onderzoek dat er in de dagelijkse praktijk nog vaak sprake is van zowel onderherkenning als onderbehandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met RA, zowel door de huisarts als door de reumatoloog. Het spreekt voor zich dat



Figuur 1. Tienjaarsrisico op hart- en vaatziekten.



Figuur 2. Kaplan-meiercurve van de periode zonder cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met reumatoïde artritis zonder diabetes (blauwe lijn), patiënten met diabetes mellitus type 2 (rode lijn) en de algemene bevolking (zwarte lijn).

de reumatoloog de leidende rol hierin moet nemen om deze ongewenste situatie te veranderen. Naast aandacht voor de gewrichten van onze patiënten is anno

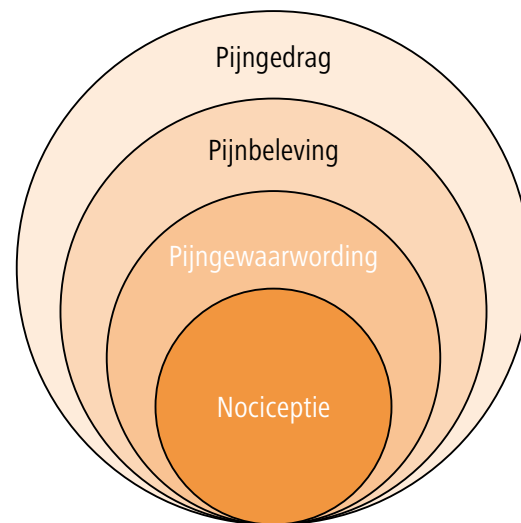
2014 ook aandacht voor hart en vaten essentieel. Op termijn leidt dit wellicht tot verbetering van de levensverwachting van onze patiënten!

Chronische pijn in de reumatologie

Chronische pijn is een van de meest kenmerkende en invaliderende symptomen, die resulteren in talrijke beperkingen in het dagelijks functioneren en een slechtere kwaliteit van leven bij patiënten met reumatische aandoeningen. Bij veelvoorkomende reumatische aandoeningen, zoals reumatoïde artritis en artrose, wordt de pijn mede veroorzaakt door terugkerende ontstekingsactiviteit of opgelopen gewrichtsschade door bijvoorbeeld verlies van kraakbeen. Echter, er is geen een-op-eenrelatie tussen de ontstekingsactiviteit of gewrichtsschade en de pijn die patiënten rapporteren. Ook komt chronische pijn voor bij reumatische aandoeningen waarbij de oorzaak van de pijn niet duidelijk aan biomedische processen is toe te schrijven, zoals bij fibromyalgie. Een mogelijke verklaring voor pijn in afwezigheid van of niet in verhouding staande tot een nociceptieve stimulus is centrale sensitisatie: een verhoging van de gevoeligheid van centrale neuronen binnen het centrale zenuwstelsel dat leidt tot overgevoeligheid voor stimuli (hypersensitiviteit), met als gevolg een versterking, verlenging of verspreiding van de ervaren respons op pijnlijke prikkels.

Bij reumatische aandoeningen hebben biopsychosociale modellen van pijn in toenemende mate aandacht gekregen, zoals de pijnmodellen van Loeser en Melzack (figuur 1). In deze modellen wordt de nadruk gelegd op het complexe samenspel van fysiologische (bijvoorbeeld

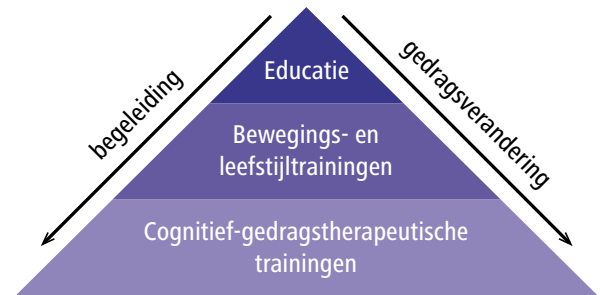
ontstekingsactiviteit of verhoogde spierspanning), cognitieve (bijvoorbeeld hypervigilantie voor lichamelijke sensaties) en gedragsfactoren (bijvoorbeeld vermindering van activiteiten) die deel uitmaken van de pijnervaring. Voor de diagnostiek bij reumatische aandoeningen wordt, naast de ziekteactiviteit of laboratoriumwaarden (bijvoorbeeld BSE als acute ontstekingsparameter), de subjectieve ervaring van pijn in kaart gebracht, bijvoorbeeld met een numerieke pijnschaal. Ook worden in toenemende mate aanvullende, in stand houdende cognitieve en gedragsmatige factoren in kaart gebracht, die chronische pijnklachten en beperkingen in het dagelijks leven mede kunnen beïnvloeden bij reumatische aan-



Figuur 1. Het multidimensionele pijnmodel van Loeser (1980).

doeningen. Voorbeelden zijn het overmatig catastropheren over de gevolgen van pijn voor het dagelijks leven of het zich terugtrekken en veelvuldig vermijden van dagelijkse activiteiten bij pijn.

Chronische pijn bij reumatische aandoeningen kent vaak een grillig en onvoorspelbaar beloop en is voor veel patiënten hinderlijk en invaliderend. Doordat pijn niet alleen een lichamelijke, zintuiglijke ervaring is, maar ook cognitieve en gedragsfactoren bepalend zijn voor de pijnervaring, worden naast medicamenteuze behandelingen ook in intensiteit opbouwende educatie-, bewegings- en leefstijlinterventies (bijvoorbeeld oefentherapie) en cognitief-gedragsmatige trainingen aangeboden (figuur 2). Het meest effectief in het verminderen van pijn, functionele beperkingen, angst en depressieve klachten is doorgaans het geven van een multidisciplinaire behandeling waarbij patiënten zowel educatie als oefen- en cognitieve gedragstherapie aangeboden krijgen. Echter, de effecten variëren per patiëntengroep en per individu. Cognitief-gedragsmatige interventies richten zich met name op het veranderen van cognities in het omgaan met pijn, reactivatie (het voorkomen van overmatige vermindering van beweging)



Figuur 2. Indeling in verschillende behandelvormen voor chronische pijn welke in multidisciplinaire behandelingen kunnen worden gecombineerd.

en stressmanagement. Met behulp van deze behandelingen verminderen vooral de beperkingen in het dagelijks leven en wordt de pijn voor patiënten beter hanteerbaar, waardoor deze minder invloed heeft op de dagelijkse activiteiten en de kwaliteit van leven van de patiënten. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen welke specifieke onderdelen van deze behandelingen voor welke patiëntengroepen in welk stadium van de aandoening het meest effectief zijn, om chronische pijn bij reumatische aandoeningen zo doelgericht en kosten-effectief mogelijk te kunnen behandelen.

Van wassen, wrijven en verzorgen naar taakherschikking in de reumazorg

An apple a day keeps the doctor away, maar juist door het eten van een appel koos de mens voor lijden en sterven. Zo kwam er reuma en werd reumazorg noodzakelijk.

De reumazorg bestond aanvankelijk uit wassen, wrijven en verzorgen door mantelzorgers gedreven door naastliefde of geldelijk gewin. Uiteindelijk heeft Florence Nightingale (1820-1910) gezorgd voor erkenning van het beroep van verpleegster, maar reumaverpleegsters kwamen er pas in 1905. Toen richtte Jan van Breemen zijn Instituut voor Fysische Therapie op en zette hij de reumatologie als medisch specialisme met zijn karakteristieke reumazorg nationaal en internationaal op de kaart. Belangrijk genoeg, want 10% van de populatie lijdt aan reuma en toen kon er niet veel méér geboden worden dan niet-medicamenteuze reumazorg: de reumarevalidatie. De focus lag daarbij naast wassen, wrijven en verzorgen op rust, reinheid en regelmaat en dat vond meestal plaats in speciale reumaklinieken, waar de reumazorg werd verleend door speciaal opgeleide reumaverpleegsters. De nazorg in de thuissituatie werd verricht door transmurale districtsverpleegkundigen van ReumaRevalidatie. Zij zorgden voor de maatschappelijke en psychosociale problematiek van de reumapatiënt, leverden revalidatiematerialen en deden huisbezoeken.

In de jaren tachtig verdween deze districtsverpleegkundige door het wegvallen van de traditionele sociale netwerken, door reorganisaties in de zorg en door een veranderende kijk op wat gezondheid is. De aandacht verschoof van reuma als ziekte naar het vermogen om te leven met reuma en haar beperkingen. Het aanspreekpunt voor de reumapatiënt verdween hiermee en de kennis van de reumarevalidatieverpleegkundige dreigde met het badwater te worden weggegooid.

De vraag naar professionele reumaverpleegkundigen nam echter sterk toe door de enorme vlucht van reumatologische kennis en wetenschap. De ontwikkelingen op diagnostisch en therapeutisch gebied en de veranderende inzichten in behandelstrategieën leidden tot een verschuiving van klinische naar poliklinische reumazorg. De reumaverpleegkundige verdween van de afdeling, maar kwam poliklinisch terug als reumaconsulent. Naast de (districts)verpleegkundige taken kreeg de reumaconsulent een nieuw takenpakket: het adviseren, informeren en voorlichten van reumapatiënten over reuma en haar gevolgen, het bieden van ondersteuning bij de maatschappelijke regelgeving en het organiseren van multidisciplinair overleg om de reumazorg rond de patiënt te optimaliseren. Dit verdichtte zich tot de kerntaak van de reumaconsulent: het coördinatorschap van de reumazorg rond de reumapatiënt. De consultfunctie



Florence Nightingale (1820-1910). Britse verpleegkundige, sociaal hervormer, statisticus en mystica. Haar wachtwoord was: Rust, Reinheid en Regelmaat.



Reumaverpleegsters werkzaam in het Instituut voor Fysische Therapie te Amsterdam.

van deze reumaverpleegkundige was hiermee een feit en in 1987 werd het beroep verpleegkundig reumaconsulent (VRC) wettelijk erkend.

In de volgende 25 jaar werden preventie en optimale reumazorg steeds belangrijker. Dubbele vergrijzing leidde tot een tsunami van reumapatiënten en steeds complexere zorg. Tegelijkertijd werd de reumapatiënt regisseur van zijn eigen reumazorg: zelfmanagement, zelfeducatie en het gebruik van zelfhulptools en beslisshulpen werden modern. Dit alles leidde tot een stijgende werkdruk en tot capaciteitsproblemen met opeenvolgend verdere specialisatie en professionalisering van de VRC en een toenemende belangstelling voor taakherschikking: het in samenwerking met de reumatoloog verschuiven van bepaalde taken naar de

VRC en naar de met een aanvullende mastersopleiding opgeleide nurse practitioner (NP), vanaf 2009 verpleegkundig specialist (VS) genoemd.

Het beroepspakket van de VRC en VS omvat naast de consultfunctie ook zelfstandige taken, zoals het ondersteunen van zelfmanagement, geven van educatie, monitoren van therapieën en vastleggen van ziekte-activiteitsscores. De VS kan daarnaast ook zelfstandig medische controles en intra-articulaire puncties/injecties verrichten, medicatie voorschrijven en verwijzen naar andere disciplines. Nieuw is de physician assistant (PA) reumatologie, die eenvoudige medische taken van de reumatoloog overneemt. Per 1 januari 2012 zijn VS en PA voor vijf jaar ook wettelijk bevoegd zelfstandig te handelen (zie wet BIG voor de VS en NAPA-certificaat voor de PA).



Ruimte voor waterbehandeling in het Instituut voor Fysische Therapie te Amsterdam.

Het einddoel omvat een op de individuele reumapatiënt toegesneden teambehandeling door *shared decision making* met een centrale rol voor de reumapatiënt. Deze teambehandeling is ook internationaal volop in ontwikkeling. Taakherschikking als onderdeel hiervan is momenteel in EULAR-verband onderwerp van wetenschappelijk onderzoek. De eerste resultaten zijn positief: reumazorg die door VS in teamverband wordt gegeven leidt tot betere uitkomsten en is kosteneffectief.

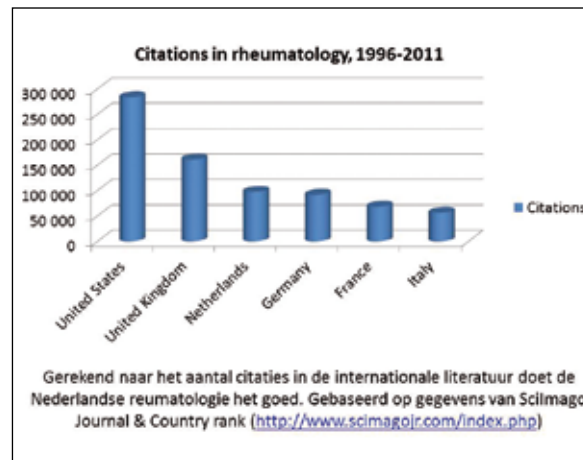
Reumaverpleegkundigen zijn inmiddels geïntegreerd in de Nederlandse reumazorg. In de toekomst zal hun rol nog verder uitgroeien door verdere personalisatie van de reumazorg. Zonder taakherschikking was deze ontwikkeling niet mogelijk geweest.

Van afstand bekeken

De Nederlandse reumatologie door de ogen van een expat

Nederland is, hoe je het ook wendt of keert, een klein land. We zijn ons daarvan bewust (mijn opa sprak altijd van 'ons kikkerlandje'), maar beginnen soms pas na een langer verblijf in het buitenland de betekenis ervan te begrijpen. In het buitenland – voor mij is dat gedurende veertien jaar de Verenigde Staten geweest en sinds 1998 Zweden – worden we niet veel opgemerkt. Nederland is maar zelden in het nieuws. Er moet een grote ramp gebeuren of iets heel bijzonders aan de hand zijn, zoals de troonswisseling misschien. Succes en falen van het Nederlands elftal willen de internationale pers ook nog wel halen, net als dat van andere sterren in de sport of cultuur.

In de reumatologie ligt dat anders. Hierin is Nederland een groot land of zoals dat met een irritant modernisme kan worden aangeduid een 'wereldspeler'. Met bibliometrische indices kan worden aangetoond dat de wetenschappelijke productie van de Nederlandse reumatologie enorm is. In vele metingen ligt Nederland globaal gezien op de derde of vierde plaats, na de Verenigde Staten en Groot-Brittannië, maar vaak nog voor Frankrijk en Duitsland, en altijd ver voor de vele andere grotere landen binnen en buiten Europa. Ook de



Aantal citaties in de internationale reumatologie, met Nederland op een verdienstelijke derde plaats.

invloed van de Nederlandse reumatologie in de wetenschappelijke context is groot. De wijd en zijd meest gebruikte maat voor ziekteactiviteit bij reumatoïde artritis is de DAS, ontwikkeld in Nijmegen. De radiografische schade bij deze ziekte wordt vaak gemeten met de gemodificeerde sharp-vanderheijdescore uit dezelfde werkplaats. Nederlandse studies zoals COBRA, BeSt en Camera worden vaak genoemd.

Wat is de verklaring van dit enorme succes van de Nederlandse reumatologie? Daar is natuurlijk geen simpel antwoord op te geven. Er zijn zeker meerdere factoren die hieraan hebben bijgedragen. In de eerste plaats heeft de academische geneeskunde binnen Nederland een gerespecteerde en daardoor sterke positie. Zowel in de studie als in de specialisatie wordt de wetenschap als belangrijk gezien. Promotie is voor velen na het behalen van het artsexamen een belangrijke volgende stap. De promovendus heeft in Nederland een hogere status en betere arbeidsvoorwaarden dan in de meeste andere landen.

In de tweede plaats heeft de reumatologie in Nederland zeker veel baat gehad bij de goed functionerende eerstelijnsgezondheidszorg. Er mag wat over geklaagd worden, maar de dekkingsgraad en toegankelijkheid van de eerste lijn en de lange traditie van de huisarts als een familiedokter zijn vanuit Zweden of de Verenigde Staten gezien welhaast utopisch. Door een zo sterke eerste lijn

heeft de specialist de ruimte en de mogelijkheid zich werkelijk te richten op dat wat wezenlijk is voor het specialisme. Ook maakt dit het bijvoorbeeld mogelijk om door een gerichte activiteit de vroege artritis versneld bij de specialist te krijgen, wat voor de patiënt veel beter is, maar ook de wetenschap enorm vooruit helpt.

In de derde plaats schijnt het mij toe dat de integratie van de academische ziekenhuizen en de medische faculteiten in academische medische centra zeer succesvol is verlopen. Het mag duidelijk zijn dat een samengaan van de kliniek met de wetenschap vooral voor het klinische onderzoek enorme mogelijkheden biedt.

Ten slotte kan de sleutelrol van individuen niet ongenoemd worden gelaten. Het is duidelijk dat een aantal personen door hun visie en daadkracht enorm heeft bijgedragen aan de successen van de Nederlandse reumatologie. Maar gezien vanuit het buitenland was al lang geleden het werk van pioniers als Jan van Breemen en Nol Cats bekend en gerespecteerd. Terugkijkend op de ontwikkelingen van de jaren negentig en later is het duidelijk dat de redacteur van dit boek en gedurende jaren van de *Annals of the Rheumatic Diseases* Leo van de Putte en de voormalige EULAR-president Ferry Breedveld nog meer dan vele anderen hebben bijgedragen aan de grote stappen voorwaarts die in die tijd zijn gezet. Een groot aantal academici bouwt inmiddels voort op deze verworvenheden en het zou te ver gaan ze hier allemaal te noemen.

Samenvattend kan men zeggen dat de internationale positie van de Nederlandse reumatologie uitstekend is, een goed voorbeeld van 'waarin een klein land groot kan zijn'.

Country	Documents (rank)	Citations (rank)	Citations per document (rank)	H index
United States	11 399 (1)	282 994 (1)	28,8 (5)	177 (1)
United Kingdom	6 528 (2)	160 443 (2)	26,9 (7)	146 (2)
Netherlands	3 054 (6)	96 942 (3)	41,0 (1)	129 (3)
Germany	4 808 (3)	91 147 (4)	21,7 (9)	123 (4)
France	4 573 (4)	67 821 (5)	15,9 (13)	110 (5)
Canada	1 927 (9)	56 152 (6)	39,0 (2)	105 (6)
Italy	3 421 (5)	55 639 (7)	18,3 (10)	94 (7)
Japan	2 631 (8)	42 381 (8)	16,9 (11)	81 (9)
Sweden	1 314 (11)	40 055 (9)	36,1 (4)	94 (7)
Spain	2 712 (7)	37 240 (10)	16,1 (12)	80 (10)
Switzerland	1 162 (14)	27 425 (11)	26,7 (8)	78 (11)
Australia	1 186 (13)	25 665 (12)	27,3 (6)	75 (13)
Belgium	778 (16)	25 496 (13)	37,9 (3)	78 (11)
Turkey	1 596 (10)	15 307 (14)	14,4 (14)	53 (14)
Poland	851 (15)	7 119 (15)	8,4 (15)	38 (15)
Brazil	1 288 (12)	6 116 (16)	7,5 (16)	34 (16)

In de top 16 van wetenschappelijke productiviteit doet de Nederlandse reumatologie het goed.

Systemische lupus erythematoses, van oud naar nieuw

De Zwitserse arts Biett, werkend in Parijs, en zijn student Cazenave staan aan de wieg van het beschrijven van de ziekte systemische lupus erythematoses (SLE). Aanvankelijk werd het ziektebeeld door hen respectievelijk erytheme centrifuge en lupus erythemateux genoemd, en geduid als een huidaandoening. Het is Von Hebra die voor het eerst de term vlinderexantheem gebruikte ter beschrijving van de klassieke wangafwijkingen en Kaposi die de systemische aard van het ziektebeeld beschreef met symptomen als koorts, gewichtsverlies, lymfadenopathie en artritis. Meer dan honderd jaar zijn gepasseerd alvorens alle huidige bekende, klinische, laboratorium- en histologische verschijnselen zijn beschreven die toe te schrijven zijn aan het ziektebeeld systemische lupus erythematoses. Dit langdurige proces lijkt exemplarisch voor de complexiteit van dit ziektebeeld is.

Over factoren die een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van SLE zijn vele hypothesen geweest. Nog voordat de tuberkelbacil werd ontdekt, werden SLE en tuberculose met elkaar in relatie gebracht. Met de ontdekking van allerlei micro-organismen zijn veel bacteriën en virussen als etiologische factor beschouwd bij het ontstaan van SLE, echter het bewijs daarvoor ontbreekt. Andere exogene factoren die genoemd worden

bij de etiologie zijn zonlichtexpositie (1926) en medicatie, waaronder sulfasalazine, hydralazine en procaïnamide. De grootste vooruitgang in de etiopathogenese van SLE is geboekt door Hargraves in 1948 met het aantonen van LE-cellen in het perifere bloed en in het beenmerg, waardoor voor het eerst de gedachte ontstond dat SLE een auto-immuunziekte is. In de jaren 50 en 60 van de 20e eeuw is voor de diagnostiek van SLE niet alleen het aantonen van het LE-celfenomeen van belang geweest, maar ook van de vals-positieve luesserologie (de zogenaamde wassermannreactie) en



Cazenave, eerste beschrijver van lupus.



Lupus (vulgaris of toch erythematoses?).



Kaposi, eerste beschrijver van systemische verschijnselen van SLE.

het aantonen van antinucleaire factoren en de daaraan gerelateerde serologische bevindingen, waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs-DNA (ds-DNA) en Smith (Sm)-antilichamen. Hoewel inmiddels veel andere antilichamen zijn beschreven bij SLE, zijn ds-DNA en anti-Sm nog steeds de meest specifieke antilichamen voor SLE. In hoeverre deze antilichamen een pathogenetische rol hebben is nog steeds onderdeel van onderzoek. De laatste jaren is toenemend inzicht verkregen in genetische factoren die een rol spelen bij SLE, onder andere door de beschikking over *genome wide association studies*, waardoor nu twintig kandidaatgenen zijn geïdentificeerd. De mate van ontvankelijkheid wordt verder bepaald door interactie met geslacht, hormonale status, de hypothalamische as en defecten in de immuunregulatie. De huidige hypothese over de pathogenese van SLE is als volgt: door een defect in de klaring van apoptotisch materiaal, waaronder nucleosomen, vormen zich talrijke autoantilichamen die uiteindelijk leiden tot de vorming van immuuncomplexen. Deze immuuncomplexen leiden ten slotte tot ontstekingen in weefsels en organen. Bij deze cascade zijn hyperreactieve B- en T-cellen, alsook cytokinen betrokken.

De aanvankelijk zeer slechte prognose van patiënten met SLE (minder dan 50% na vijf jaar) verbeterde snel met de introductie van corticosteroiden, ontdekt door de latere Nobelprijswinnaar en reumatoloog Hench. De verbetering was vooral duidelijk voor patiënten met nefritis met de introductie van cyclofosfamide, waardoor in Kaukasische patiënten de vijfjaarsoverle-

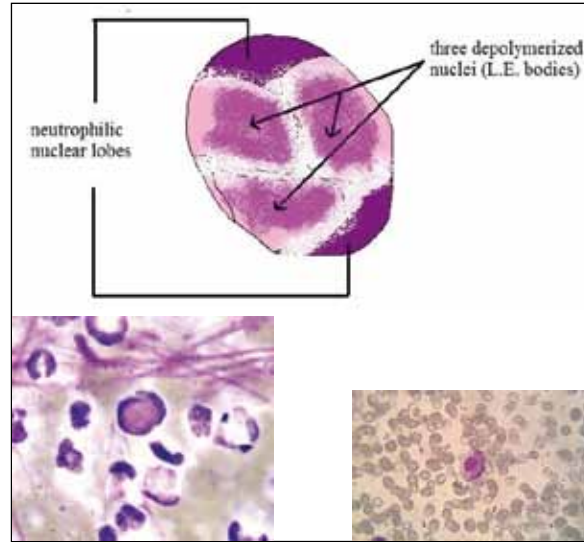
ving nu ongeveer 95% is, en het aantal patiënten dat niertransplantatie behoeft sterk is gereduceerd. Intussen wordt bij de behandeling van SLE-nefritis steeds vaker het minder toxische mycofenolaatmofetil als in-

Verschijnselen van SLE beschreven.

