

Op zoek naar de eerste tekenen van reuma

Waar houdt gezond zijn op en begint ziek zijn? "Een cruciale vraag in de preventieve gezondheidszorg en aanleiding voor een boeiende filosofische discussie," beaamt professor Ben Dijkmans, reumatoloog in het VUmc. Maar voor hem is het de grondslag voor een meer praktische vraag: kunnen we in het bloed van gezonde mensen aanwijzingen vinden voor het ontstaan van reuma over vijf of misschien wel tien jaar? Hij kreeg een lumineus idee voor een experiment om die vraag te beantwoorden en vond het antwoord: ja er zijn voorbodes.

Reuma vroegtijdig op het spoor

Ben Dijkmans (58) wil graag meer vertellen over het voorspellende reumaonderzoek dat hij samen met collega's van het Jan van Breemen Instituut (Amsterdam) uitvoert en waarbij gebruik wordt gemaakt van bewaarde bloedmonsters van reumapatiënten die toen ze nog gezond waren, bloeddonor zijn geweest. Eerst wil hij echter vertellen wat hem en zijn collega's drijft om reuma in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen. "Er heeft zich in de reumabehandeling een revolutie ontketend. Het is nog maar vijftien jaar geleden dat vele reumapatiënten per rolstoel hun arts consulteerden. In de wachtkamer zaten ze in hun karretjes en moeizaam manoeuvrerend rolden ze de spreekkamer in en uit. Dat is nu wel anders: reumapatiënten komen lopend en gaan lopend." Hoe dat komt? "Vernieuwd inzicht in behandelingsstrategie en gebruik van herontdekte geneesmiddelen hebben ervoor gezorgd dat het slopende ontstekingsproces zo sterk vertraagt, dat de patiënt veel langer valide blijft en ook minder pijn heeft, zonder dat de ziekte overigens geneest." Als reumatoloog volgt Dijkmans deze ontwikkelingen op de voet en signaleert hij dagelijks de verbeterde situatie. Hij is hoogleraar en hoofd van de afdeling reumatologie van het VUmc. Hij noemt zijn werkzaamheden als medicus, onderzoeker, docent en manager een 'prachtige combinatie': "Patiëntenzorg, wetenschappelijk onderzoek, kennisoverdracht en een afdeling runnen, het zijn stuk voor stuk inspirerende activiteiten met uitdagende mogelijkheden om kennis en ervaring van deze verschillende bezigheden direct uit te wisselen en toe te passen." Zijn belangstelling voor reuma, met name reumatoïde artritis, komt voort uit de keuzes die hij tijdens

zijn medische opleiding maakte: "Als internist heb ik me gespecialiseerd in infectieziekten en vervolgens heb ik me verder verdiept in vooral chronische ontsteking en ziektes zoals reumatoïde artritis (RA), ziekte van Bechterew en systemische lupus erythematosus (SLE)."

Vroege behandeling

Dijkmans noemt drie belangrijke ontwikkelingen die hebben bijgedragen aan de doorbraak in de reumabehandeling van de afgelopen jaren. "Dat is de herontdekking van methotrexaat, de ontwikkeling van de TNF-blokkers, antilichamen tegen de tumornecrosefactor, en de herintroductie van ontstekingsremmer prednison. Zoals u ziet gaat het bij twee van de drie verbeterpunten om hergebruik van bestaande middelen. Methotrexaat dateert uit de jaren vijftig van de vorige eeuw, maar raakte in onbruik vanwege teveel bijwerkingen. Later bleek dat dat kwam omdat veel te hoge doses werden gebruikt. Aanpassing van de dosis leidde tot herontdekking van dit effectieve en zeer goedkope medicijn. Vooral als het wordt toegepast in combinatie met TNF, een modern op antilichamen gebaseerd medicijn dat overigens wel erg duur is: zo'n 15.000 euro per patiënt per jaar. De herintroductie van prednison, tot slot, heeft alles te maken met een totaal nieuwe visie op behandeling van reuma. Het heersende therapeutische nihilisme van tien tot vijftien jaar geleden, ofwel de elk-middel-is-erger-dan-de-kwaal-gedachte, heeft plaats gemaakt voor zo vroeg mogelijk behandelen. We hebben gebroken met het dogma dat behandelen niets uithaalt. En zie het schitterende resultaat, een revolutionaire verbetering." Zonder afbreuk te willen doen aan deze vooruitgang, bena-

Vroege ontdekking en behandeling maken leven met reuma gemakkelijker



Foto: VUmc

Professor Ben Dijkmans: "De eerste sporen van reuma zijn al jaren voordat de ziekte zich manifesteert meetbaar in bloed."

drukt Dijkmans dat het bij deze verbetering wel altijd om patiënten gaat bij wie de ziekte zich heeft gemanifesteerd. Ze komen met klachten en duidelijke gewrichtsontsteking bij de reumatoloog, maar met de nieuwe behandelstrategie blijkt de progressie van de ziekte (sterk) te kunnen worden geremd.

