



01 Onderzoek, ontwikkelingen en uitdagingen in het MUMC+



03 Prof. dr. Wulffraat: "Er is te weinig onderzoek bij kinderen mogelijk"



04 Impressie van Eular 2014



08 Dr. G. van Buul over behandeling met stamcellen binnen orthopedie



11 NERASS-voorjaarscongres 'Wat valt er te prikken en waarom?'

02 Review observationele studies naar veiligheid RA-medicatie

04 Reumatische ziekten mede door darmbacteriën?

06 Biosimilars: een SWOT-analyse

14 Chirurgische behandeling primaire artrose duimbasis

07 **10** **13** Korte berichten

04 Dr. D. van Schaardenburg over voorspellers, prognose en uitkomsten bij RA

06 De klinische gevolgen van therapieontrouw

09 Streven naar remissie bij RA is het in alle opzichten waard

15 Rubriek 'De patiënt'

15 Agenda

Redactioneel

EULAR 2014: esprit de Paris

Ruim 14.000 artsen, onderzoekers, patiënten en paramedici namen deel aan het 15e jaarlijkse EULAR-congres in Parijs. Ondanks de crisis was het aantal deelnemers hoger dan in Madrid, en dat op een beduidend minder grote oppervlakte. Op sommige plaatsen was het soms meer dan gezellig druk, maar serieuze problemen hebben zich niet voorgedaan. De zalen waren van goede kwaliteit, er was geen geluidsoverlast, maar bij sommige sessies waren er beduidend meer geïnteresseerden dan plaatsen. Gelukkig kan eenieder thuis de sessies nog een keer nalopen. Binnen enkele weken na het congres ontvangen alle deelnemers per e-mail een persoonlijke link waarmee ze (bijna alle) 400 lezingen rustig kunnen bekijken, een service die bijna ongemerkt is toegevoegd aan de registratie. Abstracts werden geaccepteerd als orale presentatie, als onderdeel van een postertour en als een daadwerkelijke poster. De daarop volgende categorie is alleen geaccepteerd in het online abstractboek. Ook dit jaar waren er weer zeer veel geaccepteerde abstracts van Nederlandse bodem.

Inhoudelijk was er veel nieuws te horen en ik beperk me hier tot enkele zaken die op zaterdagochtend in de klinische highlight-sessie aan de orde kwamen. Bij patiënten met SLE werd een stopstudie uitgevoerd om te bezien of langjarige immunosuppressie (azathioprine, glucocorticoïden) gestopt zou kunnen worden; dit leek redelijk vaak het geval te zijn. Bij patiënten bij wie de diagnose SLE werd gesteld bleek er in het

eerste jaar een zes maal verhoogde incidentie van COPD te zijn. De gedocumenteerde infectieuze gevolgen hiervan leidden tot een pleidooi om pneumokokkenvaccinatie systematisch bij deze patiëntengroep toe te passen. Wat betreft behandeling van SLE met biologicals waren er enkele positieve studies: ataccept en belimumab verminderden het aantal flares; rituximab was effectief bij lupus-nefritis, maar de IL-6-remmer sirukumab stelde in deze setting teleur. Met betrekking tot SpA blijkt de progressie gerelateerd te zijn aan het beroep; hoe zwaarder de fysieke belasting, hoe sneller de progressie. Een opvallende bevinding bij patiënten met RA was dat de combinatie roken en een hoge zoutinname leidt tot een slechtere prognose en hogere ACPA-spiegels. Er waren onderzoeken waarin verschillende definities van flare werden gevalideerd en er werden enkele klinische onderzoeken gepresenteerd waarin de effectiviteit van biosimilars van infliximab volstrekt gelijk bleek te zijn aan die van het originele product, met ook eenzelfde patroon van bijwerkingen. Veel ander nieuws, ook vanuit het fundamentele en translationele onderzoek, kunt u in de verschillende bijdragen in dit nummer lezen. Ondertussen werden al weer de fundamentele voor het EULAR-congres 2015 in Rome gelegd; wordt vervolgd ...

Prof. dr. Hans Bijlsma, reumatoloog, UMC Utrecht en lid van de wetenschappelijke adviesraad RNI

Reumatologie in Maastricht: één wordt twee

Na ruim een kwart eeuw trouwe dienst als hoofd van de afdeling reumatologie van het Maastricht UMC+ is prof. dr. Sjef van der Linden sinds eind vorig jaar emeritus. Zijn functie is nu een duobaan, ingevuld door prof. dr. Annelies Boonen en dr. Debby Vosse. Alle drie spreken ze openhartig over het afgelopen, lopende en komende onderzoek en de belangrijkste ontwikkelingen en uitdagingen.