Klinisch	Auteur, jaar	Plaats
Vlinderexantheem	Von Hebra, 1845	Wenen
Panniculitis	Kaposi, 1869	Wenen
Artralgie, adenopathie	Kaposi, 1872	Wenen
Artritis	Philippson, 1892	Hamburg
Nefritis, purpura	Osler 1895	Baltimore
Psychosis	Bowen, 1896	New York
Raynaudfenomeen	MacLeod, 1908	London
Fotosensitiviteit	Pulay, 1921	Wenen
Peritonitis	Friedberg, 1936	New York
Encefalopathie	Daly, 1945	Minneapolis
Vals-positieve luesserologie	Reinhart, 1909	Hamburg
Leukopenie	Goeckerman, 1923	Rochester
Anemie	Keefer en Felty, 1924	Baltimore
Trombopenie	Lyon 1933	Philadelphia
Wire loop glomeruli	Baehr en Klemperer, 1935	New York
LE-cel	Hargraves 1948	Rochester
Lupus anticoagulans	Conley en Hartman, 1952	Baltimore
Antinucleaire antilichamen	Miescher en Fauconnet 1954	Geneve
Anti-dsDNA en anti-Sm-antilichamen	Friou, 1957; Tan, 1966	New York
Lupus bandtest	Burnham, 1963	Detroit

ductiebehandeling gebruikt. Opvallend genoeg is voor alle patiënten hydroxychloroquine de hoeksteen van de moderne behandeling van SLE. Aanvankelijk alleen gebruikt bij patiënten met huidafwijkingen of artritis, wordt hydroxychloroquine nu bij alle SLE-patiënten sterk aanbevolen, onder andere ter voorkoming van opvlammingen. Zoals bij andere reumatische ziekten zijn verschillende biologicals onderzocht, waaronder B-celremmers. Voor het eerst in 50 jaar is een nieuw middel geregistreerd voor de behandeling van SLE, en dat is een van de onderzochte B-celremmers.

De verbeterde overleving heeft indirect ook geleid tot andere bij SLE vaak voorkomende comorbiditeit die meer aandacht vraagt, zoals osteoporose en hart- en vaatziekten. Ook is specifieke zwangerschapbegeleiding nodig bij vrouwelijke patiënten met onder andere antifosfolipiden en/of SS-A- en/of SS-B-antistoffen. Screening op risicofactoren en multidisciplinaire behandeling is van belang en de reumatoloog heeft hierbij een

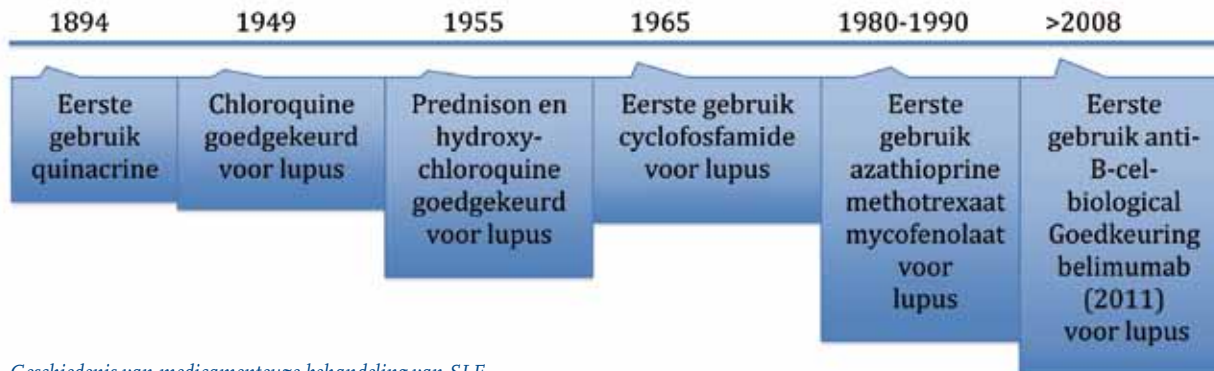


LE-cellen, zoals voor het eerst beschreven door Hargraves.



Philip Showalter Hench, ontdekker van corticosteroiden.

centrale rol. De snelle technologische ontwikkelingen van de afgelopen jaren geven goede hoop voor verdere inzichten in en de behandeling van SLE.



Geschiedenis van medicamenteuze behandeling van SLE.

26

Haarvaten onder de loep



H.R. Maricq (1925-2009).

Nagelploicapillairmicroscopie heeft zich naast echografie een belangrijke plaats verworven als niet-invasief beeldvormend onderzoek in de hedendaagse reumatologische praktijk.

Teruggaand in de geschiedenis vond microscopisch onderzoek van de microcirculatie in vivo reeds plaats in dierexperimenten aan het begin van de vorige eeuw. Toegankelijke velden voor onderzoek van de microcirculatie bij de mens waren de nagelplooi, de huid en de slijmvliezen, zoals de onderlip of de conjunctivae. De uitvoering met opvallend licht heeft tot gevolg dat slechts de met rode bloedcellen gevulde capillaire lissen worden waargenomen. In 1912 gebruikte de Amerikaanse fysioloog W.P. Lombard voor het eerst de met glycerine ingewreven nagelplooi voor de directe waarneming van de capillaire vormen. Ook in Europa werd de betekenis van de capillairmicroscopie door verschillende onderzoekers erkend. In de jaren vijftig van de vorige eeuw zijn capillaire vormveranderingen toegeschreven aan verschillende inwendige ziekten en constitutietypen. Deze bevindingen bleken niet reproduceerbaar. Bij nadere beschouwing bleek de invloed van voorgaande externe traumata op de beelden grote te zijn, evenals de variatie in de beelden over de vingers bij eenzelfde persoon.

De capillairmicroscopie mocht zich pas in de jaren zestig verheugen op een hernieuwde belangstelling. Het is dankzij Hildegard Maricq dat de nagelploicapillair-

microscopie een brede toepassing heeft gekregen bij het fenomeen van Raynaud en bij systemische sclerose.

Hildegard Rand-Maricq werd geboren in Estland in 1925. Na de Tweede Wereldoorlog ontsnapte haar familie via vluchtelingenkampen naar Brussel. Ze leerde Frans en voltooide haar studie geneeskunde aan de Vrije Universiteit van Brussel in 1953. Een jaar later emigreerde ze samen met haar echtgenoot John Maricq naar de Verenigde Staten. Ze werkte als arts en begon onderzoek naar de relatie tussen microcirculatie en schizofrenie in New Jersey. In 1976 verhuisde ze naar Charleston S.C. In samenwerking met E.C. le Roy, deskundige op het gebied van systemische sclerose, kwam zij tot capillairmicroscopie bij ziekten waar een stoornis in de microcirculatie aannemelijk was. Zij benadrukte het belang van het beoordelen van alle vingers en van de gehele nagelplooi (*widefield*). Zij verzette veel werk met betrekking tot de standaardisatie en valkuilen van de techniek van de nagelploicapillairmicroscopie, de beschrijving van verschillende capillaire patronen en hun klinische betekenis.

Normaal liggen de capillairen regelmatig verdeeld als U-vormige haarspeldbochten in de nagelplooi over enige afstand evenwijdig aan het oppervlak.

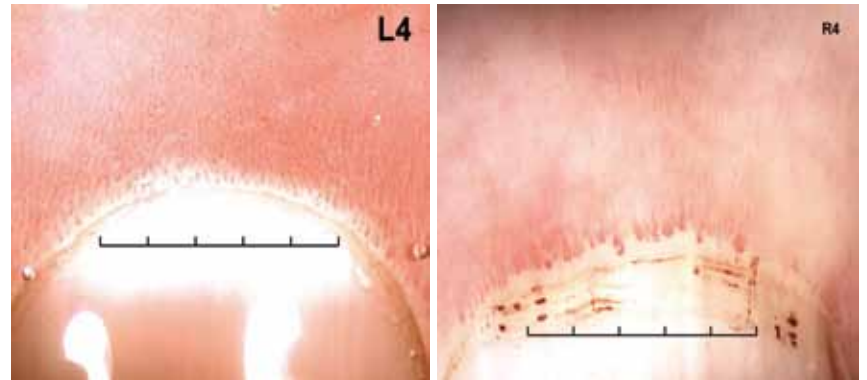
Suggestief voor een (zich ontwikkelende) systeemziekte, zoals systemische sclerose of zeldzamer dermatomyosi-

tis zijn afwijkingen zoals pathologische verwijdingen van de capillaire lissen, verminderde capillaire dichtheid, en in ernstiger gevallen avasculaire gebieden of volledige desorganisatie van de capillaire architectuur.

Voor de beoordeling wordt meestal gebruikgemaakt van een kwalitatieve beschrijving, hoewel in onderzoek ook kwantitatieve metingen zijn gedaan aan capillaire diameters en dichtheid. Maricq beschreef het sclerodermiepatroon (*SD pattern*) en ontwikkelde een kwalitatief scoringsysteem. Cutolo beschreef recenter een kwalitatief classificatiesysteem: *early, active and late SD pattern*.

Bij een patiënt die zich presenteert met het fenomeen van Raynaud kunnen zowel een positieve test op anti-nucleaire antistoffen als een afwijkende nagelplooi-capillairmicroscopie bijdragen aan een onderscheid tussen een primair, verdacht secundair of secundair fenomeen van Raynaud, c.q. geen, mogelijke en waarschijnlijke onderliggende auto-immuunziekte. Tevens is in meerdere studies bij systemische sclerose een omgekeerde relatie aangetoond tussen de capillaire dichtheid en orgaanbetrokkenheid.

Hoewel de intra- en interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de capillaire dichtheid bij ervaren beoordelaars hoog is, is standaardisatie van de onderzoeksmethode en optimalisatie van de beeldvorming noodzakelijk. Dankzij de moderne nagelploovideomicroscopie, die wordt toegepast in een aantal academische onderzoekscentra in Europa, zijn kwantitatieve metingen goed uitvoerbaar en reproduceerbaar. Niet onbelangrijk



Links: Normaal beeld in de linkerringvinger. De capillairen zijn regelmatig gerangschikt, geen verminderde dichtheid (in de distale rij meer dan 6/mm) of abnormale vormen. Het meetlatje heeft een lengte van 5 mm.

Rechts: Afwijkend beeld van de rechterringvinger. Verminderde capillaire dichtheid (in de distale rij < 6/mm), vele reuzenlissen, extravasaten. Het meetlatje heeft een lengte van 5 mm.

in follow-upstudies is dat met deze methode vergelijking in de tijd van de beelden in een gedefinieerd veld van capillairen van de nagelplooi mogelijk is.

Samenvattend ligt de betekenis van nagelplooi-capillairmicroscopie in vroegdiagnostiek en follow-up van patiënten met systemische sclerose en dermatomyositis. Bij een patiënt die zich presenteert met het fenomeen van Raynaud kan worden uitgemaakt of er sprake is van een primair of secundair fenomeen. In 2013 zijn kwalitatieve afwijkingen (verwijding en verminderde dichtheid van capillairen) opgenomen in de ACR/EULAR-classificatiecriteria voor systemische sclerose.

Het 'oog van Horus' van de reumatoloog

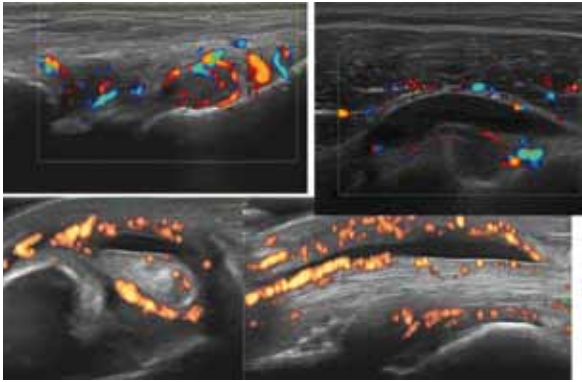
Tot de jaren tachtig van de vorige eeuw was het jaarlijkse rituele röntgenonderzoek van handen en voeten nagenoeg het enige beeldvormende onderzoek waaraan de reumatoloog zich waagde. Musculoskeletale echografie werd op bescheiden schaal buiten de reumatologie bedreven; enkele publicaties waren verschenen over uiteenlopende onderwerpen, zoals rotator cuffrupturen, kniekuilcysten en congenitale heupdysplasie bij de pasgeborene. Deze onderzoeken werden gedaan met echokoppen die een frequentie boden van 5 of 7,5 MHz. Ondanks de suboptimale resolutie die met de lage echofrequenties gepaard ging, zagen de reumatologen W.A.A. Swen, werkzaam in het Medisch Centrum Alkmaar, en G.A.W. Bruijn uit het Medisch Centrum Leeuwarden, het voordeel van deze techniek vanuit het patiëntenperspectief. In 1992 namen zij het initiatief om een echowerkgroep op te richten binnen de gelederen van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (toen nog Nederlandse Vereniging van Rheumatologen geheten), met de naam Reumatologie en Ultrasound (REUS). Het was een logische ontwikkeling dat genoemde reumatologen het bestuur vormden van deze werkgroep. In die tijd was het overigens niet vanzelfsprekend dat de beroepsgroep zich met echografie bezighield. Ofschoon Bruijn en Swen tesamen met Dijkmans tijdens het EULAR-congres van 1995 in Amsterdam een sessie



Figuur 1. Echografisch onderzoek van de handgewrichten.

met de titel *Why rheumatologists should be interested in sonography?* hadden georganiseerd, werd in 1998 op een EULAR-symposium de lezing *Should rheumatologists do ultrasound examinations?* gehouden. De activiteiten van de REUS bestonden voornamelijk uit het organiseren van praktische echografiescholing in verschillende reumatologenpraktijken. Met de jaren groeide het aantal leden van de werkgroep en verbreedde het interessegebied zich. In 2012 werd daarom de naam REUS omgedoopt in IRON (Imaging Rheumatology in the Netherlands).

Op onderwijsgebied moest echter nog wel het een en ander gebeuren. Enerzijds waren de specifieke behoef-



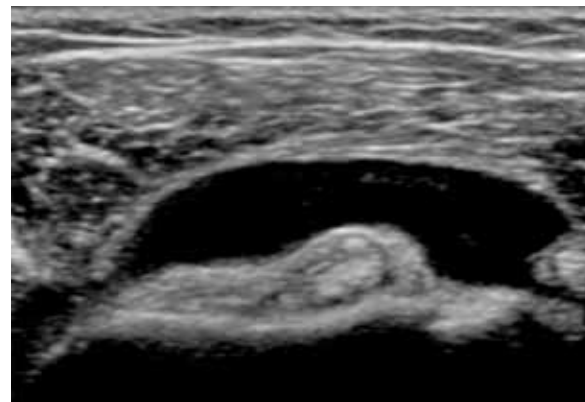
Figuur 2. Enkele voorbeelden van echografische pathologie: synovitis van het polsgewricht (linksboven), schouderbursitis (rechtsboven) en tenosynovitis van de tibia posteriorpees.

ten van de reumatoloog op echogebied grotendeels onbekend, anderzijds was er weinig bekend over de speciale competenties die reumatologen moesten aanleren. Bovendien was het aantal indicaties volstrekt onontgonnen gebied. In 1998 werd het eerste musculoskeletale echografiesymposium op Nederlandse bodem georganiseerd onder auspiciën van de EULAR. De samenwerking tussen enthousiaste Europese pioniers legde de basis voor de huidige echografiecursussen voorafgaand aan het jaarlijkse EULAR-congres, waarbij de cursus zich van een basisniveau ontwikkelde tot een *basis-intermediate-advanced* structuur van nu.

De ontwikkelingen in het onderwijs werden op de voet gevolgd door die in het onderzoek. Een specifieke OMERACT-werkgroep, bestaande uit wederom grotendeels Europese reumatologen, kwam tot stand in 2004. Deze internationale werkgroep heeft vanaf de oprichting systematisch gewerkt aan standaardisering en validering

van de echografische beeldvorming van reumatische afwijkingen. Veelal via een delphiproces van consensusvorming werden echografische definities opgesteld voor onder andere boterosies, synovitis, enthesitis, tenosynovitis en peeschade (figuur 2). Vervolgens werd de reproduceerbaarheid van deze definities systematisch getoetst tijdens OMERACT-patiëntenoefeningen.

Echografie heeft zich inmiddels dankzij de inspanningen van velen binnen de nationale en internationale reumatologie een volwaardige plaats verworven. In de spreekkamer speelt het een belangrijke rol bij het vroegtijdig vaststellen van inflammatie en erosies, het verhelderen van de reumatologische differentiaaldiagnose en het faciliteren van injecties en aspiraties (figuur 1). Meer dan tweeduizend jaar geleden dichtten de Egyptenaren magische krachten toe aan het oog van Horus (figuur 3a); anno 2013 heeft de reumatoloog zijn eigen alziend oog (figuur 3b).



Figuur 3b. Het alziend oog van de reumatoloog: bursitis subacromialis-subdeltoidea (met dank aan E. Naredo).



Figuur 3a. Het alziend oog van Horus uit de Egyptische mythologie.

Van röntgenfoto tot PET-scan

Het aanbod aan beeldvormende technieken binnen de reumatologie is de afgelopen decennia sterk uitgebreid. Röntgenstraling werd in november 1895 min of meer per toeval ontdekt door de Duitse natuurkundige Wilhelm Conrad Röntgen. Tijdens zijn onderzoek naar stroomgeleiding door gassen bij een lage druk ontdekte hij dat hij met straling botten zichtbaar kon maken op een zilverhoudende, fotografische film. De bekendste foto is die van de hand van zijn vrouw, waarna de medische wereld zich realiseerde wat voor een ontdekking dit was. Drie maanden later werd de techniek voor het eerst in de kliniek toegepast. Tot de jaren zeventig was de reumatoloog afhankelijk van deze 'gewone foto'. Maar op 4 oktober 1971 werden de eerste klinische CT-beelden gemaakt, wat Hounsfield en Cormack de Nobelprijs voor Geneeskunde opleverde (1979). CT maakte het mogelijk om sensitiever dan de conventionele röntgenfoto naar bot- en kraakbeenschade te kijken.

In de jaren zeventig werden echografie en magnetische resonance imaging (MRI) in de reumatologie geïntroduceerd waardoor het mogelijk werd om informatie over de weke delen te krijgen. Bij echografie wordt gebruik gemaakt van ultrageluid wat door middel van een probe en een laagje gel op de huid in het lichaam gebracht wordt. De weefsels in het lichaam reflecteren deze geluidsgolven die weer door de probe worden opgevangen en worden omgezet in echosignalen. Door gebruik te



Figuur 1. Bilateraal botoedeem in peri-articulaire sacro-iliacale regio (wit afgebeeld) op MRI (STIR-sequentie) als uiting van bilaterale sacro-iliitis bij een spondylarthropathiepatiënt.

maken van het dopplereffect kunnen bewegende rode bloedcellen in beeld worden gebracht. Zowel verdikking als doorbloeding van het gewrichtsslijmvlies en pezen kunnen hiermee op gevoelige wijze worden opgespoord. Doordat ultrageluid moeilijk door bot dringt, is echografie niet geschikt om afwijkingen in het bot weer te geven. Bij MRI wordt het menselijk lichaam in

een magnetisch veld gebracht. Hierbij wordt informatie vergaard over onder andere het vochtgehalte in weefsels, waardoor voor de reumatologie relevante ontstekingsprocessen op een gevoelige wijze en in een vroeg stadium kunnen worden opgespoord. Door toepassing van verschillende sequenties levert MRI een verscheidenheid aan informatie op. De (*short-tau inversion recovery*) STIR-sequentie laat op een gevoelige wijze vocht zien, en is uitermate geschikt voor de visualisatie van botoedeem. De T1-sequentie geeft gedetailleerde informatie over eventuele afwijkingen in de anatomie en de contrastseries tonen de weefsels met verhoogde doorbloeding, wat indicatief kan zijn voor ontstekingsprocessen.

MRI speelt binnen de reumatologie heden ten dage een rol in de differentiaaldiagnostiek en gewrichts- en wekdelenproblematiek: atypische pijn en/of zwelling van een gewricht en/of (peri-articulaire) weke delen, dan wel verdenking op focale botbetrokkenheid. Daarnaast heeft MRI een belangrijke plaats gekregen in de diagnostiek van spondylartropathie (figuur 1). Ten slotte is MRI een gevoelige, niet-invasieve techniek voor analyse van vasculitis, zowel van grote vaten als van middelgrote tot kleine vaten, in het bijzonder in het brein. Ook kunnen trombo-embolische afwijkingen in het brein ten gevolge van het antifosfolipidensyndroom op MRI zichtbaar worden gemaakt, hoewel het differentiaaldiagnostisch vaak lastig is deze op de scans te onderscheiden van vasculitis.

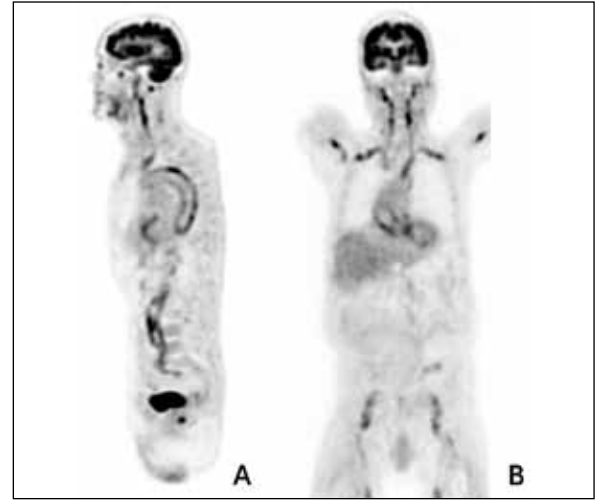
Parallel aan de ontwikkelingen in de radiologie heeft de technologie in de nucleaire geneeskunde de afgelopen

jaren ook grote sprongen gemaakt. De meest geavanceerde techniek is positronemissietomografie (PET), die tegenwoordig veelal gecombineerd wordt met CT. PET visualiseert pathofysiologie op moleculair niveau, in tegenstelling tot MRI en echografie waarbij anatomische veranderingen in beeld worden gebracht. Met behulp van koppeling van radionucliden aan specifieke liganden (tracers) kunnen receptoren op ontstekingsweefsel zichtbaar worden gemaakt, zoals op macrofagen (figuur 2). De meest gebruikte tracer in de klinische praktijk is [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose ([18F]FDG), een glucosederivaat dat opgenomen wordt in metabool-actieve processen zoals ontstekingen. Naast de gedetailleerde anatomische beeldvorming met CT en MRI is hiermee ook visualisatie van pathofysiologische processen op moleculair niveau mogelijk.