Deze medische vooruitgang is voor reumatologen en klinisch onderzoekers een belangrijke drijfveer te zoeken naar middelen en methoden om de grenzen nog verder te verleggen. Allereerst zijn er studies opgezet om te onderzoeken wat de ideale behandeling is. Dijkmans noemt als voorbeeld de COBRA-studie, waarbij de effecten van een tijdelijke behandeling met hoge doses prednison worden onderzocht en de BeST-studie. In deze studie (o.a. Amsterdam Leiden) worden binnen een populatie van reumapatiënten afkomstig uit Holland en Zeeland vier vormen van behandeling vergeleken: (a) sequentiële therapie (na elkaar gebruik van steeds zwaardere traditionele antireuma middelen); (b) een step-up therapie

(toevoegen van de steeds zwaardere middelen aan bestaande medicatie); (c) hoge doses prednison zoals in de COBRA studie en (d) de combinatie van methotrexaat en een TNF-blokker.

Gouden idee

De volgende stap is te onderzoeken of een vernieuwde strategie voor reumabehandeling in een nog vroeger stadium van de ziekte kan worden toegepast wat wellicht leidt tot een nog betere prognose. Dijkmans: "Dan moet je op zoek naar toekomstige patiënten, dat wil zeggen je wilt mensen opsporen die nog geen klachten hebben en wel een vergrote kans op de ontwikkeling van reuma." Hij zocht samenwerking met het Amsterdamse Jan van Breemen Instituut voor Reumatologie en Revalidatie, een gespecialiseerd centrum voor patiënten met reumatische aandoeningen, en zette een aantal feiten op een rijtje. "In het centrum zijn zo'n 5000 mensen met reuma geregistreerd afkomstig uit de regio Amsterdam. Wellicht zijn deze mensen in het verleden bloeddonor geweest en hebben ze bloed afgestaan bij het toenmalige CLB in Amsterdam, het tegenwoordige Sanquin. Het is bekend dat de bloeddonorbanken sinds begin jaren tachtig, toen de aids-epidemie begon, van elk donor bloedmonsters bewaren. Toen ik al deze feiten combineerde, was mijn idee geboren. We zouden bloedmonsters kunnen analyseren van huidige reumapatiënten uit de tijd dat ze nog geen reuma hadden en bloeddonor waren."

Het bleek achteraf een gouden idee. Tachtig reumapatiënten bij het Jan van Breemen Instituut bleken vroeger bloeddonor te zijn geweest en van al deze patiënten lagen bloedmonsters vanuit die tijd diepgevroren opgeslagen bij Sanquin. "We hebben tegenover

elk bloedmonster van deze tachtig patiënten – totaal ruim 1000 monsters – twee controlemonsters van gezonde personen gezet. Dat waren dus ruim 2000 monsters van mensen met hetzelfde geslacht en van dezelfde leeftijd als de betreffende patiënt, maar zonder reuma. In alle bloedmonsters hebben we twee parameters onderzocht: de reumafactor en anti-CCP, een nog specifiekere merker voor reuma. Het resultaat was verbluffend. Bij bijna de helft van de tachtig reumapatiënten troffen we in het 'oude' bloed antistoffen tegen reuma aan, soms zelfs veertien jaar voordat ze klachten kregen. In de controlemonsters vonden we niets." Op basis van statistische analyse hebben Dijkmans en zijn collega's kunnen berekenen dat bij verhoogde hoeveelheden reumafactor en anti-CCP in het bloed de kans om binnen 0 en 5 jaar reuma te krijgen 25 tot 40 % bedraagt. De opzienbarende resultaten van het onderzoek haalden in februari van dit jaar de kranten en leidden tot een wetenschappelijke publicatie *Arthritis & Rheumatism*.

Een begin

Een mooi resultaat, maar ook weer een begin van een reeks nieuwe vragen. Is het zinvol mensen bij wie voorbodes van reuma zich aandienen te behandelen? En welke behandeling is dan de beste? Waarom zijn de voorbodes niet terug te vinden bij alle reumapatiënten? Zijn de voorbodes oorzaak of gevolg van een beginnende chronische gewrichtsontsteking? Voor professor Dijkmans en zijn collega's ligt er nog voor jaren werk. "Dat is prima. Al deze vragen bieden prachtige uitdagingen voor mij en mijn opvolgers in het medisch en klinisch reumaonderzoek." ●

Marian van Opstal