Mw. dr. D. Vosse en mw. prof. dr. A. Boonen

Een belangrijke onderzoekslijn in Maastricht die Van der Linden in de afgelopen decennia heeft opgezet en die de komende jaren wordt voortgezet, betreft spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew). Gaandeweg is de focus verbreed tot de gehele groep spondyloartriden (SpA). Dr. Astrid van Tubergen is inmiddels hoofdonderzoeker op deze lijn. "Epidemiologisch en uitkomstenonderzoek zijn altijd de sterke punten van het Maastrichtse onderzoek geweest", bevestigt Boonen, die de verantwoordelijkheid voor het onderzoek heeft overgenomen. "Inmiddels is dit overigens wel uitgebreid met diverse andere onderzoekslijnen." Boonen zou het prachtig vinden als alle reumatologen in Limburg voor onderzoek een samenwerkingsverband zouden hebben: "Schaalvergroting geeft je niet alleen de beschikking over grotere aantallen patiënten, maar maakt ook dat meer collega's kunnen meedenken over onderzoek. Beide aspecten zijn belangrijk, want een uitkom-

stenonderzoek wordt hoe langer hoe meer verbonden aan de zorg in de dagelijkse praktijk."

Oud en nieuw

Naast spondyloartritis wordt – zoals in iedere academische afdeling Reumatologie – ook in Maastricht onderzoek gedaan naar RA. Ze zijn nog steeds trots dat prof. dr. Maarten Boers rond 1990 in Maastricht het COBRA-onderzoek heeft opgestart. Daarbij werd/wordt een combinatie van ziektemodificerende middelen, waaronder tijdelijk relatief hoge doseringen prednison, gegeven in een vroeg stadium van de ziekte. "De combinatietherapie bleek een duidelijk positief effect te hebben ten aanzien van het onderdrukken van de ziekteactiviteit en de radiologische schade, ook op de lange termijn", aldus Van der Linden. "Ook in de 21e eeuw blijken combinatietherapieën met klassieke ziekteonderdrukkende middelen een effect te hebben op het ziekteverloop

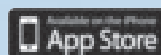
Lees verder op pagina 2 ►

Rheumatology News International voor tablets en smartphones



Voortaan zijn alle verschenen edities ook digitaal na te slaan en kunt u tussentijds op de hoogte blijven van de nieuwste ontwikkelingen. Lees meer hierover op pagina 11.

Download de app (eenmalig met BIG-registratie) via de QR-code in de App Store (Apple) of Google play (Android)



◀ Vervolg van pagina 1

van patiënten met vroege RA, ook vergeleken met het starten met een biological [zie kader, red.]. Combinatietherapie is bovendien veel goedkoper.”

Fracturen

Een steeds belangrijker wordende onderzoekslijn, die valt onder supervisie van prof. dr. Piet Geusens en prof. dr. Joop van den Bergh, betreft de immunologische en radiologische aspecten van fracturen. “We proberen met geavanceerde radiologische technieken te begrijpen hoe bot wordt aangemaakt en afgebroken”, vertelt Boonen. Deze keuze komt niet geheel uit de lucht vallen, maar sluit aan op het onderzoek naar de ziekte van Bechterew. Ze legt de overlap tussen beide aandachtsgebieden uit: “De ankylose bij de ziekte van Bechterew is eigenlijk een verbening van de ligamenten tussen de wervels, en weerspiegelt dus botaanmaak. Ook bij de heling van fracturen dient het lichaam bot aan te maken.” Daarnaast is in Maastricht gestart met onderzoek naar jicht. De Maastricht Studie biedt daartoe een uitstekende mogelijkheid. Het is een groot epidemiologisch onderzoek bij volwassenen naar de relatie tussen leefstijl en allerlei aandoeningen, met nadruk op cardiovasculaire ziekten, dat op initiatief van prof. dr. Coen Stehouwer (hoofd Interne Geneeskunde in het

MUMC+) is gestart. De helft van de te includeren mensen heeft diabetes. Zo kunnen we straks onder andere metabole pathways die leiden tot jicht of andere aandoeningen, zoals versnelde artrose, beter bestuderen.”