Figuur 2. Beeldvorming van artritis van kleine handgewrichten (zwarte hotspots) van een RA-patiënt middels PET en de macrofagentracer [^{18}F](R)PK11195.

Recent werd ook de hybridetechniek PET-MRI geïntroduceerd, waardoor de informatie van beide technieken kan worden gecombineerd. Binnen de reumatologie werden de eerste onderzoeken met PET begin jaren negentig gepubliceerd. Aanvankelijk betrof dit het visualiseren van de cerebrale pijnrespons bij reumatoïde artritis (RA). Enkele jaren later bleek de techniek veelbelovend voor de detectie van artritis. Met name voor de vroegdiagnostiek van RA (detectie van subklinische artritis) en predictie van therapeutische efficiëntie van dure biologicals kan PET (en/of MRI) wellicht een belangrijke klinische meerwaarde krijgen, beide onderwerp van nu lopende onderzoeken. In de huidige, klinische praktijk van de reumatoloog wordt de PET-scan vooral gebruikt bij de diagnostiek van grotevatenvasculitis, door beoordeling van ontstekingsactiviteit in alle grote vaten, afgebeeld op de *whole body scan* (figuur 3).



Figuur 3. [¹⁸F]FDG-opname in diverse grote vaten (zwarte aankleuring vaatwanden) op saggitale (A) en coronale (B) PET-beelden als uiting van grotevatenvasculitis.

Artrose: een vergaarbak vol kapotte gewrichten

Artrose is een volksziekte. We kennen allemaal wel iemand die eraan lijdt; mogelijk zijn we dat zelf, anders vaak iemand in onze naaste omgeving. Artrose in de gewrichten kan de kwaliteit van leven zeer ongunstig beïnvloeden, omdat mensen met artrotische gewrichten daaraan veel pijn en beperking kunnen ervaren. Gelukkig is dat niet bij iedereen het geval. Er zijn ook mensen met milde verschijnselen van artrose waarbij de kwaliteit van leven niet direct wordt verminderd.

Wat is artrose nu precies? Die vraag is niet zo gemakkelijk te beantwoorden. In de 18e eeuw was William Heberden een van de eerste artsen die artrose heeft beschreven. Met zijn klinische observaties onderscheidde hij binnen de reumatologische ziekten chronisch reuma. Hij maakte echter nog geen onderscheid tussen artrose en reumatoïde artritis. Hij beschreef 'erwtgrootte knobeltjes aan de vingergewrichten', die wij nu kennen als noduli van Heberden en een uiting zijn van handartrose. Toen onderzoek van gewrichtsweefsel werd uitgevoerd, eind 19e en begin 20e eeuw, werd chronisch reuma verder onderverdeeld in inflammatoire en degeneratieve gewrichtsziekten, waaronder artrose valt.

Hoe ontstaat artrose dan? In eerste instantie lag de nadruk op beschadigingen als oorzaak van artrose.



William Heberden.

Artrose is dan een slijtageproces, dat toeneemt met de leeftijd. Echter, het viel onderzoekers op dat artrose ook vaak optreedt zonder dat er een duidelijk beschadiging aan ten grondslag ligt. Bij vrouwen komt het nogal eens voor via overerving in de vrouwelijke lijn of na de overgang. Ook is het zo dat artrose vaak al op jonge leeftijd wordt gezien, terwijl er 90-plussers zijn zonder tekenen van artrose. We kunnen artrose dus niet simpelweg bestempelen als een slijtageproces. Anno 2013 zien we artrose als de resultante van een disbalans tussen afbraak- en reparatieprocessen in het gewricht. In het dagelijks leven ontstaan doorlopend microbeschadigingen die door continue aanmaak en afbraak van



Typische noduli van Heberden en Bouchard bij patiënt met handartrose.

weefselbestanddelen worden gerepareerd. Wanneer het lichaam niet in staat is de beschadigingen te herstellen ontstaat een artrotisch gewricht. Er zijn ondertussen veel risicofactoren voor artrose gevonden. Sommige beïnvloeden de gevoeligheid van een gewricht, terwijl andere ervoor zorgen dat het gewricht aan hogere belasting wordt blootgesteld. Artrose kan dus op veel verschillende manieren ontstaan.

Hoe ziet een artrotisch gewricht eruit? Van oudsher werd artrose beschouwd als een kraakbeenziekte. Zowel de kraakbeencellen als het omgevend kraakbeenweefsel gaan in kwaliteit achteruit en komen in een negatieve spiraal terecht, waardoor de kraakbeencellen dood gaan en kraakbeenweefsel verloren gaat. Nieuwe beeldvormende technieken hebben echter duidelijk gemaakt dat er veel meer mis gaat in een artrotisch gewricht. Het bot verandert, aan de gewrichtsranden ontstaan benige verdikkingen, zogenaamde osteofyten. Aan de vingers komen deze overeen met de eerder genoemde

noduli van Heberden. Binnenin het bot verandert het beenmerg op sommige plaatsen. Op MRI-beelden zijn deze gebieden goed te zien (ze worden *bone marrow lesions* genoemd); de precieze rol hiervan is nog onduidelijk. Verder wordt er in MRI- en echografische studies bijna in alle artrotische gewrichten ontsteking van het gewrichtsslijmvlies, ofwel synovitis, gezien. Weefselonderzoek bevestigt de aanwezigheid van synovitis bij artrose. Met recht kunnen we artrose benoemen als *osteoarthritis*, zoals de ziekte wordt aangeduid in het Engels. Waar in het gewricht artrose ontstaat is onduidelijk, waarschijnlijk kan het in verschillende weefsels ontstaan. Mogelijk zijn de vormen van artrose die in verschillende weefsels ontstaan aparte ziekten.

Hoe kunnen we artrose behandelen? Helaas kunnen we op dit moment een artrotisch gewricht niet herstellen. Wel kunnen we de symptomen verzachten door voorlichting te geven en pijnstillers voor te schrijven. Ook afvallen, oefen- en fysiotherapie, hulpmiddelen en orthesen kunnen een gunstig effect hebben op de symptomen. Is een artrotische gewricht helemaal kapot en heeft de patiënt veel last van de symptomen, dan kan er een kunstgewricht geplaatst worden.

Kortom, artrose is niet één ziekte, maar een groep aandoeningen die uiteindelijk allemaal leiden tot destructie en falen van het gewricht. De komende jaren is de uitdaging om meer te begrijpen van de verschillende mechanismen die tot artrose leiden. Als dat lukt, kunnen we vervolgens behandelingen ontwikkelen die niet alleen de symptomen, maar ook de ziekte zelf aanpakken.

Het goud heeft zijn glans verloren

Goudverbindingen worden al heel lang toegepast in de geneeskunde. Koch ontdekte aan het eind van de 19e eeuw dat goudcyanide de groei van tuberkelbacillen remde. Vanaf die tijd is geëxperimenteerd met goudverbindingen bij de behandeling van tuberculose. Forestier heeft goud uitgetest bij reumatoïde artritis, in de veronderstelling dat er een relatie was tussen reuma en een tuberculeuze infectie. Deze hypothese heeft geen stand gehouden, maar toch bleek goud een effectief middel bij reuma. Sinds de waarnemingen van Forestier omstreeks 1930 werd goud op grote schaal voorgeschreven bij verschillende reumatische ziekten, in het bijzonder reumatoïde artritis en arthritis psoriatica. Halverwege de vorige eeuw was goud een van de beste middelen bij de behandeling van reumatoïde artritis.

De goudverbindingen vallen onder twee chemische groepen. Het oudst zijn polymere water- of vetoplosbare complexen die toegediend worden door middel van intramusculaire injecties. Op gewichtsbasis bevatten deze preparaten 50% goud. Later zijn monomere verbindingen ontwikkeld, waarvan auranofin (Ridaura®) geregistreerd werd voor de behandeling van reumatoïde artritis.

Goudverbindingen hebben in vivo en in vitro vele effecten op ontsteking, immuunregulatie en weefseldestructie. Het relatieve belang van deze verschillende mechanismen in de klinische praktijk is onduidelijk.

Steiner, als reumatoloog verbonden aan het Jan van Breemeninstituut in Amsterdam, schreef in 1949 in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*: 'Toen de N.V. Nourypharm met het voorstel bij ons kwam, een reeks proeven te doen met haar nieuwe goudpraeparaat, hebben wij ons gaarne hiertoe bereid verklaard: in de eerste plaats om een Nederlands praeparaat ook een kans te geven en ten tweede om – bij gebleken geschiktheid van auromyose – voor ons land deviezen te besparen'. In de studie, met 47 patiënten in iedere groep, bleek Auromyose® (aurothioglucose) even effectief als het standaardmiddel solganal B. oleosum. Ook in andere, beter gecontroleerde studies zijn de positieve effecten van goudbehandeling bij vooral reumatoïde artritis beschreven. Het optreden van op röntgenfoto's aantoonbare schade aan gewrichten werd vertraagd.

In Nederland was Auromyose lange tijd het enige geregistreerde goudpreparaat.

De firma Nourypharma, later onderdeel van Organon, leverde ampullen met een 2%- en met een 20%-oplossing. De olieachtige oplossing moest langdurig en krachtig worden geschud voor de intramusculaire injectie. In de eerste fase werden de injecties wekelijks toegediend. De gangbare dosis was 50 mg, na een eenmalige proefinjectie met 10 mg. Het effect werd bij een cumulatieve dosis van 1.000 mg, als regel ongeveer na een half jaar behandeling, geëvalueerd. Bij onvoldoende effect werd



Tekening van J. Forestier.

de therapie gestaakt. Bij een verbetering werd de therapie gecontinueerd, waarbij de injecties in een lagere frequentie gegeven werden, in eerste instantie eenmaal per 2 weken. Bleef het goed gaan, dan werd er zeer geleidelijk verder afgebouwd, tot eenmaal per 6 weken. Een volgende stap was dan het op proef staken van de behandeling. Goud kon prachtige (langdurige en complete) remissies geven. Maar vaker had de behandeling geen of weinig effect, of moest de therapie gestaakt worden als gevolg van bijwerkingen.

Huidreacties kwamen het meest voor. Veel reumapatiënten wisten uit ervaring dat jeuk erger was dan pijn. De dermatitis verdween soms pas lang na staken van het goud. Opvallend vaak zag je tegelijk toch een goed effect van de therapie, zodat hervatten in een lagere dosis een optie bleef. Ook mondulcera konden zeer hinderlijk zijn. Een andere geregeld voorkomende bijwerking was het ontstaan van een nefritis met proteïnurie. Frequente laboratoriumcontroles waren een verplicht onderdeel van de behandeling. Naast urine werd ook het bloedbeeld gecontroleerd. Leukopenie, trombocytopenie en eosinofilie konden zo vroegtijdig opgespoord worden. Zeldzaam waren bijwerkingen als een longinfiltraat (goudlong) en enterocolitis. Bij langdurige goudbehandeling kreeg de huid een vale, blauwgrijze kleur (zie figuur 1). Jaren na de behandeling kon je goud nog terugzien op een bekkenfoto, waar de injecties in de gluteaalmusculatuur radiodense strepen achterlieten.

In 2001 heeft de firma Organon de productie van aurothioglucose vrij plotseling gestaakt, naar verluidt omdat de noodzakelijke grondstoffen niet meer verkrijgbaar waren. Massaal zijn patiënten toen overgestapt op

aurothiomalaat (Tauredon®). De dosering, het effect en het bijwerkingenprofiel van de twee goudpreparaten zijn vergelijkbaar. Alleen een vasomotore (nitritoïde) reactie, met duizeligheid, misselijkheid, blozen en transpireren wordt alleen gezien bij aurothiomalaat.

Een aantal jaren was er ook een oraal goudmiddel, auranofin (Ridaura®). Erg populair is het nooit geweest, omdat de effectiviteit duidelijk minder was, hoewel het ook minder bijwerkingen had.

In de jaren tachtig van de vorige eeuw zijn sulfasalazine en methotrexaat als nieuwe DMARDs doorgebroken. Vanaf de jaren negentig werd goud langzamerhand minder belangrijk. Het is meer toxisch en minder effectief dan de nieuwe middelen. Met daarna nog de komst van de biologicals is goud voornamelijk een middel van vroeger geworden.

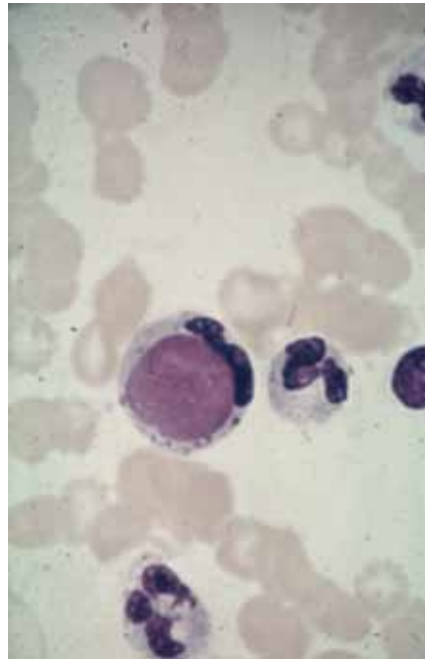


Figuur 1. Chrysiasis is een blauwgrijze verkleuring van de huid, waaraan je RA-patiënten die langdurig goud gekregen hadden kon herkennen. Bron: ACR Rheumatology Image Bank, reference number 99-05-0040.

De LE-cel leverde het bewijs dat SLE een auto-immuunziekte is

In 1852 bedacht Cazenave de naam *lupus érythémateux* (LE) voor de ziekte die we tegenwoordig systemische lupus erythematoses (SLE) noemen. Niemand had een idee hoe LE ontstond. De doorbraak kwam in 1948 met de bevindingen van twee hematologen en een laboratoriummedewerker uit de Mayo Clinic. Hargraves, Richmond en Morton vonden een speciaal type cel in beenmergpreparaten. Die cel bestond uit een neutrofiële granulocyt die een soort extra kern bevatte (figuur 1). Nader onderzoek leerde dat de cel de extra kern gefagocyteerd had onder invloed van serumfactoren van de patiënt. Omdat de cellen vrijwel uitsluitend bij SLE-patiënten gevonden werden noemden ze zo'n cel een LE-cel. De LE-cel is vooral een in-vitrofenomeen; in vivo worden ze zelden gevonden. Incubatie van witte bloedcellen van een normale donor met serum van een LE-celpositieve patiënt leidt tot de vorming van LE-cellen.

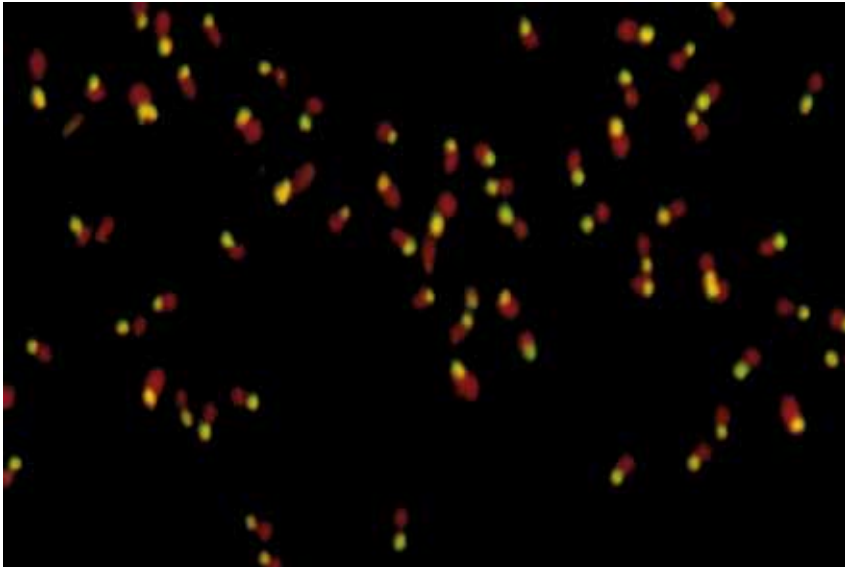
De verantwoordelijke serumfactor is IgG. Het IgG van de patiënt bindt aan kernmateriaal afkomstig van kapotte cellen en samen met het complement leidt dat tot opsonisatie en fagocytose door neutrofiële granulocyten. Al heel snel werd de LE-celtest gebruikt voor de diagnostiek van SLE. In Nederland was in de jaren vijftig van de vorige eeuw vooral Hijmans (Leiden) actief betrokken bij het ontwikkelen en verbeteren van



Figuur 1. De LE-cel.

de test. Gezien de bewerkelijkheid en omdat er nieuwe en meer kwantitatieve methoden zijn ontwikkeld, wordt de LE-celtest nauwelijks meer gebruikt. Het grootste belang van de LE-cel is dat deze leidde tot het inzicht dat SLE-patiënten antistoffen maakten tegen hun eigen celkernen en dat SLE dus een auto-immuunziekte is. Blijft de vraag waar het IgG van de patiënt precies mee

reageert. In 1957 publiceerden vier groepen vrijwel gelijktijdig dat SLE-patiënten antistoffen tegen DNA maken. Bovendien worden er ook antistoffen gemaakt die met andere kernbestanddelen reageren, maar over het algemeen zijn dergelijke antistoffen niet erg specifiek voor SLE. Antistoffen tegen DNA, mits gemeten met een goede methode, zijn zelfs specifiek voor SLE dan de antistoffen die de LE-celfactor veroorzaken. Een eenvoudige manier om anti-DNA te meten maakt ge-



Figuur 2. *Crithidia luciliae*. Het kinetoplast DNA is groen gekleurd door de binding van anti-DNA-antistoffen.

bruik van de immunofluorescentietechniek en kijkt naar binding van antistoffen aan de kinetoplast van *Crithidia luciliae* (figuur 2). In tegenstelling tot celkernen bevatten deze kinetoplasten geen andere antigenen dan DNA. Tegenwoordig zijn er naast de IFT op *C. luciliae* en de radio-immunoassay ook goede ELISA-methoden voorhanden als diagnostische test voor anti-DNA bij SLE. Toch zijn er sterke aanwijzingen dat het niet de antistoffen tegen DNA zijn die leiden tot LE-celvorming. Met gezuiverd DNA kun je positieve sera niet adsorberen terwijl dat met kernen wel gaat. Recent is gepubliceerd dat het waarschijnlijk antistoffen tegen histon H1 zijn die tot een positieve LE-celtest leiden. Patiënten met antistoffen tegen H1 hebben allemaal een positieve LE-celtest en gezuiverd H1 kan die activiteit uit serum adsorberen. Blijft de vraag waarom patiënten met SLE antistoffen tegen DNA en andere kerneiwitten maken. Hoogstwaarschijnlijk komt dat doordat die patiënten een defect hebben in het verwerken van oud kernmateriaal afkomstig van dode cellen. Tal van serumfactoren zijn betrokken bij het netjes opruimen en recyclen van kernmateriaal. Disfunctioneren van dat opruimingssysteem, zoals veroorzaakt door een deficiëntie in complementfactor C1q of in DNase I, leidt dan tot expositie van kernmateriaal aan het immuunsysteem, en dat reageert door er antistoffen tegen te maken.

Onderweg van care naar cure

Het is een reis door de afgelopen tijd en plaatsen waard om iets te kunnen zeggen over deze ontwikkeling die ook in de reumatologie van groot belang is geweest. Zonder twijfel leven we nu nog niet in een tijd dat *cure care* onnodig maakt. Care staat voor verzorging op menselijke maat en cure staat voor genezing, en met genezing bedoelen we het definitief uitschakelen van een ziekte.

De reumatologische ziekteleer is sterk verbeterd in de afgelopen vijftig jaar omdat het wetenschappelijk onderzoek naar de feitelijke oorzaak van de inflammatoire reumatische ziekten belangrijke ontdekkingen opleverde. Daarbij was de samenwerking van basale medische wetenschappers, klinici en epidemiologen van zeer groot belang.

Natuurlijk is tegelijkertijd het tijdsgewricht essentieel: het maatschappelijke krachtenveld (politiek) en de financiële ruimte (economie) hebben een onmisbare rol gespeeld, zowel in de opgaande lijn van reumazorg toen alle professionele modaliteiten zich konden ontwikkelen, als in de neergaande lijn toen door economische tegenvallers de politieke steun voor zeer specifieke reumazorginstituten weer afnam, met sanering en samenvoeging tot gevolg.

Het begrip 'kwaliteit van leven' is na de Tweede Wereldoorlog langzaam maar zeker uitgevonden, vooral toen de reumapatiënten zelf gingen meespreken over hun lotgevallen en behandelingen. Soms konden of mochten



Revalidatie van reumapatiënten.

ze zelfs hun eigen zorg regisseren! En dat is uiteindelijk de emancipatie van de reumapatiënt geworden: zelfbewust en goed op de hoogte beslissen over de opties die door deskundigen worden voorgelegd.

Qua plaats in de tijd zijn een aantal instituten van groot belang geweest tijdens deze reumazorgontwikkelingen: Sole Mio, het Jan van Breemeninstituut, Beatrixoord, Groot Stokkert, de Sint Maartenskliniek en de Daniel den Hoedkliniek.

Stuk voor stuk instituten die model stonden voor de toen noodzakelijke multidisciplinaire reumatologische zorg, gegeven in teamverband, waarin de menselijke maat en de professionele efficiency centraal stonden. Deze teams bestonden naast reumatologen uit fysiotherapeuten, ergotherapeuten, psychologen, maatschappelijk werkers en reumaverpleegkundigen. En verder

Paul van 't Pad Bosch

in consult: orthopedisch chirurgen, plastisch chirurgen en revalidatieartsen met hun orthesemakers en schoen-technici.

In een rondreis zullen ze allemaal meer of minder de revu passeren.

We beginnen in Leiden, naast Amsterdam de bakermat van de Nederlandse reumazorg. Daar werd in 1953 het initiatief genomen om de reumapatiënten die langdurige behandeling nodig hadden, op te nemen in Sole Mio in Noordwijk. Het ex-sanatorium werd geschikt gemaakt voor de reumazorg die toen bestond uit behandeling met goudinjecties en fysische middelen voor reactivatie en pijnbestrijding. Hulpmiddelen werden uitgetoetst en aanpassingen voor thuis werden bedacht en later gerealiseerd. De fysische therapie van toen was nog



Gipsen rustspalk, 1975.

op de oude leest geschoeid en gericht op thermotherapie, massage en oefentherapie om contracturen tegen te gaan en spierkracht te versterken. Sole Mio functioneerde tot 1997, daarna werd het opgenomen in het Leidse Academische Ziekenhuis. Het latere LUMC is via de reumaresearchafdeling uitermate belangrijk geworden voor de ontwikkeling en inzet van onze moderne biologics. In Leiden is er dus als het ware een vloeiende overgang tussen care en cure ontstaan.