Maatschappelijke aspecten

Het onderzoek naar maatschappelijke en economische aspecten van reumatische aandoeningen is ongeveer 15 jaar geleden gestart vanuit een klinisch-epidemiologische hoek. Boonen doet veel onderzoek naar arbeidsparticipatie en -productiviteit van patiënten met reumatische aandoeningen. “Verder hebben we diverse kosten-effectiviteitsonderzoeken gedaan naar zowel farmacologische als niet-farmacologische therapieën, maar daarbij horen ook kosteneffectiviteitsanalyses. Op dit ogenblik hebben we ook aandacht voor toegang tot zorg: patiënten met een lagere opleiding of patiënten die in minder welvarende landen wonen, hebben vaker gezondheidsproblemen en blijken ook minder efficiënte toegang tot zorg te hebben. Aandacht voor doelmatigheid van zorg en inzet van middelen vormt tevens een speerpunt in de opleiding van alle assistenten in de regio Maastricht. “Het is steeds belangrijker ons te realiseren dat wij met publieke gelden zorg leveren, jonge artsen opleiden en onderzoek doen.”



Ontwikkeling van doelgerichte therapieën

Een belangrijke doorbraak bij spondylitis ankylopoetica (SA) was volgens Van der Linden de introductie, ongeveer 10 jaar geleden, van de TNF-remmers. “Dat heeft een geweldige verbetering van het therapeutisch arsenaal opgeleverd. Het heeft bij veel patiënten de ziekteactiviteit grotendeels, zo niet geheel, onderdrukt. Tot dan toe hadden we alleen de pijnstillende ontstekingsremmende middelen.” In de decennia daarvoor waren er naar zijn mening geen massale doorbraken op therapeutisch gebied voor SA. Wel vond hij de behandeling van jicht met allopurinol, eind jaren zestig, begin jaren zeventig een belangrijke doorbraak in de vorige eeuw. Van der Linden is vanaf het eerste moment betrokken geweest bij de introductie van biologicals voor SA. Hierover schreef hij ruim 10 jaar geleden een position paper. “Deze middelen blijken gemiddeld nog veel sterker te werken dan bij RA-patiënten. Inmiddels worden TNF-remmers ook voorgeschreven aan SA-patiënten.” De behandeling met TNF-remmers is inmiddels een grote kostenpost binnen de reumatologie en is een maatschappelijk discussiepunt geworden. Boonen is nauw betrokken bij deze kwestie. “Artsen hebben niet alleen richting de patiënt, maar ook richting de maatschappij een verantwoordelijkheid.”

Anderhalvelijnszorg

De aandacht voor maatschappelijke aspecten heeft ook op een aantal andere manieren gestalte gekregen. Om huisartsen beter op de hoogte te houden van inzichten in diagnose en behandeling van reumatische aandoeningen, bestaat er in Maastricht al jarenlang een huisartsencarrouselmodel. “Wij doen bij de huisartsen gezamenlijk spreekuur, waarbij patiënten gezien worden met een vermoeden van artritis of andere klachten waarbij de huisarts twijfelt over verwijzing. Dat doen we op reguliere basis”, vertelt Vosse. “Ook zullen we op korte termijn aan een ‘anderhalvelijns’-zorgproject deelnemen. Patiënten in de anderhalve lijn moeten in alle opzichten hoogwaardige zorg krijgen. Er is nu eenmaal een groep patiënten die net te ingewikkeld is voor enkel eerstelijnszorg, maar ook weer te laagcomplex voor de tweede lijn. Nu gaan zij of naar de dure tweede lijn en blijven daar, wat niet doelmatig is, of ze blijven bij de huisarts en lopen de kans suboptimale zorg te krijgen.”

Duobaan

Er is bewust gekozen voor een gedeelde functie als afdelingshoofd, waarbij Boonen het onderzoek leidt en Vosse de patiëntenzorg en opleiding op zich neemt. Samen zijn

ze eindverantwoordelijk. Van der Linden beredeneert deze keuze: “Hoogleraar en afdelingshoofd zijn maakt je tot een schaap met zes poten. Anno 2014 kunnen meerdere mensen die taken beter aan dan één persoon alleen.” Door de complexiteit is het tegenwoordig bijna niet mogelijk om eindverantwoordelijk te zijn voor alle aspecten van de academische geneeskunde, die bestaat uit management, onderwijs, onderzoek en patiëntenzorg. “Verantwoordelijkheid is één ding, maar je moet er ook invulling aan geven: dat is nog belangrijker. Vosse en Boonen vullen elkaar zeer goed aan. Essentieel bij een duobaan is dat de communicatie onderling goed moet verlopen.” Hij blijft nog enige tijd “zeer parttime” betrokken bij de afdeling, onder andere vanwege het wetenschappelijk onderzoek en het opzetten van samenwerkingsverbanden met andere afdelingen reumatologie in Limburg. “Vooral met dat laatste ben ik het komend halfjaar nogal actief. Deze zaken zijn nog in ontwikkeling, dus ik kan nog geen tipje van de sluier oplichten.”