We reizen verder naar Amsterdam. Hier legde Jan van Breemen de basis voor de Nederlandse reumabehandeling. Het woord reumatiek is door hem bedacht! Hij startte poliklinisch en bouwde zijn activiteiten langzaam maar zeker uit met een elan dat wereldwijd aandacht kreeg. De Nederlandse Vereniging van Reumatiekbestrijding (het latere Reumafonds) en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie danken hun bestaan in zekere zin aan hem. Maar Amsterdam als grote stad vereiste een pluriforme aanpak. Naast de ziekenhuizen bleef het Amsterdams Centrum voor Reumatiekbestrijding van groot belang. Later werd het omgedoopt tot het Jan van Breemeninstituut aan de Jan van Breemenstraat en weer later, na schaalvergroting, werd het een onderdeel van Reade. In Amsterdam is de invloed van de revalidatie altijd zeer groot geweest. De ergotherapie was er een belangrijke paramedische therapie, gericht op het zelfredzaam maken van de reumapa-



Revalidatie van reumapatiënten in het zwembad.

tiënten door functionele training en voorlichting over energieverdeling, gewrichtsbescherming en behoud van beweeglijkheid. Handige hulpmiddelen en voorlichtingsbrochures waren er ruim voorradig. Verder was er aandacht voor maatschoeisel om voetproblemen te bestrijden. Daarnaast was er een gecombineerd spreekuur gericht op de reumahandproblematiek. En de psycholoog nam er een prominente plaats in bij het 'leren leven met reuma'.

Het volgende reisdoel is Beatrixoord in Haren bij Groningen. Tegenwoordig is het een revalidatiecentrum dat hoort bij het Universitair Medisch Centrum Groningen. Maar in 1964 werden in dit ex-sanatorium 45 reumabedden geopend om aan de toenmalige verpleeg- en verzorgingsbehoefte van de Noord-Nederlandse reuma-

patiënten te voorzien nadat een kleine watersnood een eerdere behuizing onbewoonbaar had gemaakt. En nog steeds zijn er in dit enorme gebouwencomplex reumatologen aan het werk. In de jaren zestig tot negentig van de vorige eeuw was de Groningse reumatologie bekend vanwege de psychosociale insteek en de samenwerking met de huisartsen en hun medewerkers in de eerste lijn. Een model voor gedecentraliseerde zorg! Overigens was in Groningen ook het eerste excellente centrum voor reumahandchirurgie gevestigd.

Nu verder naar het bosgebied van Wapenveld in Gelderland. Daar werd door het Reumafonds vele jaren lang het reumavakantiecentrum Groot Stokkert geëxploiteerd als vervolg op eerdere, soortgelijke initiatieven in onder andere Zuid-Limburg. Om te voldoen aan de specifieke lichamelijke problemen van de reumapatiënten werden hier in een bos speciale bungalows ingericht om de zelfredzaamheid te ondersteunen en ook werd een recreatiegebouw annex zwembad neergezet en beheerd. Zo werd ook de patiëntenemancipatie ondersteund, een emancipatie die vorm kreeg bij de stichting van de eerste reumapatiëntenvereniging in Enschede in 1976. Hier werd ook nog wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd gericht op de nabehandeling na reumachirurgie. Op naar Nijmegen naar de Maartenskliniek boven het Hengstdal. Al direct na de Tweede Wereldoorlog ontstond hier een reumatologieafdeling naast de eerder

gestichte orthopediekliniek. Pas sinds 1979 was hier een hechte samenwerking met de reumatologieafdeling van het Radboudziekenhuis. Dat leidde tot een vruchtbare groei van de behandelmogelijkheden voor de reumapatiënten. Ook hier was veel aandacht voor de integrale teamzorg en daarbij vooral ook voor de opzet van een businessformule die noodzakelijk was voor de modernisering van de reumatologische behandeling. Verder was er professionele aandacht voor gestructureerde patiëntenvoorlichting in het project 'Werken aan Reuma' en samenwerking met de orthopedisch chirurgen met als doel de optimalisering van de reumachirurgie. Veel patiënten profiteerden ervan, ook nu nog. De reumaresearchafdeling van het Radboudziekenhuis was intensief betrokken bij de ontwikkeling van de moderne biologische ziekteremmers en daarbij bewees de grote reumapolikliniek van de Maartenskliniek haar nut.

Last but not least een bezoek aan Rotterdam. De stad vanwaaruit prof. Hans Valkenburg na eerdere Leidse onderzoeksjaren ten slotte de Nederlandse reuma-epidemiologie vorm gaf met internationaal erkend baanbrekend werk. Maar die ook de vestigingsplaats is van de Daniel den Hoedkliniek die in 1964 de deuren opende voor de reumapatiënten uit de regio (nu is het vooral een oncologisch centrum met alle betekenis van dien). En van het Reumaverpleeghuis Hillegersberg waar van 1968 tot 1981 liefdevolle en deskundige zorg

werd verleend met het geduld en de improvisatie die toen vooral voor de kwetsbare reumapatiënten nodig waren. Reumaverpleegkunde was en is nog steeds broodnodig, zowel in het ziekenhuis als tijdens het poliklinische bedrijf om heel de mens aandacht te geven.

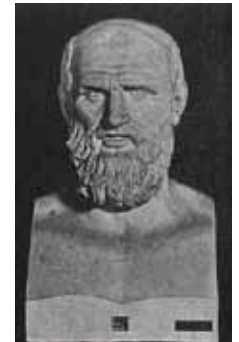
Deze rondgang toont aan dat in de tijd dat er minder 'curatieve' antireumatische medicatie ter beschikking was dan nu, vele handen nodig waren, vele mensen zich betrokken voelden en zich ook daadwerkelijk ingezet hebben bij de alledaagse behandeling van en zorg voor de reumapatiënten. Zo kreeg reumaresearch de kans en de tijd om nieuwe biologische medicamenten te ontwikkelen. We zijn op weg naar een moment waarop na het stoppen van medicatie de ziekte niet meer terug zal keren. Hopelijk is zoiets snel mogelijk door vroege behandeling binnen de *windows of opportunity*. Dat is het ultieme doel van de curatieve geneeskunde.

Het profiel van de reumatoloog

Het woord 'reuma' komt oorspronkelijk van het oud-Griekse werkwoord *rheo*, wat stromen betekent. De oude Grieken meenden dat een kwaadaardig vocht van de hersenen naar gewrichten en andere structuren in het lichaam stroomde en daar klachten van pijn, stijfheid en zwelling gaf. De reumatoloog zou in deze visie dan de medisch specialist zijn die zich zou moeten bezighouden met de bestrijding van dit kwaadaardige vocht. Het mag duidelijk zijn dat dit niet het geval is. Maar wat doet een reumatoloog dan wel? Dat hangt onder andere af van het land en de setting waar de reumatoloog werkzaam is. In Nederland ontwikkelde de reumatologie zich primair vanuit de fysische geneeskunde. De grote voortrekker was de Amsterdamse huisarts Jan van Breemen, die in 1905 het Instituut voor Fysische Therapie tot stand bracht. De fysische geneeskunde werd na de Tweede Wereldoorlog omgevormd tot het specialisme revalidatiegeneeskunde (officieel fysische geneeskunde en revalidatie). Vanuit de interne geneeskunde werd in 1934 in Leiden de eerste reuma-afdeling opgericht, mede ondersteund door Van Breemen. In die tijd omschreef de Leidse hoogleraar in de inwendige geneeskunde Kuenen reuma nog als: 'Een verscheidenheid van aandoeningen die zenuwen, spieren, gewrichten en het bindweefsel overvallen, waarbij pijnen, stoornissen in de functie en vaak ook zwellingen optreden als gevolg van een ontsteking van de aangetaste delen, die acuut of chronisch verloopt, in genezing kan overgaan of tot blijvende veranderingen

voert, doch nooit tot ettervorming aanleiding geeft'. De Nederlandse Vereniging van Reumatologen werd in 1945 opgericht en in 1948 werd de reumatologie als medisch specialisme formeel erkend. De opleiding bestond uit een driejarige opleiding interne geneeskunde gevolgd door twee jaar reumatologie, waarmee de reumatologie formeel een apart intern specialisme werd naar analogie van bijvoorbeeld cardiologie en longziekten.

De duale oorsprong van het specialisme – enerzijds de fysische geneeskunde en anderzijds de interne geneeskunde – heeft ook in andere landen een rol gespeeld in de wijze waarop en door wie reumatische ziekten worden behandeld. Zo worden in de landen ten oosten van ons veel patiënten met reumatische ziektebeelden



Hippocrates, grondlegger van de lichaamssappen (humorale) leer.



Strategisch rapport voor de NVR, 1995.

behandeld door niet-snijdende orthopeden of artsen in kuuroorden en vinden veel reumatologen in Frankrijk, waar de reumatologendichtheid veel hoger is dan in Nederland, dat de sportgeneeskunde ook tot hun vakgebied hoort. De situatie in Engeland is meer vergelijkbaar met die in ons land. Ook daar woedt echter nog regelmatig de discussie over het profiel van de reumatoloog getuige een *editorial* in het blad *Rheumatology* in 2007 met de titel *What is a rheumatologist for?*. Hierin werd een keuze voorgesteld tussen twee verschillende opties: hetzij concentratie op uitsluitend inflammatoire ziektebeelden, hetzij een centrale positie aan het hoofd van de behandeling van ziekten van het bewegingsapparaat. Een soort compromis tussen beide benaderingen werd ook nog mogelijk geacht, hoewel een betekenisvolle definitie moeilijk zou kunnen zijn.

Dezelfde discussie speelde in Nederland in 1995 tijdens het opstellen van het rapport *Samen op weg naar een nieuw tijdsgewricht*, een initiatief van het toenmalige NVR-bestuur onder voorzitterschap van Sjef van der



In 1953 werd de toenmalige TBC-kliniek in Noordwijk omgebouwd tot reumakliniek Sole Mio ten behoeven van de klinische reumazorg van het Academisch Ziekenhuis Leiden.

Linden en bedoeld om de koers van de NVR voor de volgende jaren uit te zetten. Hiervoor was het van belang om allereerst het specialisme zo goed mogelijk te definiëren. De discussie spitste zich daarbij toe op de keuze tussen het zogenaamde smalle en brede profiel, te vergelijken met de keuze die twaalf jaar later in *Rheumatology* aan de orde werd gesteld. Na uitgebreide verkenningen, waarbij de mogelijke gevolgen voor de toekomst van de reumatologie van deze keuze werden verkend, werd gekozen voor het laatste profiel. Gepleit werd voor een 'brede intake van alle patiënten met niet-traumatische aandoeningen van het bewegingsapparaat voor diagnostiek en advisering over c.q. het opstellen van een behandelplan'. Na aanneming van dit rapport door de leden van de NVR is dit profiel tot op heden gehandhaafd: de reumatoloog is de interne orgaanspecialist voor het bewegingsapparaat met een brede kennis van de niet-traumatische aandoeningen ervan, inclusief systeemziekten.

apotheek aanwezig. Huuropbrengst f. 600 — p. jaar. in bij: K. Beërd. Makelaar — Pagestr. 5, Leiden — Tel. 3346	DE POLIKLINIEK voor Rheumatische aandoeningen en Physische Therapie is gevestigd in het Academisch Ziekenhuis (ingang polikliniek Geneeskunde) en iederden werkdag geopend van des voormiddags halfnegen af, met uitzondering van den Zaterdag. 5420	BENEDENHUIS met toe gevraagd, nette star minstens 3 kamers, keuken, klein schaal huis, huurprijs hoogstens f. 500.— per jaar ook te koop. Oppg. waar gelegen en wanneer aangevraagd. Brieven Bureau van dit Blad onder No. 546
---	---	--

Aankondiging van de start van de polikliniek reumatologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden op 1 maart 1934.

Verandering in het klinisch beeld van reumatoïde artritis

Ondanks de vooruitgang in de medische wetenschap zijn er weinig ziektebeelden werkelijk verdwenen. Groeiende welvaart, verbeterde hygiëne, en waarschijnlijk in mindere mate de beschikbaarheid van antibiotica en vaccins, hebben ertoe geleid dat ziekten die door micro-organismen worden veroorzaakt minder vaak voorkomen en minder lang voortwoekeren. Zo zijn tuberculeuze en luetische artritiden zeldzaam geworden, en in principe goed te behandelen, maar verdwenen zijn zij niet. Wel zijn er ziektebeelden veranderd, bijvoorbeeld reumatoïde artritis, zoals hieronder wordt geschetst.

Reumatologische ziektebeelden zijn minder vaak infectieus van oorsprong en auto-immuunziekten komen mogelijk juist vaker voor. Dit heeft mogelijk een relatie met een verschuiving in pro- en anti-inflammatoire genetische profielen. Een erfelijke aanleg die is geassocieerd met verhoogde vatbaarheid voor infecties geeft een verminderd risico op auto-immuunziekten en andersom. Bij afnemende selectiedruk door infecties is het mogelijk dat in de huidige bevolking een erfelijke aanleg voor het krijgen van een auto-immuunziekte vaker voorkomt dan vroeger.

Bij reumatoïde artritis is er ook een andere verklaring voor een toegenomen incidentie. Vanuit de wens om de ziekte eerder te kunnen diagnosticeren en behande-



Dorothy Hodgkin, winnaar Nobelprijs voor Scheikunde in 1964.

len zijn de classificatiecriteria in de afgelopen decennia meermaals bijgesteld, met als gevolg dat meer patiënten dan vroeger voldoen aan de classificatiecriteria, inclusief mogelijk personen met een andere aandoening. Een positief effect van de gewijzigde classificatiecriteria zou kunnen zijn dat reumatoïde artritis in de huidige tijd zich milder lijkt te presenteren dan vroeger. Dankzij veranderde inzichten en uitbreiding van therapeutische mogelijkheden kan reumatoïde artritis ook steeds beter behandeld worden. In de meerderheid van de patiënten kan er een medicijn gevonden worden waarmee de ontstekingsactiviteit effectief wordt onderdrukt, en waarmee het ontstaan of toename van bestaande schade kan worden voorkomen. Het is daarbij opvallend dat met name de zogenaamde biologicals, medicijnen op eiwitbasis

gericht tegen bij het reumatische ontstekingsproces betrokken cellen of cytokinen, alle ongeveer even vaak effectief zijn, maar niet in dezelfde patiënten. Wie het meeste baat heeft bij welke medicijn blijft vooralsnog een kwestie van uitproberen. Als wordt vastgesteld dat de ziekteactiviteit onvoldoende is gedaald, zal de medicatie aangepast moeten worden: de 'treat to target'-strategie. De 'window of opportunity'-hypothese stelt dat het beloop van reumatoïde artritis blijvend ten goede kan worden beïnvloed als vroeg (wellicht binnen 12 weken) na aanvang van klachten wordt begonnen met antireumatische medicijnen. De gewijzigde classificatiecriteria maken vroegere behandeling mogelijk en reumatologen faciliteren en stimuleren daarom vroege verwijzingen. In toenemende mate lijkt het mogelijk om de ziekteactiviteit snel zodanig te onderdrukken dat medicijnen daarna kunnen worden afgebouwd en gestaakt ('medicijnvrije remissie') zonder dat er toename van klachten of schade optreedt. Starten met een combinatie van antireumatische medicijnen waaronder een biological of



Zelfportret van August Renoir (had ook reumatoïde artritis).



Reumatoïde artritis is lang niet altijd meer zichtbaar (illustratie van Mirjam Vissers).

prednison leidt voor de meeste patiënten tot snellere onderdrukking van ziekteactiviteit dan starten met één synthetisch middel. Pijn, zwelling en functiebeperking nemen sneller af, zodat patiënten een grotere kans hebben om hun gebruikelijke levensstijl te kunnen hervatten. In ongeveer de helft van de patiënten kan daarna de medicatie worden afgebouwd tot één enkel middel. Een dergelijke strategie lijkt niet gepaard te gaan met extra toxiciteit in vergelijking met een strategie die combinatietherapie bewaard voor wie faalt op monotherapie. Het is echter onduidelijk of met vroege combinatietherapie meer blijvende remissie kan worden bereikt. Reumatoïde artritis is niet verdwenen en zal niet snel verdwijnen. Maar door aangescherpte verwachtingen en door genoemde vernieuwingen in onze aanpak is het ziektebeeld en de ziektelast voor onze patiënten aan het veranderen. Het is aan ons om dit proces voort te zetten, totdat reumatoïde artritis geen chronische, mutilerende, levensbedreigende ziekte meer is, maar een acute aandoening die door tijdig efficiënt behandelen in (blijvende) remissie kan worden gebracht.

De niche van stamceltherapie

Een stamcel is een cel die zich kan delen en differentiëren in een andere cel. Afhankelijk van het rijpingsstadium wordt onderscheid gemaakt in totipotente (bijv. embryonale), pluripotente (bijv. hematopoëtische), multipotente en unipotente stamcellen. Aan stamcellen worden magische eigenschappen toegeschreven, maar uit het feit dat er verschillende soorten stamcellen bestaan en dat deze al dan niet in combinatie met aanvullende behandeling worden gebruikt blijkt dat stamceltherapie geen scherp gedefinieerd begrip is. In het hierna volgende overzicht wordt met stamceltherapie de klassieke stamceltransplantatie bedoeld tenzij anders vermeld.

Stamceltransplantatie is sinds de eerste succesvolle ervaringen in de jaren vijftig van de vorige eeuw niet meer weg te denken bij de behandeling van maligne ziekten, met name leukemie, lymfoom, en van levensbedreigende immundeficiënties. Oorspronkelijk toegepast in de vorm van beenmergtransplantatie, wordt tegenwoordig meestal gebruikgemaakt van perifere bloedstamceltransplantatie. Dit is een complexe, medische interventie waarbij perifere bloedstamcellen worden geïsoleerd via leukaferese en zuivering van bloedstamcellen na voorbehandeling van een patiënt (bij autologe transplantatie) of gezonde donor (bij allogene transplantatie) met chemotherapie en groeifactor (mobilisatie). Deze voorbehandeling wordt enkele weken later gevolgd door de hoofdbehandeling (conditionering) met hoogge-

doseerde chemotherapie, al dan niet gecombineerd met totale lichaamsbestraling of antilichamen gericht tegen lymfocyten. Deze behandeling veroorzaakt een langdurige onderdrukking van het beenmerg. Dit is de reden waarom stamcellen moeten worden teruggegeven, waaruit leukocyten – inclusief lymfocyten, trombocyten en erythrocyten – rijpen. Het immuunsysteem ontwikkelt zich grotendeels stochastisch waardoor het receptorrepertoire van T- en B-lymfocyten na behandeling anders is dan voor behandeling. Autoreactieve lymfocyten worden door de conditionering grotendeels geëlimineerd maar dit proces is niet specifiek, ook 'gezonde' lymfocyten worden uitgeschakeld en het immuunsysteem moet wat dat betreft weer immunologische ervaring opbouwen.

Morton en Siegel waren de eersten die met een serie publicaties tussen 1974-1979 de rol van beenmerg in de pathogenese van een diersysteem voor lupus erythematoses aantoonde en de effectiviteit bewees van allogene beenmergtransplantatie, waarbij beenmerg van voor lupus ongevoelige muizen werd getransplanteerd naar bestraalde muizen met lupus. Ikehara en Van Bekkum bevestigden deze bevindingen in diersystemen van lupus, diabetes mellitus en experimentele artritis in 1985 respectievelijk 1989. Van Bekkum liet zien dat niet alleen allogene maar ook syngene beenmergtransplantatie effectief was door ablatie van het immuunsysteem. Deze belangrijke bevinding suggereerde dat patiënten



Figuur 1. Susumu Ikehara, pionier stamceltransplantatie-onderzoek auto-immuunziekten.



Figuur 2. Dirk van Bekkum, pionier stamceltransplantatie-onderzoek auto-immuunziekten.



Alan Tyndall, oprichter EBMT-EULAR Working Party Autoimmune Diseases.



Perifere bloedstamcel te midden van rode bloedcellen.

met auto-immuunziekten wellicht ook met autologe stamceltransplantatie konden worden behandeld.

In 1986 verscheen de eerste publicatie van een patiënt met reumatoïde artritis (RA) die met allogene beenmergtransplantatie was behandeld voor een door goudbehandelinggeïnduceerde aplastische anemie, wat resulteerde in een langdurige remissie van zijn RA. Deze opmerkelijke observatie werd bevestigd door andere auteurs, hoewel sommige patiënten later ook een relaps kregen ondanks volledig donorchimerisme. Dit suggereerde dat ziekteactiviteit in RA niet alleen gedreven wordt door het immuunsysteem en dat allogene stamceltransplantatie weliswaar potentieel curatief is maar ziekteprogressie niet altijd voorkomt. Dat autologe stamceltransplantatie ook langdurige remissie van auto-immuunziekte kan induceren werd in 1989 beschreven bij een patiënt met ernstige systemische sclerose, de eerste keer dat een patiënt primair voor een auto-immuunziekte werd getransplanteerd.

De veelbelovende resultaten van genoemde dierexperimentele studies en transplantaties in patiënten met reumatische ziekten vormden de basis voor een internationale samenwerking onder leiding van Tyndall en Gratwohl, waarbij hematologen en reumatologen patiënten met ernstige, refractaire reumatische ziekten volgens gestandaardiseerde richtlijnen behandelden met autologe stamceltransplantatie en de uitkomsten centraal registreerden. Inmiddels zijn hierin de gegevens van meer dan 1500 getransplanteerde patiënten met een auto-immuunziekte opgeslagen. Gezien de risico's van allogene stamceltransplantatie (inclusief afstotingsver-

schijnselen) en het gegeven dat reumatische ziekten in tegenstelling tot maligne ziekten niet op voorhand fataal zijn, werd allogene stamceltransplantatie afgeraden.

Door verbeterde behandelingsstrategieën en toepassing van effectieve biologicals voor RA en juveniele idiopathische artritis wordt stamceltransplantatie nog maar zelden bij deze ziekten toegepast. Dit ligt anders voor patiënten met progressieve vormen van systemische sclerose, voor wie slechts weinig bewezen behandelingsopties beschikbaar zijn. Verschillende studies hebben inmiddels laten zien dat stamceltransplantatie resulteert in een snelle versoepeling van de huid, verbetering van longfunctie en het risico op voortijdig overlijden vermindert in vergelijking met standaardchemotherapie. Autologe stamceltransplantatie is echter een kostbare behandeling (ca. 40.000 euro) en gaat gepaard met deels onvermijdelijke toxiciteit (haaruitval, infectierisico, respiratoire insufficiëntie) waardoor voor- en nadelen altijd zorgvuldig met een patiënt moeten worden afgewogen.

Stamceltherapie heeft zich in korte tijd een plaats verworven in de reumatologie, al is het een niche. De effectiviteit ervan hangt samen met het gecombineerde gebruik van hooggedoseerde chemotherapie, lymfodepleterende antilichamen en de re-infusie van perifere bloedstamcellen. Deze vorm van stamceltherapie kan langdurige remissies induceren, samenhangend met fundamentele veranderingen van het immuunsysteem. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of andersoortige stamcellen, zoals mesenchymale stromale cellen en stamcellen uit navelstrengbloed, in de behandeling van reumatische ziekten ook een plaats verdienen.

De stem van de patiënt

De brede emancipatiegolf van de jaren zestig van de vorige eeuw heeft ook de reumatologie niet onberoerd gelaten. Dit betekende dat in de jaren zeventig mensen met een reumatische aandoening zich gingen organiseren. Zij hadden behoefte aan het uitwisselen van informatie over de ziekte, de mogelijkheden voor zwemmen en bewegen in groepsverband en iets dat met de geuzenterm lotgenotencontact werd benoemd. Na verloop van tijd ontdekten een zestal lokale patiëntenverenigingen dat de belangenbehartiging eigenlijk gediend zou zijn met een krachtige koepel op landelijk niveau. Zo ontstond op 24 mei 1979 de Nederlandse Bond van Reumapatiëntenverenigingen. De nieuwe organisatie werd al snel een betrouwbare samenwerkingspartner van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en het Nationaal Reumafonds. Waar het zaken



Reumapatiëntenvereniging.