Drs. D. Dresden, arts/
wetenschapsjournalist



Review observationele studies naar veiligheid RA-medicatie

Een nieuw literatuuronderzoek naar de veiligheid van synthetische en biologische DMARD's en van glucocorticoïden bij RA heeft het beeld bevestigd dat hiervan bestaat. Het betrof een review van uitsluitend observationele studies, die de EULAR zal gebruiken bij het bijwerken van de eigen richtlijn.

Eerste auteur Sofia Ramiro (AMC) en anderen betrokken 49, uitsluitend observationele, studies bij de analyse; dit vooral omdat de resultaten van deze studies relevanter zijn voor de dagelijkse klinische praktijk. Dat komt, aldus de auteurs, omdat in deze studies een niet-geselecteerd cohort vaak langere tijd wordt gevolgd, terwijl RCT's een (vaak streng) geselecteerde groep patiënten als deelnemers hebben, die relatief kort worden gevolgd. Daarom vullen observationele data over onder meer veiligheid die van RCT's ook goed aan. De onderzoekers maakten onderscheid tussen synthetische en biologische

DMARD's (respectievelijk sDMARD's en bDMARD's). De sDMARD's waren methotrexaat, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine, goud/auranofine, azathioprine, chloorambucil, chloroquine, cyclosporine, cyclofosfamide, mycofenolaat-mofetil, minocycline, penicillamine, tacrolimus en tofacitinib; de bDMARD's waren anakinra, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept, tocilizumab, golimumab en certolizumab pegol. In de studies moest minstens één vergelijkend middel zijn ingezet. Eventuele gegevens over glucocorticoïden kwamen uit de geselecteerde studies naar DMARD's.

Alle veiligheidsdata werden in de analyse betrokken.

Infecties en maligniteiten

Er werden in totaal 49 studies geïncludeerd naar de veiligheid van bDMARD's. Door de aanzienlijke heterogeniteit van de studies was een meta-analyse niet mogelijk. Er werden geen onverwachte risico's gezien. Gebruik van een TNF-α-remmer verhoogde in vergelijking met conventionele DMARD's de kans op ernstige infecties (aangepaste HR 1,1-1,8) en op tuberculose; een verhoogd risico op een herpeszosterinfectie kon niet worden uitgesloten. Ook kon opnieuw worden bevestigd dat gebruik van TNF-α-remmers niet resulteert in een verhoogde kans op maligniteiten in het algemeen of lymfomen en non-melanoma huidkanker in het bijzonder. Wel is de kans

op een melanoom mogelijk iets verhoogd: aangepaste HR 1,5. Hiernaast werden 12 studies naar de veiligheid van conventionele sDMARD's geïncludeerd. Hier kwamen geen nieuwe risico's uit naar voren. De auteurs concluderen dat de resultaten van deze review aansluiten bij het tot nu toe gevormde veiligheidsprofiel van bDMARD's en sDMARD's ter behandeling van RA.

Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73:529-35.

Drs. M. Tent, wetenschapsjournalist



Meer mogelijkheden bepleit voor wetenschappelijk onderzoek bij kinderen

“Er is sprake van onveiligheid door bescherming”

Het uitvoeren van onderzoek bij minderjarigen wordt mogelijk nog lastiger dan nu al het geval is, als de Tweede Kamer over enige tijd stemt over wijziging van de betreffende wetgeving. Patiëntenverenigingen en kinderartsen, onder wie prof. dr. Nico Wulffraat uit Utrecht, bepleiten juist méér onderzoek, vanwege de vaak gebrekkige kennis over behandelingen bij kinderen. “Dit onderzoek dreigt bijna te worden verboden.”

Omdat kinderen in de samenleving een kwetsbare groep vormen, bevat de wet allerlei artikelen om hen te beschermen. Soms heeft dit echter ongewenste neveneffecten. Dat de wet zieke kinderen beschermt tegen de risico's van deelname aan wetenschappelijk onderzoek is op zich begrijpelijk, maar bemoeilijkt bijvoorbeeld het verkrijgen van meer kennis over deze ziekten en hun behandelmethode. Gevolg is dat over kinderziekten en behandelingen voor kinderen relatief weinig bekend is.