Reumapatiëntenvereniging.



Reumapatiëntenvereniging.

rondom de zorg en het onderzoek binnen de reumatologie betrof, gaven zij vorm aan het poldermodel binnen het opgerichte Tripartite Overleg Reuma. Een mijlpaal werd bereikt toen de drie partijen gezamenlijk in gesprek gingen met de toenmalige minister van gezondheidszorg Els Borst. Dat leidde tot een ruimhartige toelating van de nieuwe TNF- α -remmers in het Nederlandse geneesmiddelenvergoedingssysteem.

De Reumapatiëntenbond groeide in bijna 35 jaar uit tot een van de grootste en actiefste koepel- en serviceorganisaties van Nederland. Op zijn hoogtepunt



Reumapatiëntenvereniging
Roosendaal (1987).

verenigde de bond 103 lokale en regionale reumapatiëntenverenigingen, een jongerenplatform Youth-rwell.com en 6 landelijke ziektespecifieke organisaties. In totaal vertegenwoordigde de bond 30.000 mensen met reuma. Daarnaast gaf men het maandblad *In Beweging* uit, dat circa 18.000 abonnees kende. De Reumapatiëntenbond is in 2012 opgegaan in het Reumafonds met als doel het versterken van de belangenbehartiging van en voor mensen met reuma.

Mensen met reuma hebben in de afgelopen drie decenia een actieve rol gespeeld bij het vormgeven van de zorg. Dat komt omdat reuma een chronische ziekte is en patiënten langdurig afhankelijk zijn van een goede samenwerking met hun arts. Maar het past ook binnen het beleid van de Nederlandse overheid die graag ziet dat zorgvragers hun derde-partij-rol, naast die van zorgaanbieders en zorgverzekeraars, serieus nemen. Die betrokkenheid is zichtbaar op alle terreinen binnen de reumatologie; of het nu gaat om de ontwikkeling van richtlijnen en kwaliteitsindicatoren, de opleiding van health professionals of de vormgeving van wetenschappelijk onderzoek, steeds proberen reumapatiënten de impact van hun ziekte op het dagelijks leven in dialoog met professionals zichtbaar te maken. Het *patient partner project* is hiervan een succesvol voorbeeld. Dit project is eind vorige eeuw gestart in de Verenigde Staten en nadien overgewaaid naar Europa. Mensen met reu-

matoïde artritis (RA) worden opgeleid om (toekomstige) huisartsen, medisch studenten en fysiotherapeuten te scholen in het gewrichtsonderzoek. Tijdens deze bijscholing laten de patiënten aan de artsen zien hoe je zo'n onderzoek het best kunt uitvoeren en vertellen erbij hoe dat voelt. Het doel is om de vroegtijdige diagnostiek en algemene kennis van RA te verbeteren. Omdat patiënten als geen ander weten wat het betekent om met de ziekte te leven, zijn zij bij uitstek geschikt om daarover te vertellen. Het programma heeft op de meeste universiteiten inmiddels een vaste plek in het onderwijs verworven.



Bruno van Albada, voorzitter van 1992-2000.

Maar patiënten doen meer. In 2002 nodigde het Reumafonds twee patiënten uit om toe te treden tot de Wetenschappelijke AdviesRaad (WAR). Die patiënt-vertegenwoordigers, tegenwoordig ervaringsdeskundigen genoemd, werden zorgvuldig geselecteerd op hun bekwaamheid om de stem van de patiënt te laten horen. Het was hun taak om het patiëntenperspectief in de beoordeling van wetenschappelijke subsidieaanvragen door te laten klinken. Die nieuwe patiëntenrol is in de loop der jaren uitgebreid met nieuwe taken. Zo refereren patiënten tegenwoordig onderzoeksaanvragen of wetenschappelijke manuscripten, nemen zij deel aan symposia of voeren zij zelf onderzoekstaken uit. Bij al deze voorbeelden bestaat de verwachting dat, als eindgebruikers van onderzoek betrokken worden bij het formuleren van onderzoeksvragen, studiedesign en uitkomstmaten, de relevantie en praktische bruikbaarheid van dat onderzoek zullen toenemen. De onderhandelingstafel met zorgaanbieders en zorgverzekeraars is de meest recente loot aan de participatieboom. Ook daar adviseren patiënten tegenwoordig over de kwaliteit van de zorg en de samenstelling van het verzekeringspakket.



Figuur 6. Logo Jongerenplatform.

Met het wegvallen van de Reumapatiëntenbond is de landelijke coördinatie, ondersteuning en training van ervaringsdeskundigen verloren gegaan. Dat betekent dat Nederland geen zelfstandige en door patiënten bestuurde belangenvereniging meer heeft. Daardoor dreigt ook de stem van de patiënt verloren te gaan. Het is daarom te hopen dat er in de komende jaren opnieuw patiënten zullen opstaan die, net als in 1979, een moderne en krachtige patiëntenbeweging weten te vormen die, met gebruikmaking van nieuwe media, op een succesvolle manier de stem van reumapatiënten op lokaal, landelijk en internationaal niveau kan laten horen.

37

Computertechnologie en reumatologie

De hypecyclus van innovatie



Ambivalentie kenmerkt de mens. Dat geldt zeker ook voor de introductie van computertechnologie in de maatschappij, de geneeskunde en ook in de reumatologie. Enerzijds streven we steeds weer naar verbetering, maar anderzijds worden we geremd door angst voor veranderingen, vooral voor veranderingen van ons eigen gedrag. Dat gaat zeker ook op voor de introductie van computertechnologie in de geneeskunde. In de reumatologie hebben we succesvol gebruikgemaakt van computertechnologie bij veel epidemiologisch onderzoek waarin de Nederlandse reumatologie goed is, en staan we op het punt van een brede ingebruikname van elektronisch patiëntendossiers. In veel ziekenhuizen wil men het papier uit het ziekenhuis hebben terwijl artsen en verpleegkundigen terugverlangen naar papier. Ziekenhuizen gaan massaal over op een elektronisch patiëntendossier en andere vormen van automatisering waardoor kostenbesparing en transparantie zou moeten



toenemen, terwijl in het veld de gebruikers het gevoel hebben dat ze in een onwerkbaar situatie terecht zijn gekomen. Voor ons als primaire gebruikers is de emotie gericht tegen de computer. We realiseren ons echter niet dat onvrede over het functioneren van een computer bijna altijd terug te brengen is tot menselijke fouten. De computer en de gebruiker delen dezelfde emotie: waarom doet de ander nooit eens iets goed?

De verklaring voor eerder genoemde stellingnames komt voor in het boek *Mastering the Hype Cycle: How to Choose the Right Innovation at the Right Time*. De auteurs beschrijven het accepteren, terugvallen en stabiliseren van innovatieve technologieën. Verwachtingen kunnen leiden tot (te) snelle aanschaf door velen, gevolgd door teleurstelling. Pas later kan een stabiel implementatietraject ontstaan waarin gebruikers en ontwikkelaars goed luisteren naar elkaar en de technologie oplossingen biedt voor de wensen van de gebruiker. Grafisch wordt deze cyclus beschreven in figuur 1. De *peak of inflated expectations* ontstaat doordat de ontwikkelaar enthousiast is over zijn product, maar niet geluisterd heeft naar de wensen van de gebruiker. De gebruiker heeft geen of weinig idee van welk probleem hij wil oplossen. Hoe groter het verschil tussen beide des te hoger deze piek. Marketing van het product kan deze discrepantie verder opblazen waardoor de terugval



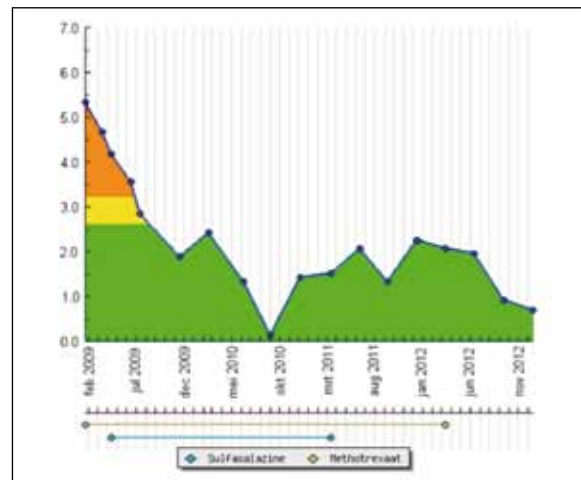
Figuur 1. De hypecyclus van innovatie.

tot het punt *trough of disillusionment* wordt versterkt. Pas daarna ontstaat een periode waarin gebruikers en technici optimale afstemming bereiken over beschrijving van het probleem waarop de technologie een oplossing biedt: *the slope of enlightenment*.

Het herkennen van de hypecurve van innovatie is niet moeilijk, denk aan de introductie van een nieuwe iPhone. De uitdaging aan de gezondheidszorg is om bij de in gang gezette automatisering, bijvoorbeeld elektronische registraties in de reumatologie, te proberen de *peak of inflated expectations* laag te houden, de *trough of disillusionment* te beperken en te proberen elk innovatietraject te starten als *the slope of enlightenment*. Dat betekent dat iedereen die te maken krijgt met ICT zich moet realiseren dat de computer niet het doel noch de vanzelfsprekende oplossing is. De technicus moet luisteren naar de gebruiker en een oplossing bieden voor de vragen en problemen van de gebruiker. De gebruikers moeten zich realiseren dat ze eerst hun eigen vragen en wensen moeten kennen en de problemen moeten definiëren, voordat een ICT-systeem een oplossing kan bieden. De slogan die Philips hanteert voor innovatie sluit daar volledig op aan: *sense and simplicity*.

Technologie moet een oplossing bieden voor problemen van mensen en technologie moet intuïtief zijn.

Het lijkt er sterk op dat de introductie van het elektronisch patiëntendossier vooral een oplossing is voor het probleem van het ziekenhuis: hoe zorg ik als ziekenhuis dat onze dossiers beschikbaar zijn en weinig ruimte (en geld) kosten. De vraag van behandelaar en patiënt om een overzichtelijk dossier, waardoor kwaliteit van zorg bevorderd wordt en oneigenlijk werk vermeden wordt, lijkt voorlopig niet gerealiseerd. Bottom-up reumatologie-specifieke initiatieven lijken hierin wel verbetering te brengen, zoals de manier waarop de ziekteactiviteit (DAS28) en medicatie weergegeven wordt in figuur 2. Op deze manier hebben we veel bereikt, maar de kansen voor de toekomst zijn er voldoende. Betere, toegankelijke dossiers en registers leiden tot transparantie voor patiënt, behandelaar, ziekenhuis, zorgverzekeraar, overheid en ook voor de wetenschap: meten is toch weten en dat kan nu met ICT beter dan ooit tevoren.



Figuur 2. Computer genereert weergave van ziekteactiviteit versus behandeling.

Primair syndroom van Sjögren

Henrik Sjögren revisited



Henrik Sjögren.

Oogarts Henrik Sjögren vond samen met zijn vrouw Maria Hellgren, dochter van een vooraanstaand oogarts in Stockholm, het leven in het provinciestadje Jönköping bijzonder saai. Juist hier maakte hij een begin met wat zijn levenswerk zou worden, eerst de beschrijving van keratoconjunctivitis sicca, het droge oog, en later de herkenning van het symptomencomplex dat nu het syndroom van Sjögren wordt genoemd. Het belang daarvan voor wie wij nu de sjögrenpatiënt noemen kan niet genoeg worden benadrukt.

Het syndroom van Sjögren wordt nu gedefinieerd als een chronische auto-immuunziekte en wordt gekarakteriseerd door inflammatie van de exocriene klieren, in het bijzonder van de traan- en speekselklieren. Destructie van epitheel door lymfocyttaire infiltraten leidt tot verminderde exocriene secretie.

We weten de oorzaak niet, maar het algemeen geaccepteerde model van de pathogenese van het primair syndroom van Sjögren (PSS) is dat er een zekere erfelijke aanleg is, dat omgevingsfactoren, zoals een virusinfectie, de epitheelcellen van speeksel en traanklieren activeren, en er daardoor in die klieren een aanhoudende ontsteking optreedt met kenmerken van een generaliseerde auto-immuunziekte.

Vanuit dit model wordt er gestaag gewerkt aan het

onttrafelen van veranderingen in het immuunsysteem. Een belangrijk kenmerk van PSS is autoantistofproductie door B-cellen. De chronisch verhoogde activiteit van deze B-cellen hangt samen met een verhoogde kans op B-cellymfoom.

Onderzoek in PSS-patiënten laat zien dat het remmen van B-cellen door het medicijn rituximab leidt tot afname van vermoeidheid en tot enige toename van speekselproductie. Dit is bemoedigend. Er blijven vragen als: Welke kosten zijn acceptabel? Wat zijn de langetermijneffecten van B-celremming? Welke patiënten kunnen baat hebben bij het medicijn? Kan het medicijn opnieuw worden gegeven als het eerder gunstige effect is verdwenen? Vervolgonderzoek (gerandomiseerd gecontroleerd) naar effecten van rituximab en andere middelen die B-celremming geven, is gaande.

Er zijn ook middelen als hydroxychloroquine en leflunomide die al lang voor reumatoïde artritis (RA) worden gebruikt, die nu specifiek aanvullende eigenschappen blijken te hebben die – in combinatie gebruikt – van belang zouden kunnen zijn voor de behandeling van PSS. Gentherapie gericht op lokale remming van ontsteking in de speekselklieren staat nog in de kinderschoenen. Daarnaast is er geleidelijk meer aandacht voor de rol die T-cellen en andere cellen kunnen spelen in het ont-



Jönköping, Zweden.

staan en het onderhouden van de verschijnselen van PSS, waardoor gedacht wordt aan de mogelijke ontwikkeling van middelen die zich op T-cellen en T-celproducten richten.

Nu worden niet alle verschijnselen van PSS door het pathogenetisch model verklaard. In diersmodellen lijkt opeenhoping van dendritische cellen vooraf te gaan aan lokale ontsteking van speekselklieren en disfunctie van speekselklieren lijkt vooraf te gaan aan auto-immuniteit. Bij de patiënt met PSS is er slechts beperkte samenhang tussen de lokale ontsteking in speeksel- en traanklieren en de mate van droogte. En de klachten van droogte bestaan vaak al jaren. De diagnose PSS wordt pas gesteld als de patiënt zich meldt met droogte als gevolg van een proces dat zich in voorgaande jaren heeft afgespeeld. De analogie met RA gaat niet op omdat bij RA de behandeling erop gericht is gewrichtsontsteking te doen verdwijnen zodat er geen schade aan kraakbeen en bot optreedt. Zijn we bij de patiënt met PSS dan te laat?

Het huidige onderzoek zal nieuwe mogelijkheden opleveren om de voortgaande ontsteking in PSS te remmen. Wellicht zal het in de nabije toekomst mogelijk zijn die patiënten met PSS te identificeren met verhoogde kans op extraglandulaire manifestaties en met verhoogde kans op lymfoom. Gerichte behandeling zal die ontwikkeling dan kunnen tegengaan. Het is echter de vraag of immuunmodulerende behandeling relevant is voor alle patiënten met PSS. Voor de patiënt met invaliderende droogte en moeheid, waarvoor dat niet het geval is, is het bemoedigend te weten dat er ook naar andere oplossingen wordt gezocht. Zo is er onderzoek gaande naar de invloed van gedragmodulerende therapie voor invaliderende vermoeidheid van de patiënt met PSS.

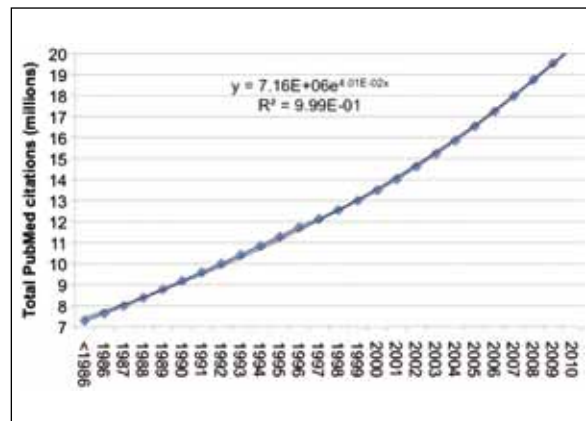
Voor adequate behandeling van de patiënt met PSS zijn inderdaad nieuwe inzichten nodig, en wel van het kaliber van het in 1930 vernieuwende en in 2013 nog steeds inspirerende inzicht van Henrik Sjögren.

Vertrouwen in verantwoorde en kwalitatieve reumazorg

De geneeskunde is bijna net zo oud als de mensheid zelf. Al in de oudheid werden medicinale preparaten toegepast bij reumatische aandoeningen. Zo beschrijft een ruim 3500 jaar oude Egyptische papyrus de toepassing van wilgenbast voor de behandeling van pijnlijke, stijve gewrichten. Pas eind 19e eeuw werd uit wilgenbast de werkzame stof salicylzuur geïsoleerd, wat vervolgens de weg bereidde voor de uitvinding van Aspirine®. Daaropvolgende reumatologische mijlpalen waren de uitvinding van prednison in 1948, methotrexaat in 1953, en meer recentelijk de biologicals.

De medische kennis neemt exponentieel toe met de tijd. Er lijkt echter geen duidelijke relatie te bestaan tussen de groeiende technische mogelijkheden van de medische wetenschappen en het vertrouwen dat leken hierin stellen. Terwijl eerder aan de sjamaan bovennatuurlijk helende krachten werden toegedicht en men zich vol vertrouwen door chirurgijns liet aderlaten, lijkt er de laatste jaren juist een stijgend publiek wantrouwen te ontstaan richting artsen, zorginstellingen en soms de gezondheidszorg zelf.

In de gezondheidswetenschappen wordt vertrouwen steeds meer gezien als een belangrijk, meetbaar construct. Hierbij is veel van het onderzoek gericht geweest op het vertrouwen van de patiënt in zijn eigen



Groei van PubMed citaten van 1986 tot 2010.

arts. Dit vertrouwen is een essentieel bestanddeel van de arts-patiëntrelatie en is geassocieerd met patiënttevredenheid, therapietrouw en ook met de uitkomst van de behandeling. Meer recentelijk is wantrouwen in de gezondheidszorg naar voren gekomen als een gerelateerd, maar conceptueel verschillend, aspect van vertrouwen. Terwijl enerzijds patiënten meestal een hoge mate van vertrouwen in hun eigen arts rapporteren, wat karakteristiek gebaseerd is op persoonlijke ervaringen, is anderzijds wantrouwen in de gezondheidszorg een wijdverbreid maatschappelijk verschijnsel, dat vooral gevormd lijkt door de media en informele publieke opinie.

In sociologische termen kan vertrouwen worden gezien als een mate van sociaal kapitaal: het geloof dat de vertrouweling zal handelen in het beste belang van de te vertrouwen persoon. In de gezondheidszorg wordt vertrouwen gezien als de veelomvattende, multidimensionale perceptie dat de gezondheidszorg in staat is om te doen wat nodig is (technische competentie), maar ook de intentie heeft om haar verantwoordelijkheden te nemen richting patiënten en het publiek (congruentie van waarden). De maatschappij verwacht dat de medische stand patiënten zal behandelen naar de medische standaard en ethiek, zonder te discrimineren en zonder gedreven te zijn door financieel gewin.

In het verleden hebben overheden veilige en effectieve medische zorg gewaarborgd door het reguleren van licenties voor het professioneel uitoefenen van de geneeskunst. Medische professionaliteit is de basis van het contract tussen geneeskunde en maatschappij. Het vereist dat het patiëntenbelang boven dat van de arts wordt geplaatst en dat er standaarden voor bekwaamheid en integriteit worden gezet en onderhouden. Het publieke vertrouwen is essentieel voor dat contract. De principes en verantwoordelijkheden van medische professionaliteit moeten daarom glashelder zijn voor zowel de medische professie als de maatschappij.

Vertrouwen is echter een staat en geen eigenschap en is daarmee vatbaar voor verandering. De medische professionaliteit wordt belaagd door ingrijpende maatschappelijke ontwikkelingen: groeiend individualisme en afname van solidariteit, toenemende nadruk op schaarsheid van middelen en kosteneffectiviteit van

behandelingen, de introductie van marktwerking, maar ook de explosieve groei van de informatietechnologie, de toenemende bewustwording van de beperkingen van de medische wetenschap en de grote media-aandacht voor incidenten in de zorg hebben hun weerslag gehad op het publieke vertrouwen.

Er lijkt een disbalans te zijn ontstaan tussen de door sensatiebeluste media gevoede publieke vraag naar grenzeloze medische mogelijkheden en hetgeen daadwerkelijk kan worden geboden. De medische wetenschap maakt de transitie van eminentie naar evidentie. Daar waar eminentie haar vanzelfsprekende gelijk uitstraalt is evidentie afhankelijk van de sterkte van het bewijs. De ontstane ruimte voor onzekerheid kan echter worden geïnterpreteerd als onkunde. Transparantie van uitkomsten en zelfevaluatie van functioneren maakt de medische professie kwetsbaar.

Vertrouwen komt echter van twee kanten. Juist in de chronische reumazorg kan door verdere emancipatie en *empowerment* van de patiënt vertrouwen worden gegeven en worden herwonnen. Het is aan de medische stand om hierin het voortouw te nemen, door steeds de principes van medische professionaliteit uit te dragen, door zich open en toetsbaar te durven blijven opstellen en door patiënten te vertrouwen met een regierol. In de 21e eeuw heeft men niet meer het vroeger vanzelfsprekende vertrouwen in de personen en structuren van de gezondheidszorg. De maatschappij vraagt om inzicht in uitkomsten en participatie bij beslissingen. De reumatologie kan echter met vertrouwen deze uitdagingen aangaan.



Van immobiliseren naar participeren

De geschiedenis van de niet-medicamenteuze zorg voor patiënten met reumatische aandoeningen is veel ouder dan de geschiedenis van de medicamenteuze behandeling. Zorg was eeuwenlang het enige wat men kon bieden aan deze patiënten. De enorme vooruitgang in de farmacotherapie resulteerde geleidelijk in een vrijwel exclusieve aandacht van de reumatoloog voor twee belangrijke maar toch beperkte aspecten van de ziekte: het onderdrukken van de ziekteactiviteit en het voorkomen van gewrichtsschade. Gelukkig staat de laatste tien jaar de patiënt weer meer centraal en is er toenemende aandacht voor de gevolgen van de ziekte die belangrijk zijn voor de patiënten zelf, evenals voor de persoonlijke voorkeuren van patiënten bij beslissingen over diagnostiek en behandelingen en is er aandacht voor de manier waarop de patiënten de zorg ervaren.

[...] approaching a disease without consideration of its effect on the individual reduces the concerns of the physicians about human suffering to manipulatable, measurable portions but misses its human dimensions [...]

M.H. Liang

De inburgering van evidencebased geneeskunde en de vraag van beleidsmakers om ook aan te tonen dat



Rust was een van de belangrijkste onderdelen van het behandelplan voor patiënten met reumatoïde artritis.

de aangeboden niet-farmacologische zorg niet alleen effectief, maar ook doelmatig is, hebben inzichten in diverse aspecten van zorg soms diametraal veranderd, of hebben geleid tot het kritisch beoordelen van de niet-medicamenteuze zorg.

Een eerste grote kentering betreft de inzichten omtrent beweging. In de voorbije eeuwen kregen patiënten met gewrichtsontstekingen en gewrichtspijn het advies om de gewrichten zo weinig mogelijk te belasten en zij werden zelfs langdurig gehospitaliseerd om voldoende te kunnen rusten. Vaak gebeurde dit in gespecialiseerde klinieken en welgestelde patiënten bezochten graag een kuuroord, waar ook warmwater- en modderbaden werden aangeboden. Rolstoelen en gewrichtsorthesen werden snel ingezet om de gewrichten zo veel mogelijk

te sparen. In de 21e eeuw krijgen reumapatiënten het advies om vooral aandacht te geven aan voldoende beweging en in veel Europese landen worden groepsoefenprogramma's aangeboden. Het is immers aangetoond dat bewegen geen nadelige gevolgen heeft voor de ziekteactiviteit en het ziektebeloop en bovendien weet men dat bewegen een kernvoorwaarde is om volwaardig en autonoom te blijven participeren in de maatschappij. In deze lijn is er ook een kentering in de houding naar arbeidsparticipatie. Waar de werkuitval bij patiënten met een reumatische ziekte enkele decennia geleden 50% was na enkele jaren, is dit nu gereduceerd naar 30%. Vanzelfsprekend heeft niet alleen de verandering in houding en het advies om te blijven participeren, maar ook een vroegere diagnose en agressievere behandeling met betere ziektecontrole hieraan bijgedragen.

Een tweede grote kentering in de zorg is de betrokkenheid van de patiënt in het zorgproces. Gezien het brede scala aan therapeutische mogelijkheden, waar-tussen vaak slechts subtiele verschillen zitten, is het ook reëel om rekening te houden met voorkeuren van patiënten. Dit vraagt dat informatie over het ziektebeloop zelf, maar ook over de risico's en effectiviteit van behandelstrategieën worden gecommuniceerd op een begrijpelijke manier, en dat de patiënt zijn ziekte zelf goed kan inschatten en een duidelijk beeld heeft van zijn persoonlijke voorkeuren. Het onderzoek naar effecten van educatie en zelfmanagementprogramma's, en van beslishulpen die noodzakelijk kunnen zijn bij gedeelde besluitvorming is volop in ontwikkeling. Hierbij gaat ook aandacht naar de voor- en nadelen van het inschakelen van moderne technieken, zoals onlinehulp-

middelen om de ziekte te monitoren, te communiceren met zorgverleners en programma's om bijvoorbeeld zelfmanagement of therapietrouw te verbeteren. Net zoals bij de medicamenteuze behandeling is ook hier de steeds terugkerende vraag bij welke patiënten in welke stadia van hun ziekte de behoefte bestaat aan specifieke informatie of educatie. Ook hier echter is gepersonaliseerde geneeskunde nog een droom.

Geheel in de lijn van de toenemende aandacht voor uitkomsten van ziekte die belangrijk zijn voor de patiënt, worden patiënten zelf ook betrokken bij alle aspecten van klinisch onderzoek. Binnen de tot eind december 2012 bestaande Nederlandse Reumapatiëntenbond zijn een aantal patiënten opgeleid als onderzoekspartners die mede richting geven aan het onderzoek, maar ook vaak ingezet worden om onderzoeksgegevens te genereren, te interpreteren en te dissemineren. Patiënten stellen zich ook naar beleidsmakers toenemend op als onderhandelingspartner en dit vraagt informatie en educatie van een andere aard dan bij vragen die betrekking hebben op persoonlijke gezondheid en preferenties.



Groepsoefenprogramma's voor reumapatiënten.

De reumatoloog: generalist in het medisch onderwijs

Bent u de reumatoloog tegengekomen tijdens uw artsopleiding? Als u de 45 al gepasseerd bent is de kans groot dat u tijdens uw basisopleiding niet of maar heel beperkt kennis heeft gemaakt met de reumatologie. Voor de huidige generatie is dat anders. De moderne medische curricula bieden de reumatoloog volop mogelijkheden om bij te dragen aan de professionele vorming van aanstaande collegae. En die kansen worden in Nederland ook benut.

In de jaren zeventig van de vorige eeuw is in het medisch onderwijs de eerste stap gezet in een ontwikkeling die de grotere bijdrage van de reumatoloog mogelijk heeft gemaakt. Waar het onderwijs voorheen langs de lijnen van de grote disciplines was georganiseerd, gingen de Nederlandse opleidingen geleidelijk over op een geïntegreerd model waarbij één onderwerp of thema vanuit verschillende disciplines werd belicht. Aanvankelijk werd daarbij de scheiding tussen preklinische en klinische vakken gehandhaafd, maar in de jaren negentig is ook die barrière geslecht. De klinische context werd ook in de basisvakken richtinggevend. Waar de macht van de grote disciplines en van de basisvakken afbrokkelde, ontstonden kansen voor relatief jonge specialismen.

De reumatologie heeft de mogelijkheden goed gebruikt. Om dat te illustreren laat ik u zien hoe de Nijmeegse

reumatologen bij het medisch onderwijs betrokken zijn. Ook in de huidige curricula bestuderen de studenten traditionele basisvakken als anatomie, fysiologie, algemene pathologie en immunologie. In Nijmegen wordt dit onderwijs mede door reumatologen verzorgd. Zij geven ook aan welke kennis en inzichten voor de toekomstige artsen nodig zijn, laten de studenten kennis maken met de relevante klinische problematiek en begeleiden hen bij het maken van in de klinische context geplaatste zelfstudieopdrachten. Op deze manier wordt de klinische relevantie van de studiestof voor de studenten helderder, wat ook ten goede komt aan de studiemotivatie. Op soortgelijke wijze zijn de Nijmeegse reumatologen ook betrokken bij het onderwijs in de klinische epidemiologie en in de methoden van evidencebased geneeskunde. Veel van dit onderwijs vindt plaats in de eerste anderhalf jaar van de opleiding. In de tweede helft van de driejarige bachelor ontmoeten de studenten de reumatoloog opnieuw, maar dan in onderwijseenheden die het bewegingsapparaat centraal stellen. Naast orthopeden, huisartsen, neurologen, anatomen en radiologen spelen reumatologen hier een hoofdrol: in een voor alle studenten verplichte klinische cursus over het bewegingsapparaat en in het praktisch onderwijs bij het aanleren van het lichamelijk onderzoek van het bewegingsapparaat. Sinds jaar en dag is de pa-

tiënt daarbij onze partner. Tijdens de bacheloropleiding volgen daarnaast jaarlijks twintig tot dertig studenten de keuzecursus innovatieve reumatologie. De nadruk ligt dan op het actuele, wetenschappelijk onderzoek binnen ons vak en de betekenis daarvan voor de dagelijkse praktijk. Als afsluiting van dit blok formuleren de studenten, onder begeleiding van een reumatoloog, onderzoeksvragen en -voorstellen.

In het eerste decennium van deze eeuw kwam de nadruk binnen het medisch onderwijs meer en meer op algemene competenties en minder op vakspecifieke eindtermen te liggen. Een ontwikkeling die nog steeds gaande is en waarin de reumatoloog opnieuw een belangrijke rol kan spelen. In Nijmegen treden reumatologen op als mentor van groepen bachelor- en masterstudenten. De medisch-professionele ontwikkeling van de student staat daarbij centraal. De reumatoloog kan daarbij, als generalist in het ziekenhuis, rolmodel zijn en aandacht vragen voor aspecten die in de reumatologie al sinds jaar en dag mee gezichtsbepalend zijn. Denk bijvoorbeeld aan de zorg voor chronisch zieke patiënten, aandacht voor het functioneren in het dagelijks leven en gedeelde besluitvorming.

De reumatoloog is als docent in het medisch onderwijs niet meer weg te denken. Dat vraagt ook wat: noblesse

oblige. De voor het onderwijs noodzakelijke vaardigheden en competenties zit de reumatoloog soms 'in het bloed', maar zelfs dan is een gerichte voorbereiding op de uiteenlopende taken als docent op zijn plaats. Gelukkig leeft dit besef ook bij de reumatologen zelf. Als een van de weinige specialisten geeft het de artsen in opleiding de kans zich didactisch te scholen en binnen het kader van de opleiding tot reumatoloog een basis-kwalificatie onderwijs te verwerven.

Hoe zal het verder gaan met de ontwikkeling van het medisch onderwijs? De modernisering van de vervolgopleiding richt zich vooral op het optimaliseren van het werkplekieren en op een nog groter accent op de algemene competenties. Die ontwikkeling zal zich ook vertalen naar de initiële opleiding. De reumatologie doet er verstandig aan zich daarop voor te bereiden. Opleiders moeten de daarvoor noodzakelijke competenties verwerven, zorgen voor een stimulerend opleidingsklimaat en voor een ontwikkelingsgericht systeem voor feedback en beoordeling. Als we daar opnieuw succesvol in zijn zullen coassistenten in de laatste fase van hun opleiding kiezen voor langer durende stages in de reumatologie en zal ons vak zich ook blijven ontwikkelen.

Belangrijke rol Commissie Reumaonderzoek TNO in reumatologisch Nederland

De Commissie Reumaonderzoek TNO (CR TNO) heeft een belangrijke rol gespeeld in de ontwikkeling van de Nederlandse Reumatologie door een scherpe beoordeling van de kwaliteit van onderzoek en het bevorderen van samenwerking tussen alle onderzoeksgroepen. Hierdoor heeft Nederland een sterke bijdrage kunnen leveren aan de kennisontwikkeling op het gebied van de reumatologie en nemen Nederlandse onderzoekers nog altijd internationaal een vooraanstaande positie in. Ook op de beleidsontwikkeling voor de reumatologie had de CR een duidelijke invloed.

In 1971 heeft de Raad voor Gezondheidsresearch van TNO de Commissie voor onderzoek van reuma en andere verwante stoornissen van het bewegingsapparaat (CR) opgericht. Haar opdracht was het coördineren van wetenschappelijk reumaonderzoek in Nederland en het stimuleren en advies geven aan subsidiegevers en overheid. De CR werd gesubsidieerd door het ministerie van Volksgezondheid en viel organisatorisch onder TNO, maar inhoudelijk was zij geheel onafhankelijk. Vanaf 1971 nam het aantal onderzoeken en proefschriften sterk toe. De inbreng van Hans Valkenburg was hierbij erg groot. Zijn positieve kritische opmerkingen

verhinderden vriendjespolitiek bij de toekenning van onderzoeksgelden, in een sfeer waarin niemand werd gespaard, maar iedereen respectvol behandeld. Ook werd er veel gelachen, omdat de onderlinge verhoudingen meestal zeer goed waren.

Ieder centrum was vertegenwoordigd in de CR, waardoor iedereen op de hoogte was van elkaars activiteiten en plannen. Mochten twee centra hetzelfde willen doen, dan werd alleen het beste projectvoorstel gehonoreerd of werden de gelden aan beide onderzoeksgroepen toegewezen, mits men samenwerkte.

De CR heeft enkele effectieve samenwerkingsverbanden tot stand gebracht.

- De Standaard Diagnose Registratie van Reumatische ziekten (SDR) ging in 1977 van start en omvatte eerst rond 20% en later 80% van de patiënten die een reumapolikliniek in Nederland bezochten. Hierdoor werd veel onderzoek mogelijk gemaakt met tientallen publicaties tot gevolg.
- De werkgroep Standaardisatie reumaserologie werd in 1976 opgericht. Uit deze werkgroep is de Stichting Referentie Laboratorium Reuma Serologie (RELARES) voortgekomen. Deze zorgde voor standaardisatie van

de serologische onderzoeken in de reumatologie, wat essentieel was voor een goede interpretatie van de uitslagen.

- De werkgroep Systemische Lupus Erythematosus (SLE) functioneerde vanaf midden jaren tachtig.
- In later jaren nam de interesse voor onderzoek naar psychosociale factoren en kwaliteit van leven toe. Op dit terrein kwam de werkgroep Sociaal wetenschappelijk onderzoek reumatische aandoeningen (SWORA) tot stand, gericht op kennis-uitwisseling en afstemming.

De Reumatologie was een van de eerste vakgebieden die zich sterk ontwikkelde op het gebied van de klinische epidemiologie. Het rapport *Reuma Onderzoek Meerdere Echelons* (ROME) maakte duidelijk hoeveel mensen in Nederland een reumatische aandoening hadden en door wie ze behandeld werden. Later werd het rapport *Reumatische Ziekten in Nederland* opgesteld, waarvan het Reumafonds veel gebruik heeft gemaakt in landelijke campagnes.

De CR stelde zich ten doel om een nationaal reumaonderzoeksbeleid op te stellen. Tijdens het voorzitterschap van Hans Rasker werd het rapport *Reumaonderzoek in Nederland, een strategische verkenning van de jaren negentig* (1990) opgesteld, met belangrijke inbreng van Sijmon Terpstra (bedrijfseconoom AZG) en Cees van Winzum (directeur MSD). Het werd duidelijk dat onderzoek, onderwijs en zorg samen in één beleidsplan hoorden. Met harde cijfers werd aangetoond dat bij veel mensen arbeidsongeschiktheid kon worden voorkomen of beperkt door betere reumazorg. Een direct resultaat van dit rapport en de lobby in Den



De Commissie Reumaonderzoek in retraite in Wassenaar 1990, ter voorbereiding van het reumaonderzoeksbeleid.

Op de foto van links naar rechts voorste rij: Pieter Prins, Hans Bijlsma, Hans Rasker (voorzitter CR TNO), Leo van de Putte, Ferry Breedveld, Frank Gribnau. Tweede rij van links naar rechts: Floor Kraaimaat, Anthony Driessen, Bert Feltkamp, Harry Verkleij, Els Borst (dagvoorzitter), Jurjen de Boer, Martin van Rijswijk, Sjef van der Linden, Henk Smid, Cees van Winzum, Sijmon Terpstra, Hans Valkenburg.

Haag was uitbreiding van het aantal orthopeden. Waarschijnlijk was er een grote indirecte invloed, doordat een veel beter inzicht was ontstaan in zowel de menselijke, maar ook de economische aspecten van het probleem reuma en het belang van tijdige en adequate behandeling.

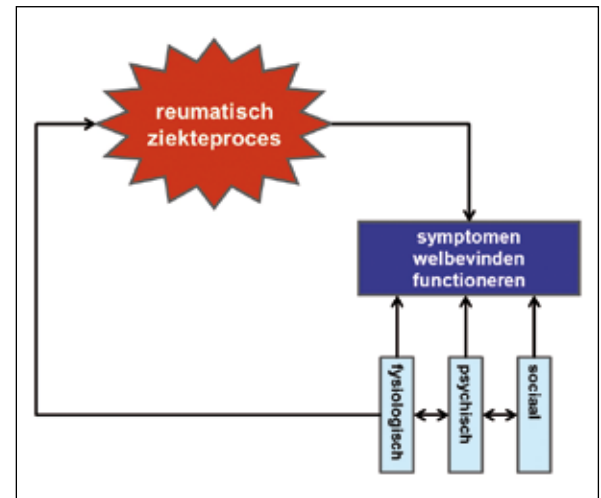
In 2001 werd de CR opgeheven en werden de werkzaamheden overgenomen door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie en het Nationaal Reumafonds. Nog steeds profiteert de Nederlandse reumatologie van de vliegende start die destijds dankzij de CR kon worden gemaakt.

43

De biopsychosociale benadering van reuma

Vandaag de dag is er binnen de reumatologie aandacht voor zowel de biomedische als psychosociale kant van reuma. Een radicaal biomedisch model bekijkt ziekte uitsluitend in termen van abnormale biologische processen. Dit geeft inzicht in het ziekteproces (*disease*), maar schiet tekort in het begrijpen van het totale ziektebeeld (*illness*). Een invloedrijk artikel van Engel uit 1977 is een markeerpunt voor de overgang van het reductionistische biomedische model naar het bredere biopsychosociale model. Dit model gaat uit van een wisselwerking tussen biologische, psychologische en sociale processen en verklaart waarom dezelfde ziekte-ernst heel verschillend kan uitwerken bij individuele patiënten. Het reumatische ziekteproces heeft nadelige gevolgen voor de patiënt, zoals symptomen en verminderd welbevinden en functioneren (figuur 1). Op hun beurt staan symptomen, welbevinden en functioneren ook onder invloed van fysiologische (bijvoorbeeld hormonen), psychische (bijvoorbeeld gezondheidsgedrag) en sociale (bijvoorbeeld emotionele steun) processen. Ten slotte beïnvloeden deze processen het ziekteproces. Een depressie of het niet hebben van een levenspartner kan er bijvoorbeeld toe leiden dat men minder goed medicatie inneemt, niet trouw is aan een bewegingsprogramma of minder snel naar een arts gaat.

De ontwikkeling van de biopsychosociale benadering in Nederlands onderzoek kreeg in de jaren tachtig een impuls toen de landelijke werkgroep voor Sociaal-Wetenschappelijk Onderzoek bij Reumatische Aandoeningen (SWORA) werd opgericht. Psychologen, fysiotherapeuten, reumatologen, sociologen, ergotherapeuten, epidemiologen, verpleegkundigen en patiënten maken deel uit van deze werkgroep. De doelstelling van de SWORA is het bevorderen van kwalitatief hoogstaand sociaal-wetenschappelijk onderzoek (tabel 1). Om de kwaliteit van multidisciplinaire zorg te bevorderen streeft de



Figuur 1. Een biopsychosociaal model van reuma.

Tabel 1. Onderwerpen van fundamenteel en toegepast sociaal-wetenschappelijk onderzoek bij reumatische aandoeningen.

- Gevolgen van reumatische aandoeningen voor lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren van de patiënt en voor sociaalmaatschappelijke processen (werk, economische aspecten, mantelzorg en structuur, het gezondheidszorgsysteem).
- Omgaan met reumatische aandoeningen en risicofactoren (coping, cognities en sociale steun).
- Ontwikkeling van diagnostische en evaluatieve instrumenten.
- Behandeling en preventie (bewegingsinterventies, houding, cognitieve gedragstherapie, voorlichting, zelfmanagement, leefstijl).
- Kwaliteit van zorg en communicatie (doelmatigheid).
- Patiëntenperspectief (zorgbehoefte, tevredenheid, prioriteiten).

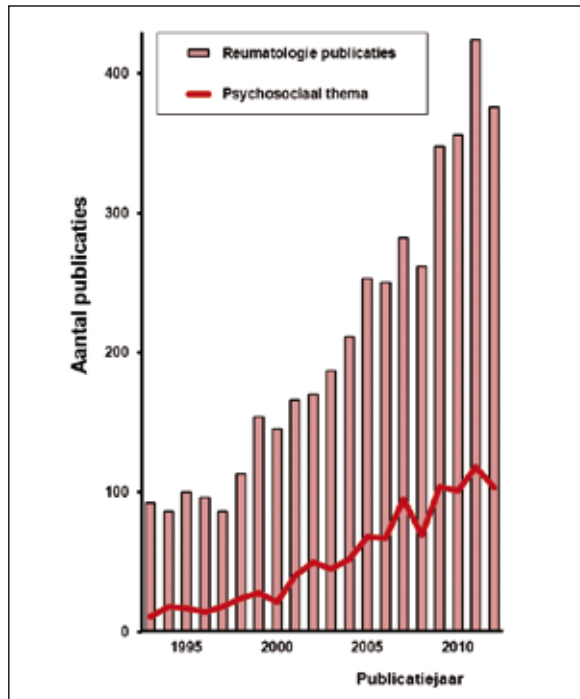
Bron: *Ned Tijdschr Reumatol* 2006;9(1):62-3.

SWORA ook naar multidisciplinaire samenwerking en implementatie van sociaal-wetenschappelijke kennis en onderzoeksbevindingen.

Ook in de klinische praktijk is de biopsychosociale benadering steeds beter zichtbaar. Een halve eeuw geleden werd nog volop rust voorgeschreven aan patiënten met reuma. Tegenwoordig worden patiënten met reuma aangemoedigd om in beweging te blijven en een ple-

zierig en zinvol leven te leiden. Niet-medische werkers in de gezondheidszorg, health professionals, spelen een belangrijke rol in de verwezenlijking van deze doelen en hebben in Nederland een duidelijke plek verworven binnen de reumatologische zorg. Deze ontwikkeling werd in 2005 geaccentueerd met de oprichting van de Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie (NHPR), een samenwerkingsverband tussen alle in de reumatologie werkzame professionele werkers, met uitzondering van medisch specialisten. Het doel van de NHPR is de organisatie van disciplinaire en multidisciplinaire activiteiten gericht op het voorkomen en vroegtijdige ontdekking van reumatische aandoeningen en het bieden van een kwalitatief hoogstaande behandeling, zorg en voorlichting die bij patiënten met reumatische aandoeningen moet leiden tot een beter functioneren en welbevinden op lichamelijk, psychisch en sociaal gebied. De NHPR bereikt deze doelstelling door 1) het bevorderen van kennis en vaardigheden van health professionals, 2) het bevorderen van (inter)nationale samenwerking en uitwisseling van kennis binnen en tussen disciplines en 3) het verspreiden van informatie over onderzoek, behandeling, voorlichting en zorg.

Naast ontwikkelingen in onderzoek en in de zorg is nog een derde ontwikkeling stimulerend geweest voor de biopsychosociale benadering. Dat is de toenemende inspraak en participatie van patiënten binnen reumatologische zorg en onderzoek. Van patiënten wordt verwacht dat ze meer de regie nemen over hun eigen



Figuur 2. Wetenschappelijke publicaties van Nederlandse auteurs in reumatologische tijdschriften gedurende de afgelopen 20 jaar en het aandeel van publicaties met een psychosociaal thema daarin.

zorgproces en nauw betrokken zijn bij beslissingen over hun behandeling. Ondanks de toegenomen kennis en mondigheid van patiënten, vinden veel patiënten het overigens nog moeilijk om de daarvoor benodigde informatie te verkrijgen en te begrijpen.

Het aandeel van publicaties met een psychosociaal thema binnen de reumatologie is toegenomen. In het bibliografische systeem Web of Science werden 20 jaar geleden ongeveer 100 Nederlandse publicaties in het onderzoeksgebied reumatologie geteld (figuur 2). Inmiddels staat de teller rond 400. Het aantal publicaties met een psychosociaal thema, zoals gedrag, cognitie, emotie, sociale steun en moeheid, nam toe van ongeveer 15 publicaties 20 jaar geleden tot ruim 100 nu. Dat is een toename van ongeveer 15% tot bijna 30% van het totaal aantal publicaties. Het reflecteert dat in de 21e eeuw meer en meer sprake is van een biopsychosociale benadering van mensen met een reumatische aandoening.

Alternatieve behandelingswijzen

Van alternatief naar regulier en vice versa?

Hoewel de Wet op de Uitoefening der Geneeskunst van Thorbecke in 1865 zorgde voor een splitsing in 'reguliere' en 'alternatieve' geneeskunde, bleef tot ver in de 20e eeuw de grens tussen alternatieve en reguliere behandeling in de reumatologie vaag. De grens tussen reumatische ziektebeelden was evenmin scherp; tot de ontdekking van HLA-B27 werd gediscussieerd of er onderscheid was tussen reumatoïde artritis (RA) en de ziekte van Bechterew en nog langer over het verschil tussen RA en arthritis psoriatica. De basistherapie van 'primair chronisch reuma' was rust en oefentherapie – nu noemen we dit kuuroordbehandeling – en er was medicamenteuze therapie met aspirine en goudinjecties. Tot ver na de Tweede Wereldoorlog werden allerlei (vermeende) infectiehaarden, zoals tanden, tonsillen en galblazen verwijderd met de hypothese dat RA erdoor veroorzaakt werd. Andere strategieën waren 'koortsbehandeling' (koorts opgewekt met melkinjecties en zelfs met malariaparasieten), zwavelinjecties, mierenzuurinjecties en bloedtransfusies met bloed van zwangere vrouwen (omdat bij veel zwangeren RA in remissie gaat); vrouwen werd zelfs aangeraden zwanger te worden. Ook werd primair de behandeling gericht – naar verluidt met enig succes – op de vermeende psychogene oorzaken van RA. Men ging absorptie van 'toxinen' uit het maag-darmkanaal tegen door middel

van purgeren (kunstmatig ledigen van maag en darmen), darmantiseptica, en door beïnvloeding van de darmflora met de *Lactobacillus bulgarica*. Opmerkelijk in dit kader zijn de recente opleving van aandacht voor darm- en mondbiotop bij het ontstaan van RA, de moderne psychologische aanpak van reumatische aandoeningen met onder andere cognitieve gedragstherapie en de bevinding dat kuuroordbehandeling effectief is bij RA, de ziekte van Bechterew en fibromyalgie.

Met rapporten in de begin jaren tachtig van de vorige eeuw (*Alternatieve Geneeswijzen in Nederland* en *Medisch alternatieve geneeswijzen. Een rapport van de Nederlandse Vereniging van Rheumatologen*) werden alternatieve behandelingswijzen, waaronder homeopathie, manuele alternatieve behandelingswijzen,



Het boek Reuma & Alternatieve behandelmethoden, 2e druk, in 2014 verschenen.



*Hans Rasker
Hans Jacobs*

antroposofie, kruidengeneeskunde en acupunctuur, geleidelijk duidelijker onderscheiden van reguliere geneeskunde. Het reumatologenrapport, dat met algemene stemmen door de ledenvergadering werd aangenomen, droeg uit dat de reumatoloog hun patiënten – in overleg – de vrijheid moet geven om (tevens) een alternatieve methode te proberen. Daar werd ook veelvuldig gebruik van gemaakt; uit meerdere onderzoeken bleek dat ongeveer 55% van de patiënten van reumapoliklinieken ten minste een alternatieve behandelaar had bezocht. De meeste patiënten willen graag het advies van hun reumatoloog over alternatieve behandelingen horen; in de Europese richtlijnen voor opleiding tot reumatoloog is opgenomen dat de arts op de hoogte moet zijn van alternatieve behandelwijzen.

Hoewel veel mensen onderzoek naar effectiviteit van alternatieve behandelingswijzen verknoeid geld vinden, heeft dat onderzoek nuttige maatschappelijke en kostenbesparende resultaten opgeleverd en draagt het bij tot de noodzakelijke kennis van reumatologen. Enkele Nederlandse voorbeelden: nadat was aangetoond dat injecties met Rheumajecta en Vasolastine (vermeende enzymen), zie figuur 1, niet werkzaam waren bij RA, artrose en fibromyalgie werd Rheumajecta – dat tot dan toe regulier kon worden voorgeschreven – uit de handel genomen en werd de behandelkliniek voor 'enzymtherapie' in Haarzuilens gesloten. Visolie had bij onderzoek anti-inflammatoire effecten en was daardoor geen alternatieve behandeling meer. Meerdere meta-analyses gaven inzicht in effecten van alternatieve behandelingswijzen.

In 1997 werd de wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (BIG), gericht op de kwaliteit van



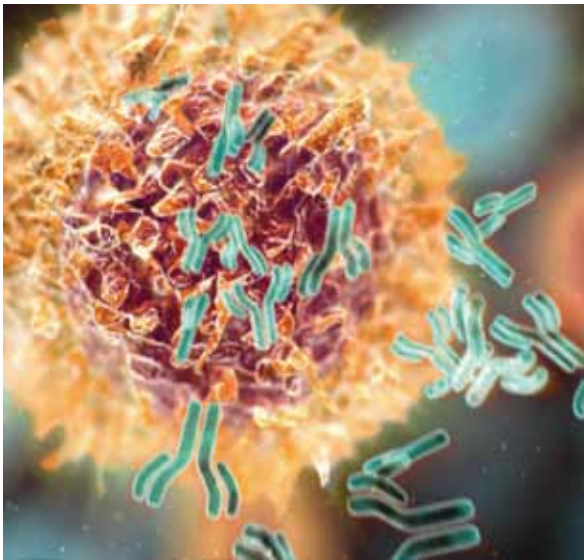
Figuur 1. Rheumajecta en Vasolastine.

de individuele beroepsuitoefening, ingevoerd. Alternatieve behandelaars mogen werken zonder formele bevoegdheid, maar bepaalde medische handelingen zijn voorbehouden aan artsen. Alternatieve behandelaars kunnen wel lid worden van een beroepsorganisatie met een eigen klachtenregeling en/of tuchtrecht, maar deze beroepsverenigingen bepalen zelf hun opleidings- en kwaliteitseisen. Dat heeft echter niet tot veel onderzoeksinitiatieven van hun kant geleid.

Belangrijke trends van de laatste decennia laten de reumatologie en de alternatieve behandelingswijzen niet onberoerd. Nieuwe sociale media zorgen voor bredere (en ongenueanceerdere) en vooral snellere informatievoorziening. Daarnaast zijn er effectieve therapieën beschikbaar gekomen voor artritis, waardoor artritis waarschijnlijk minder een focus vormt voor alternatieve behandelingswijzen, aangezien deze vooral aangewend worden voor aandoeningen waar geen (optimaal) effectieve reguliere therapie voor is. Alternatieve behandelingswijzen zullen echter niet verdwijnen; belangrijk is er verstandig mee om te gaan, zoals het reumatologenrapport in 1981 al aangaf.

Gerichte blokkade van het reumatische ontstekingsproces?

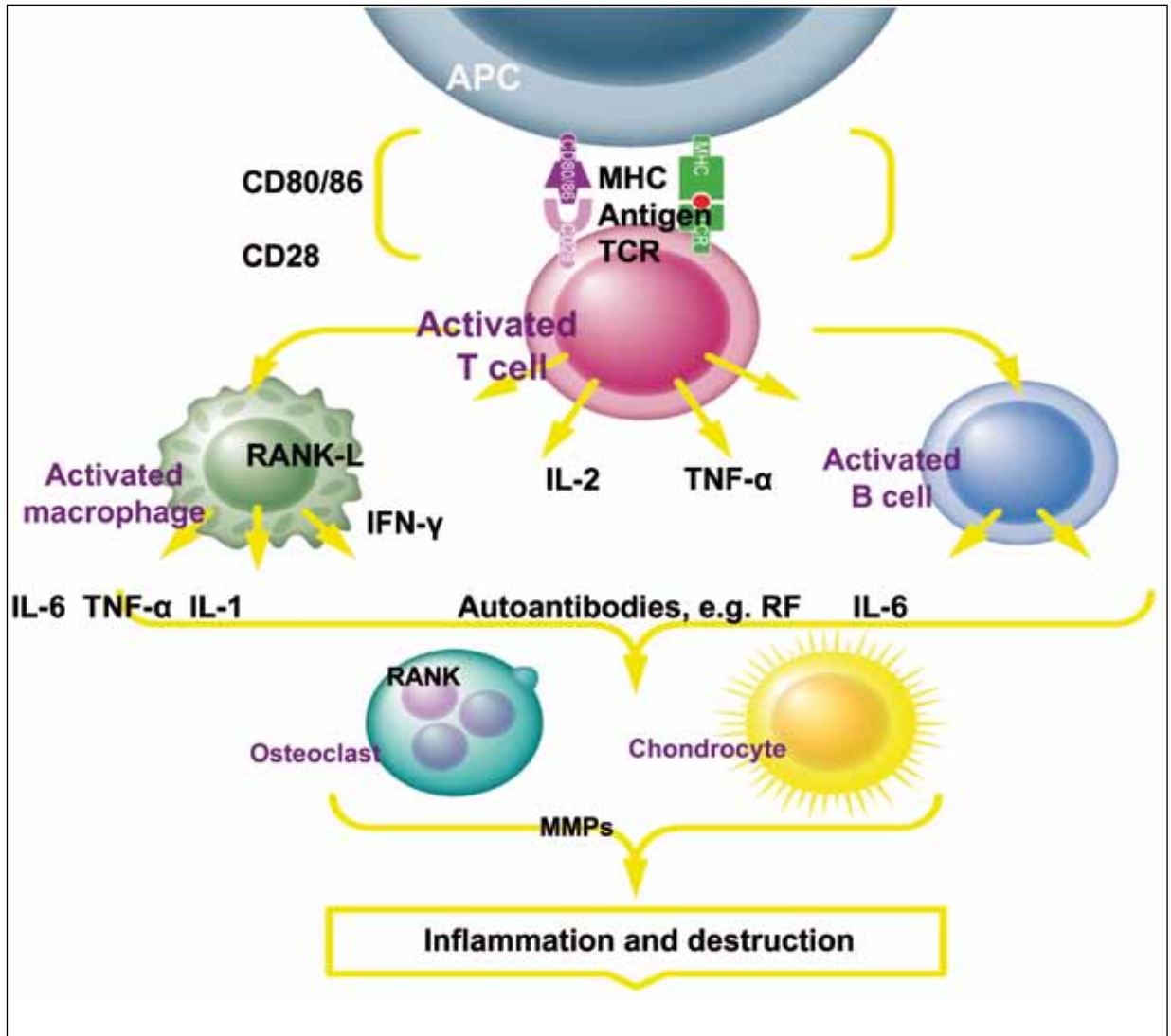
Eind vorige eeuw ontstond het inzicht dat het cytokine tumornecrosefactoralfa (TNF- α) een sleutelrol vervult bij sepsis. Experimenten waarbij sepsispatiënten werden behandeld met een TNF-blokker hadden echter niet het gewenste effect. De herkenning dat TNF- α ook een belangrijke rol speelt in het reumatische ontstekingsproces leidde tot de introductie van de eerste TNF-blokkers in de reumatologie. De eerste gepubliceerde resultaten door Maini et al. lieten indrukwekkende effecten op de ziekteactiviteit zien. Ook de progressie van



B-celtherapie selectief gericht op CD-20 positieve B-cellen.

radiologische schade leek tot het verleden te behoren. Al snel kwamen andere TNF-blokkers beschikbaar, inmiddels zijn het er vijf. Het advies is ze te combineren met methotrexaat wegens het additieve effect. In de afgelopen jaren kwamen ook anders aangrijpende biologicals beschikbaar, namelijk middelen gericht op B-celdepletie, T-celremming, of remming van interleukine-1 en -6. Bij een toenemend aantal reumatische ziektebeelden is behandeling met biologicals mogelijk, zoals bij arthritis psoriatica, de ziekte van Bechterew, juveniele idiopathische artritis, periodieke koortssyndromen, jicht en enkele systeemziekten. Ook worden TNF-blokkers inmiddels toegepast bij psoriasis en inflammatoire darmziekten.

De aanvankelijke euforie van een gerichte remming van het reumaproces met ontbreken van (toename van) schade aan de gewrichten bleek al snel ook een keerzijde te hebben. De remming van TNF- α vindt niet alleen plaats in het reumatische ontstekingsproces, maar ook bij de granuloomvorming bij tuberculose. Enkelen van de eerste patiënten die in Nederland behandeld werden ontwikkelden een reactivatie van een in het verleden opgelopen tuberculosebesmetting. Het uitsluiten van tbc-contacten of het eerst behandelen van een besmetting met tbc voor starten van een behandeling

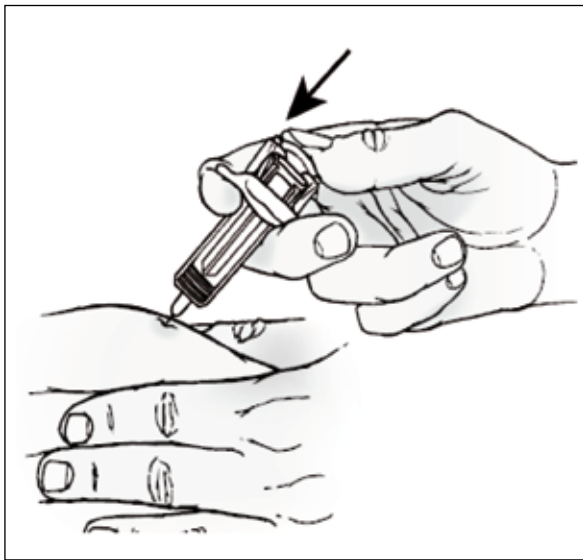


Ontsteking in het synovium met aanwezigheid van vele met elkaar acterende immuuncellen, waarbij activering van T-cellen een belangrijke rol speelt. APC: antigeen presenterende cellen (dendritische cellen, B-cellen, macrofagen).

werd een voorwaarde voor starten met een TNF-blokker. Ook de kans op andere infecties is wat verhoogd, met name gedurende de eerste zes maanden van het gebruik van de biologicals. Het risico op maligniteiten lijkt, mogelijk met uitzondering van maligniteiten van de huid, niet duidelijk verhoogd te zijn.

Bij 30-40% van de patiënten bleken de TNF-blokkers niet of tijdelijk effectief te zijn. Antilichamsvorming tegen de TNF-blokkers verklaarde bij een deel het gebrek aan effect. Voor deze patiënten zijn de later op de markt gekomen biologicals vaak een uitkomst.

De kosten van deze nieuwe middelen waren destijds voor de reumatologie ongekend hoog. Om te garan-



Subcutane toediening biological.

deren dat de patiënten die deze medicamenten nodig hadden ze ook konden krijgen, maakte de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie afspraken met het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) over de voorwaarden waaraan voldaan moest worden om ze voor te schrijven. Dit leidde tot het breder inzetten van objectieve maten van ziekteactiviteit en het optimaler inzetten van methotrexaat in doseringen (≥ 25 mg per week) die destijds niet in alle ziekenhuizen al gebruikelijk waren. Een deel van de patiënten had daardoor geen TNF-blokker meer nodig. Remissie van de ziekte bleek voor een aanzienlijk percentage van de patiënten haalbaar. Zelfs het staken van de TNF-blokkers bleek bij een deel mogelijk te zijn zonder dat de ziekteactiviteit opnieuw optrad.

De eerste studies vonden plaats bij patiënten met lang bestaande reumatoïde artritis die al meerdere conventionele reumamiddelen gebruikt hadden. Al snel volgden studies waarbij biologicals vroeg in de ziekte werden ingezet, met vaak snelle remissies tot gevolg. Recente studies, onder andere van O'Dell, laten echter zien dat het optimaal inzetten van methotrexaatmonotherapie en conventionele combinatietherapie, al dan niet met prednisolon, voor de meerderheid van de patiënten vergelijkbare resultaten geeft als het starten van biologicals in combinatie met methotrexaat. Het laatste woord over de ultieme therapie is nog niet gezegd, maar bovengenoemde stand van zaken heeft zeker bijgedragen aan het optimaliseren en individualiseren van de behandeling van onze reumatoïdeartritispatiënten.

Praktische genetica voor reumatologen

Algemeen bekend is dat Gregor Johann Mendel uit Tsjechië (1822-1884) door middel van kruisingsproeven belangrijke naar hem vernoemde wetten voor overerving ontdekte en in 1866 publiceerde. Minder bekend is dat de Nederlandse hoogleraar aan de Universiteit van Amsterdam Hugo de Vries in 1889 het deeltjeskarakter van de drager van erfelijkheid naar voren schoof en de begrippen gen en mutatie introduceerde.

William Bateson introduceert in 1906 de term genetica. Het betreft de leer van erfelijkheid, in het bijzonder de mechanismen van overerving en erfelijke variatie. Belangrijke mijlpalen in deze eerste periode zijn de vaststelling dat genen op chromosomen liggen (Thomas Hunt Morgan in 1910), het ontstaan van populatiegenetica (Ronald Fisher 1918), de vaststelling dat genen voor eiwitten coderen (Edward Lawrie Tatum en George Wells Beadle in 1941) en de opheldering van de DNA-structuur (James D. Watson en Francis Crick in 1953, mede gebaseerd op het werk van Maurice Wilkins en Rosalind Franklin).

Vanaf de jaren 50 hing de ontwikkeling van de genetica nauw samen met belangrijke technologische doorbraken in de moleculaire biologie. De ontdekking van restrictie-enzymen in 1970, en de uitvinding van

de polymeraseketenreactie in 1983 door Kary Banks Mullis, maakte snelle, gerichte amplificatie van specifieke DNA-fragmenten mogelijk. Deze laatste konden ook steeds makkelijker worden gesequenced, dat wil zeggen de nucleotidevolgorde kon steeds gemakkelijker worden bepaald. Na de introductie in 1977 door Frederick Sanger van de naar hem vernoemde snelle sequencingmethode ontstonden steeds snellere en goedkopere technieken. Rond de eeuwwisseling werd het mogelijk miljoenen DNA-fragmenten tegelijk te analyseren. In 'shotgun'-benaderingen werd daarbij eerst ongericht gesequenced, daarna werd pas de verkregen flarden genetische code met nieuwe bioinformatische algoritmen aan elkaar geplakt.

De resultaten bleven niet uit. Terwijl in 1972 in Gent door Walter Fliers en zijn team voor het eerst een heel gen gesequenced werd, volgden snel het complete genoom van een bacteriofaag (1976), een bacterie (1995), een schimmel (1996), een worm (1998) en in 2001 de eerste versie van de volledige genetische code van een mens (Human Genome Project en Celera Genomics). Inmiddels is complete genomische informatie van honderden mensen online beschikbaar.

Deze stormachtige ontwikkelingen hebben ook hun impact op het onderzoek in de reumatologie. Ik zal hier

alleen op de genetica van reumatoïde artritis (RA) in gaan. Al langer is bekend dat RA vaker voorkomt bij familieleden van RA-patiënten. In 1977 toonde Stastny en Fink aan dat de erfelijke factor HLA-Dw4 geassocieerd was met RA. Latere studies toonden een associatie met de serologische variant HLA-DR4, en de genetische varianten DRB1*04, *10 en *0101. Gregersen en zijn team postuleerden dat een gedeeld aminozuurmotief in het DRB1-molecuul, het 'shared epitope', de gevoeligheid voor RA verklaarde. Recente studies wijzen in een nog complexere interactie tussen meer dan één genetische gevoeligheidsfactor in deze regio.

Vergaande internationale samenwerking binnen de reumatologie heeft het mogelijk gemaakt om, vooral bij ACPA-positieve reumatoïde artritis, nieuwe genen te identificeren die betrokken zijn bij het ontstaan van deze ziekte. Met een wereldwijde studie in meer dan 100.000 individuen, recent gepubliceerd in *Nature*, werd



Gregor Johann Mendel.



Hugo de Vries.

het aantal geïdentificeerde gevoeligheidsgenen inmiddels op meer dan 100 gebracht. Deze resultaten geven vooral meer inzicht in de processen die bijdragen aan het ontstaan van RA. Zo spelen vele van deze genen een rol in de adaptieve immunrespons en wijst hun betrokkenheid op een cruciale rol voor T-helper effectorcellen. Daarnaast geven deze resultaten directe aanwijzingen dat reeds elders bekende geneesmiddelen mogelijk ook effectief zijn bij de behandeling van deze ziekte.

De gevonden genetische markers coderen voor lage risico's wat betreft diagnostiek en prognostiek. Daarmee zijn zij individueel in de praktijk van alle dag niet nuttig. Ook combinaties lijken vooralsnog teleurstellend te presteren. Het lijkt echter waarschijnlijk dat de gevonden associaties bij een deel van de genen berusten op effecten van zeldzame hoogrisicomarkers. Naar verwachting zal grootschalige toepassing van sequencing deze kunnen identificeren en kunnen leiden tot bruikbare nieuwe prognostische markers.

De Farmaceutische industrie en de reumatologie

Champagne, parmaham, een sandwich en meer

Mijn eerste kennismaking binnen de reumatologie met de farmaceutische industrie was tijdens de voorbereidingen voor mijn proefschrift in 1980. Samen met een van mijn promotoren, prof. Frank Gribnau, hadden we een afspraak met een van de onderzoekers: Dottore Marchetti van Smith Kline & French. Deze firma wilde een *investigator initiated* gerandomiseerde klinische studie sponsoren waarbij een nieuw oraal goudpreparaat, auranofine, werd vergeleken met het intramusculaire goudpreparaat dat al decennialang gebruikt werd in de reumatologie. De studies die reeds met dit middel gedaan waren, suggereerden dat dit middel even effectief was als, en met veel minder bijwerkingen gepaard ging dan, het intramusculaire goudpreparaat. Bovendien bestond het in tabletvorm en hoefde er geen wekelijkse injecties te worden gegeven. In de traditie van Nijmegen was het de bedoeling om hier een promotietraject van te maken, wat betekende dat er voldoende wetenschappelijke zijpaden bewandeld moesten worden om tot een promotie te leiden. Omdat collega Marchetti uit Milaan kwam, werd een afspraak gemaakt voor ons eerste overleg op Schiphol. De diverse bespreekpunten zouden we doornemen tijdens een werkdiner in een, in mijn ogen althans, zeer chique restaurant. Ik

weet niet of het was om ons gunstig te stemmen, maar eerst moest er een toast uitgebracht worden op onze samenwerking met champagne, waarna we aan tafel gingen. Voor zover ik me herinner kregen we een heerlijk diner voorgeschoteld; het voorgerecht bestond uit meloen met parmaham. Onze Italiaanse collega keurde het voorgerecht nauwelijks een blik waardig maar hield de klank in de kamer terwijl wij genoten van het voorgerecht. Uiteindelijk liet hij de ober zijn onaangeroerde bord weer meenemen, waarbij mijn promotor en ik elkaar veelbetekenend aankeken: wat zonde!



Het protocol was in enkele weken geschreven, het onderzoek is succesvol uitgevoerd en de promotie is ook afgerond. Gedurende de gehele periode waren we volledig vrij om het onderzoek en alle nevenonderzoeken naar onze inzichten uit te voeren. Met twee keer 26 patiënten konden we al aantonen dat auranofine een matig werkend antireumaticum was terwijl vele, eerdere door SK&F opgezette multicenter studies, met vele honderden patiënten, suggereerden dat het even werkzaam was als intramusculair goud of methotrexaat.

Een ander herinnering die bij me opkomt is dat destijds het bedrijf Pharmacia begonnen is om reizen voor reumatologen te organiseren naar het ACR-congres volgens de regel dat je meer dan de helft van de kosten zelf moest bijdragen: dit was een perfecte formule, en de tijd ver vooruit! Want destijds werd je door collegae cardiologen meewarig aangekeken omdat zij volledig op kosten van de industrie en business class naar congressen werden gevlogen, op allerlei aantrekkelijke plekken in de wereld.

Waarom komen dit soort herinneringen bij mij naar boven als mij gevraagd wordt naar de relatie farmaceutische industrie en reumatologie? Wat is er nu veranderd in al die jaren? Veel! Om dat kort samen te vatten: we zijn er heel veel regels wijzer van geworden. Soms leiden deze tot betere kwaliteit en transparantie maar ook tot minder *investigator initiated* en dus tot onaf-



Nascholing voor reumatologen.

hankelijk onderzoek. Het uitvoeren van een *investigator initiated* klinische studie op bovengenoemde manier is door de enorme regelgeving namelijk bijna niet meer mogelijk. De kosten voor een dergelijke studie zouden hierdoor in de huidige tijd waarschijnlijk tien keer zo veel geld en vijf keer zoveel tijd kosten. En natuurlijk zou volgens de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, die door de stichting CGR wordt gehandhaafd, een dergelijk diner niet meer zijn toegestaan, laat staan dat we zouden mogen proosten met een glaasje (echte) champagne. Op zich is dat niet erg, ik betaal zonder probleem graag zelf voor mijn sandwich. En zelf een deel van de kosten betalen voor een congres verhoogt alleen maar de motivatie, als dat al nodig is.

Auteurslijst

Prof. dr. L. Aarden, Sanquin, Amsterdam

Dr. C.F. Allaart, internist/reumatoloog, afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. B. van den Bemt, apotheler/onderzoeker, afdeling Farmacie, Sint Maartenskliniek, Nijmegen

Prof. dr. W.B. van den Berg, Research director, afdeling Reumatologie, Radboudumc Nijmegen

Dr. H.J. Bernelot Moens, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

Prof. dr. H. Bijlsma, reumatoloog, UMC Utrecht

Prof. dr. M. Boers, klinisch epidemioloog en reumatoloog, Reade en VU medisch centrum, Amsterdam

Prof. dr. A. Boonen, hoogleraar reumatologie, MUMC, Maastricht

Prof. dr. F.C. Breedveld, reumatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. G.A.W. Bruijn, reumatoloog, MC groep ziekenhuizen, Lelystad/Emmeloord

Prof. dr. A.W.M. Evers, hoogleraar, Faculteit Sociale Wetenschappen, Instistuuat Psychologie, Sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie, Universiteit Leiden

Prof. dr. R. Geenen, psycholoog, Universiteit Utrecht, afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie

J.F. Haverman, reumatoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Dr. H.J.L. van der Heide, orthopedisch chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. D.M.F.M. van der Heijde, afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. N. Houtman, Ommelander Ziekenhuis Groep, Winschoten

Prof. dr. T.W.J. Huizinga, afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. J.W.G. Jacobs, reumatoloog, universiteit hoofddocent, senior onderzoeker, UMC Utrecht

Dr. T.L. Jansen, reumatoloog, afdeling Reumatologie, Radboudumc, Nijmegen

Dr. M.E.C. Jeurissen, reumatoloog, St. Maartenskliniek, Nijmegen

Prof. dr. C.G.M. Kallenberg, hoogleraar klinische immunologie UMCG, Groningen

Prof. dr. G. Kloppenburg, reumatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. A.A. Kruize, reumatoloog, afdeling reumatologie en klinische immunologie, DIGD, UMC Utrecht

Dr. H.H. Kuper, reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Prof. dr. R.F.J.M. Laan, reumatoloog en hoogleraar ontwikkeling medisch onderwijs, Radboudumc Nijmegen

Prof. dr. J.M. van Laar, hoofd afdeling Rheumatologie & Klinische Immunologie, UMC Utrecht

Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Reumacentrum Twente (MST & UT), Enschede

Dr. C.J. van der Laken, reumatoloog, VU medisch centrum Amsterdam

Prof. dr. R.B.M. Landewé, reumatoloog, voorzitter van de Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS), AMC/Universiteit van Amsterdam & Atrium Medisch Centrum, Heerlen

Prof. dr. W.F. Lems, reumatoloog, Reade en VU medisch centrum, Amsterdam

Prof. dr. S. van der Linden, emeritus hoogleraar Reumatologie, Maastricht University

Dr. A. Linssen, reumatoloog, Maasstadziekenhuis, Rotterdam

Dr. H. van Middendorp, universitair hoofddocent, Faculteit Sociale Wetenschappen, Instituut Psychologie, Universiteit Leiden

H.S. Miedema, arts en epidemioloog, Rotterdam

Dr. J.D. Moolenburgh, reumatoloog, Medisch Centrum Alkmaar

Dr. M.T. Nurmohamed, reumatoloog, Reade en VU medisch centrum, Amsterdam

P.J.I. van 't Pad Bosch, reumatoloog, Gemini Ziekenhuis, Den Helder

Dr. A.P.A. Prins, reumatoloog n.p., Amsterdam

Prof. dr. L.B.A. van de Putte, reumatoloog, Radboudumc Nijmegen

Prof. dr. J.J. Rasker, reumatoloog, emeritus hoogleraar psychosociale aspecten reumatische aandoeningen, faculteit gedragswetenschappen, afdeling Psychologie, gezondheid en technologie, Universiteit Twente, Enschede

Prof. dr. T.R.D.J. Radstake, Rheumatology & Clinical Immunology, UMC Utrecht

Drs. H.J.L. Ridderbos, algemeen directeur Reumafonds, Amsterdam

Prof. dr. P.L.C.M. van Riel, reumatoloog, Radboudumc Nijmegen

Dr. D. van Schaardenburg, reumatoloog, Reade en VU medisch centrum, Amsterdam

Dr. E. Taal, psycholoog, Universiteit Twente, faculteit Gedragswetenschappen, vakgroep Psychologie, Gezondheid en Technologie

Prof. dr. W.J. van Venrooij, hoogleraar auto-immuunziekten, Radboudumc Nijmegen

Prof. dr. R.F. van Vollenhoven, Chief Unit for Clinical Therapy Research, Inflammatory Diseases (ClinTRID), The Karolinska Institute; Chief, Clinical Trials Unit, Department of Rheumatology; The Karolinska University Hospital, Stockholm, Zweden

Dr. H.E. Vonkeman, reumatoloog, epidemioloog ReumaCentrum Twente Medisch Spectrum Twente & Universiteit Twente, Enschede

Dr. A.E. Voskuyl, reumatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam

Dr. N. de Vries, ARC, afdeling Klinische immunologie & Reumatologie, AMC/Universiteit van Amsterdam

Prof. dr. R. Westhovens, reumatoloog, UZ KU Leuven, België

Dr. M. de Wit, ervaringsdeskundige en onderzoeker, afdeling Metamedica, VU medisch centrum, Amsterdam

Bronnen

Hoofdstuk 1

- Weinblatt HJ, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-22.
- Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Research* 2002;4:266-73.
- Battistone J, Williams HJ. Disease-modifying anti-rheumatic drugs: methotrexate. In: *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME. Elsevier Limited, 2008⁴, hoofdstuk 43.
- Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2009.
- McInnes IB, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid Arthritis: treatment. In: *Eular Textbook on Rheumatic Diseases* 2012; hoofdstuk 10. ISBN 978-1-905545-08-7.

Hoofdstuk 4

- Schellekens GA, Jong BA de, Hoogen FH van den, Putte LB van de, Venrooij WJ van. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-81.
- Schellekens GA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.

- Venrooij WJ van, Beers JJB van, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nature Reviews Rheumatology* 2011;7:391-8.

Hoofdstuk 5

- Jongstra A. Jan van Breemen (1874-1961). Pionier in de nationale en internationale reumabestrijding. Jan van Breemen Instituut: Amsterdam; 1996.
- Loo V van de. Reuma verrast je. VBK Media: Amsterdam; 2001.

Hoofdstuk 6

- Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid--a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565-7.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Laar MA van de, Westhovens R, Denderen JC van, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1998 Jan 17;351(9097):220]. *Lancet* 1997;350:309-18.
- Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, Laar MA van de, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
- Tuyt LH van, Boers M, Lems WF, Landewe RB, Han H,

Linden S van der, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:807-12.

- Verhoeven AC, Bibo JC, Boers M, Engel GL, Schouten HJA, Linden S van der, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy of step-down prednisolone, methotrexate and sulfasalazine compared to sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1102-9.
- Korthals-de Bos I, Tulder M van, Boers M, Verhoeven AC, Ader HJ, Bibo J, et al. Indirect and total costs of early rheumatoid arthritis: a randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulfasalazine with sulfasalazine alone. *J Rheumatol* 2004;31:1709-16.
- Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK de, Allaart CF, Zeben D van, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-15.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1568-73.
- Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2012;156:329-39.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus

etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64:2824-35.

Hoofdstuk 8

- <http://www.rsc.org/learn-chemistry/resources/chemistry-in-your-cupboard/nurofen/7>
- Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* 2000;321:1591-4.

Hoofdstuk 10

- Lems WF, Lodder MC, Lips P, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Osteoporos Int* 2006;17:716-23.

Hoofdstuk 11

- Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68(6), 777-783 (2009).

Hoofdstuk 12

- Nanninga KJ. Mijlpalen uit de geschiedenis van de reumatische ziekten. Een bronnenstudie. Merck Sharp & Dohme BV: Haarlem 1977.
- Short CL, Bauer W, Reynolds WE Rheumatoid arthritis. A definition of the disease and a clinical description based on a numerical study of 293 patients and con-

- trols. Harvard Univ Press: Cambridge Mass, 1957:15.
- Van Goor W. Proefschrift 1967:38-9.
 - Holbrook WP, Hill DF. Bewerkt door Colenbrander H en Stal PL. Rheumatische ziekten, een handleiding voor diagnostiek en therapie. Stenfert Kroese: Leiden 1952: 39-45.
 - Janssens HJ, Janssen M, Lisdonk EH van de, Riel PL van, Weel C van. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-60.
 - Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H. The effect of control and self-medication of chronic gout in a developing country. Outcome after 10 years. *J Rheumatol* 2003;30:2437-43.
 - Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology* 2007;46:1372-4.
 - Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
 - Jansen TL, Roon EN van, Haagsma C, Laar MA van de, Linden SJ van der. Behandeling van jicht ondermaats. *Med Contact* 2009; 64: 1808-11.
 - Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F, et al. International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* 2010;29:835-40.
 - Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600mg/dy versus benzbromarone 100-200mg/dy in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68:892-7.
 - Reinders MK, Roon EN van, Jansen TL, et al. Efficacy

and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009;68:51-6.

Hoofdstuk 13

- Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology, 3rd edition, 1989.
- Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th Edition Elsevier Health Sciences; 2013.
- Aken J van, Heimans L, Gillet-van Dongen H, Visser K, Runday HK, Speyer I, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis* 2013.
- Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Runday HK, Molenaar E, Groenendaal JH, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:1472-7.
- Willemze A, Linden MP van der, Cessie S le, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW, Helm-van Mil AH van der. The window of opportunity in ACPA-positive rheumatoid arthritis is not explained by ACPA characteristics. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1697-8.

Hoofdstuk 14

- Boers M, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.

- Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 6:vi28-36.
- www.omeract.org

Hoofdstuk 17

- Miedema HS, Linden SM van der, Rasker JJ, Valkenburg HA. National database of patients visiting rheumatologists in The Netherlands: the standard diagnosis register of rheumatic diseases. A report and preliminary analysis. *Br J Rheumatol* 1998;37:555-61.
- Jaarsveld CH van, Borg EJ ter, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:689-97.
- Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, Tuyl LH van, Schaardenburg D van. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1468-70.
- Woude FJ van der, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-9.
- Hunder GG. The Use and Misuse of Classification and Diagnostic Criteria for Complex Diseases. *Ann Intern Med* 1998;129:417-8.

Hoofdstuk 18

- Verkaik JP. Gewrichten en tijdsgewrichten. Ontwikkelingen in de Nederlandse reumabestrijding 1905-1990 Proefschrift. Universiteit van Amsterdam; 1991.

- Jongstra A (redactie). Jan van Breemen: 1874-1961- Pionier in de nationale en internationale reumabestrijding. Jan van Breemen Instituut: Amsterdam; 1996.
- Prins APA et al, (redactie). Een bewogen eeuw; Honderd jaar Jan van Breemen instituut. Jan van Breemen Instituut: Amsterdam; 2005.

Hoofdstuk 20

- Functio Laesa, http://en.wikipedia.org/wiki/functio_laesa.
- Saklatvala J, Dingle JT. Identification of catabolin, a protein from synovium which induces degradation of cartilage in organ culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;96:1225-31.
- Zwerina J, Redding K, Polzer K, et al. TNF induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:11742-7.
- RANKL, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmed/17634140
- Lent PL van, Grevers L, Lubberts E, et al. Fcγ receptors directly mediate cartilage, but not bone, destruction in murine antigen-induced arthritis: uncoupling of cartilage damage from bone erosion and joint inflammation. *Arth Rheum* 2006;54:3868-77.

Hoofdstuk 21

- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Peters MJ, Halm VP van, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-9.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA,

Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.

- Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
- Desai SS, Myles JD, Kaplan MJ. Suboptimal cardiovascular risk factor identification and management in patients with rheumatoid arthritis: a cohort analysis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R270.
- <http://www.act020.nl/uploads/Multidisciplinaire%20richtlijn%20CVRM%20definitief.pdf>
- Figuur komt uit: Reumatoïde artritis verhoogt het risico op hart- en vaatziekten even sterk als diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A1469.

Hoofdstuk 22

- Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2-15.
- Loeser JD. Perspectives on pain. In: Turner P (Editor). *Proceedings of the 1st World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics.* MacMillan: London; 1980.
- Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of chronic pain: A new conceptual model. In: Kenshalo DR. *The skin senses: Proceedings of the first international symposium on the skin senses.* Florida State University: Florida; 1968:432.
- Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R

(Editors). *Handbook of pain assessment.* Guildford Press: New York; 2011.

- Williams ACDC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;11:CD007407.

Hoofdstuk 24

- <http://www.scimagojr.com/index.php>.
- Heijde DM van der, Hof MA van 't, Riel PL van, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
- Heijde DM van der, Leeuwen MA van, Riel PL van, Koster AM, Hof MA van 't, Rijswijk MH van, Putte LB van de. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.

Hoofdstuk 25

- Lahita RG. Introduction. In: Lahita RG (Editor). *Systemic Lupus Erythematosus.* John Wiley and Sons: New York; 1987:1-3. Talbott JH. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Dubois EL (Editors). *Lupus Erythematosus.* Lea & Febiger: Philadelphia; 1987:3-11.

Hoofdstuk 26

- Lombard WP. The blood pressure in the arterioles, capillaries and small veins of the human skin. *Am J Physiol* 1912;29:335-62.

- Maricq HR, leRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by 'wide-field' microscopy. *Arthritis Rheum* 1973;16:619-28.
- Maricq HR. Widefield capillary microscopy. (Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders). *Arthritis Rheum* 1981;24:1159-65.
- Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 22:1093-1108.
- Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2008; 58:3902-12.

Hoofdstuk 27

- Bruijn GAW, Schmidt WA. *Introductory Guide to musculoskeletal ultrasound for the rheumatologist*. Bohn Stafleu van Loghum: Houten; 20112.
- D' Agostino MA, Wakefield RJ (editors). *Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Elsevier: Philadelphia; 2010.
- Naredo E, Bijlsma JWJ. *Becoming a musculoskeletal ultrasonographer*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23:257-67.

Hoofdstuk 29

- Heberden W. *Commentaries on the history and cure of diseases*. London; 1818.
- Dieppe PA. Osteoarthritis. In: Dieppe P, Schumacher

HR jr, Wollheim FA (editors). *Classic Papers in Rheumatology*. London; 2002:256-69.

- Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377:2115-26.

Hoofdstuk 30

- Steiner FJF. Vergelijkend onderzoek met een nieuw Nederlands goudpreparaat. *Ned Tijdschr Geneesk* 1949;93:3091-4.
- Tekening uit *The Heberden Society – History, portraits and biographies*. Moll JMH. 1987;196. ISBN: 0412279800.

Hoofdstuk 31

- Hargraves M, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: The TART cell and the LE cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948;23:25-8.
- Hijmans W, Schuit HRE. Studies on the LE cell phenomenon. *Vox Sang* 1958,3:184-92.
- Schett G, Steiner G, Smolen JS. Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in LE cell formation. *Arthritis Rheum* 1998,41:1446-255.
- Shao W, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in SLE. *Arthritis Res Ther* 2011;13:202-8.
- Pitsky D. The LE cell: crime scene or crime stopper? *Arthritis Res Ther* 2012;14:120-2.

Hoofdstuk 33

- *Reuma & Trauma van de hand van J. van de Rest*, directeur van de Ned Ver voor Reumatologie getiteld De Nederlandse Vereniging voor Reumabestrijding.

- What is a rheumatologist for. Editorial. *Rheumatology* 2007;46:377-8.
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. De nieuwe NVR. Samen op weg naar een nieuw tijdsgewricht. Een strategisch perspectief van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie 1996-2000. Enschede: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 1995.
- www.lumc.nl/con/2096/82545/81117040607221/81117040747221/, website van het LUMC n.a.v. het 75-jarig bestaan van de afdeling.

Hoofdstuk 37

- Fenn J, Raskino M. Mastering the Hype Cycle: How to Choose the Right Innovation at the Right Time. Harvard Business School Press Boston; 2008.

Hoofdstuk 38

- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratocconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1933;Suppl.11:1-151.
- Nikolov, Nikolay P, Illei, Gabor G. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:465-70.
- 'n Ogenblikje, Kwartaal magazine Nationale Vereniging Sjögren-patiënten, nu 27e jaargang, redactie Joyce Koelewijn-Tukker, Mascha Oosterbaan

Hoofdstuk 39

- Schenker Y, et al. Health care system distrust in the intensive care unit. *J Crit Care* 2012;27:3-10.
- Ubachs-Moust J, et al. Trust in medical decision-making concerning older people: The views of key professionals in the Dutch health care practice. *Health* 2010;14:564-84.

Hoofdstuk 40

- Liang MH. The historical and conceptual framework for functional assessment in rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1987;14:2-5.

Hoofdstuk 42

- Janssens MBJA. Landelijke coördinatie Reuma-research. De Standaard diagnose registratie van reumatische ziekten en standaardisatie van de reumaserologie. Proefschrift. Erasmus Universiteit: Rotterdam; 1987.
- Miedema HS. Reumaonderzoek meerdere echelons (ROME): basisrapport. Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg: Leiden; 1994.
- Miedema HS. Reuma in Nederland: de cijfers. Het aantal patiënten met chronisch reumatische aandoeningen in Nederland. TNO Preventie en Gezondheid: Leiden; 1997.
- Miedema HS, Linden SM van der, Rasker JJ, Valkenburg HA. National database of patients visiting rheumatologists in the Netherlands: The Standard Diagnosis Register of Rheumatic Diseases. A report and preliminary analysis. *Br J Rheumatol* 1998;37:555-61.
- Commissie Reumaonderzoek TNO. Reumaonderzoek in Nederland. Een strategische verkenning van de jaren negentig. Huisdrukkerij NIPG-TNO: Leiden; 1990.
- Rasker JJ, Terpstra S. Effectieve reumazorg vermindert instroom WAO. *Med Contact* 1991;46:1116-20.

Hoofdstuk 43

- Engel GL. Science 1977;196:129-36. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science* 1977;196:129-36.

- Geenen R, Finset, A. Psycho-social approaches in rheumatic diseases. In JWJ Bijlsma, JAP da Silva, E Hachulla, M Doherty, A Cope, F Lioté (Eds.), EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. London: BMJ Group 2012:139-62.
- Geenen R, Vliet Vlieland TPM, Evers AWM, Taal E. De landelijke werkgroep Sociaal Wetenschappelijk Onderzoek bij Reumatische aandoeningen. Ned Tijdschr Reumatol 2006;9(1):62-3.
- De Wit MP, Berlo SE, Aanerud GJ, Aletaha D, Bijlsma JW, Croucher L, Da Silva JA, Glüsing B, Gossec L, Hewlett S, Jongkees M, Magnusson D, Scholte-Voshaar M, Richards P, Ziegler C, Abma TA. European League against Rheumatism recommendations for the inclusion of patient representatives in scientific projects. Ann Rheum Dis 2011;70:722-6.
- Van der Vaart R, Drossaert CH, Taal E, ten Klooster PM, Hilderink-Koertshuis RT, Klaase JM, van de Laar MA. Validation of the Dutch functional, communicative and critical health literacy scales. Patient Educ Couns 2012;89:82-8.
- Zijlstra TR, Laar MA van de, Bernelot Moens HJ, Taal E, Zakraoui, Rasker JJ. Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. Rheumatol (Oxford) 2005;44:539-46.
- Rasker JJ, Steiner FJF, Leeden H van der. Medisch Alternatieve geneeswijzen. Een rapport van de Nederlandse Vereniging van Rheumatologen. Medisch Contact 1981;19:568-9.
- Rasker JJ. Reuma en alternatieve behandelingsmethoden, 101 behandelingsmethoden in beeld gebracht. Arko: Houten; 1993.
- Cornelissen PG, Rasker JJ, Valkenburg HA. The arthritis sufferer and the community: a comparison of arthritis sufferers in rural and urban areas. Ann Rheum Dis 1988;47:150-6.
- Jacobs JW, Rasker JJ, Riel PL van, Gribnau FW, Putte LB van de. Rheumajecta and vasolastine in the treatment of rheumatoid arthritis--the results of a placebo-controlled, double-blind trial of a complementary treatment. Scand J Rheumatol 1991;20:434-40.
- Tempel H van der, Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, Rijswijk MH van. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1990;49:76-80.
- Riet G ter, Kleijnen J, Knipschild P. Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. J Clin Epidemiol 1990;43:1191-9.
- P. Muntendam, Wit AJF de, Zwaveling A. Alternatieve Geneeswijzen in Nederland. Commissie Alternatieve Geneeswijzen; 1981.

Hoofdstuk 44

- Steiner FJF, Valkenburg HA, Stadt van der RJ, Stoyanova M, Zant J. Badkuurbehandeling bij patiënten met reumatoïde arthritis Ned Tijdschr Geneesk 1979;123:661-4.
- Tubergen A van, Landewé R, Heijde D van der, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al S. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2001;45:430-8.

- Rasker JJ, Bemt BJJ van den. Reuma & alternatieve behandelmethoden 2de herziene druk. Amsterdam: Stichting Nationaal Reumafonds, 2014. ISBN/EAN 978-90-803864-0-2.

Hoofdstuk 45

- Maini, et al. Arthritis and Rheumatism, 1998.
- Bernatsky, et al. Journal of Rheumatology, 2010.
- O'Dell, et al. Arthritis and Rheumatism, 2013.
- Choy EH, Panayi GS. N Engl J Med 2001;344:907-16.

Hoofdstuk 46

- Vries N de, Riel PLCM van, Putte LBA van de. Research in complex disease. Lancet 2002;359:1243-5.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987 Nov;30(11):1205-13.
- The RACI consortium. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature. 2013 Dec 25. doi: 10.1038/nature12873. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24390342.



Eerder in deze reeks verschenen:

Canon van de dermatologie

Canon van de plastische chirurgie

Canon van de gynaecologie en venereologie

Canon van de ouderengeneeskunde

Canon van de oncologie

Canon van de kno-heelkunde en heelkunde van het hoofd-halsgebied

Canon van de anesthesiologie

Canon van de huisartsgeneeskunde

Canon van de heelkunde

Canon van de endocrinologie

Canon van de urologie

Canon van de cardiologie

Voor meer informatie en bestellingen: www.dchg.nl