Hiermee is als het ware sprake van ‘onveiligheid door bescherming’, stellen onder meer de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK), patiëntenverenigingen en een aantal prominente kinderartsen. Zij schreven begin januari een brief naar de Tweede Kamer om de leden aan te sporen te stemmen vóór een wetsamendement dat de mogelijkheden tot het doen van onderzoek bij kinderen verruimt. De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dreigt namelijk zodanig te worden aangepast, dat onderzoek bij kinderen onder de 12 jaar slechts zeer beperkt, of mogelijk in het geheel niet, kan plaatsvinden.

Wetsvoorstel

De voorgenomen wetswijziging kent inmiddels een lange geschiedenis. Nadat de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek in 2006 in haar jaarverslag concludeerde dat zij soms gedwongen was om belangrijk en noodzakelijk onderzoek af te wijzen op ‘louter formele gronden’, adviseerde de Commissie Doek in 2009 vóór een verruiming van de mogelijkheden voor het doen van zogenoemd niet-therapeutisch onderzoek bij kinderen, dat wil zeggen

onderzoek waarbij er geen kans is op direct voordeel voor het deelnemend kind.

Het ministerie van Volksgezondheid heeft deze aanbevelingen deels verwerkt in een wetsvoorstel dat begin dit jaar besproken zou worden in de Tweede Kamer. Het wetsvoorstel is echter niet naar de wens van iedereen. Zo vinden de briefschrijvers dat de aanbevelingen van de Commissie Doek onvoldoende zijn verwerkt in het huidige wetsvoorstel. De voorgestelde wijziging biedt volgens hen slechts een ‘te verwaarlozen verruiming van het onderzoek bij kinderen’.

Volledig verboden

Prof. dr. Nico Wulffraat, hoogleraar Kinderreumatologie in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht, is een van de ondertekenaars van de brief. “Wat dreigt te gebeuren”, stelt Wulffraat, “is dat het onderzoek met kinderen van onder de 12 jaar bijna volledig wordt verboden. Dan zou het beleid worden: nee tegen onderzoek, tenzij de belasting voor het kind minimaal is. Probleem daarbij is echter dat de definitie van een minimale belasting niet gegeven is.” Bovendien wordt door direct betrokkenen, zoals de ouders van zieke kinderen, vaak anders gekeken naar de wetgeving die is bedoeld om kinderen te beschermen tegen onderwerping aan medische experimenten, is de ervaring van Wulffraat. “Er zijn bijvoorbeeld patiëntenverenigingen die vinden dat er juist wel onderzoek gedaan moet worden naar aandoeningen bij kinderen. Zonder dat onderzoek vindt er geen vooruitgang van de behandelmogelijkheden plaats. Bijvoorbeeld bij de ziekte van Duchenne is er geen genezing mogelijk. Het



Prof. dr. N.M. Wulffraat, hoogleraar Kinderreumatologie, UMCU/WKZ, Utrecht

is begrijpelijk dat zo’n patiëntengroep pleit voor onderzoek.”

Nauwelijks extra belasting

Wulffraat pleit er ook voor om ouders en kinderen zelf een stem te geven bij de keuze over deelname aan studies. Zij kunnen vaak goed inschatten of zij de belasting vinden opwegen tegen de opbrengsten, meent de kinderimmunoloog. Ook de belasting van deelname aan een onderzoek hoeft geen bezwaar te zijn. “We hebben in onze eigen populatie een onderzoek naar de belasting uitgevoerd. Dat liet zien dat patiënten het meestal fantastisch vinden om mee te doen aan onderzoeken. Zij zijn blij dat dit wellicht meehelpt aan een nieuwe behandeling. Daarbij is het voor hen lastig om de belasting van het ziek zijn en van het uittesten van een nieuw medicijn tegen elkaar af te zetten. De belasting van de ziekte vinden ze veel groter; ze moeten toch naar het ziekenhuis komen om foto’s te laten maken of voor bloedonderzoek. Dat ze daarnaast meedoen aan een trial, vinden ze vaak alleen maar prettig. Uit feedback van de ouders blijkt dat zelfs bij een geneesmiddelstudie dit nauwelijks als een extra belasting ervaren wordt.”

Wulffraat vindt het vanzelfsprekend dat de overheid de taak heeft daarbij mee te kijken en controlerend op te treden. “Maar dit moet er niet toe leiden dat de overheid artsen niet meer vertrouwt, en daardoor eigenlijk ook de mening van patiënten opzijshift. Risico’s voor kinderen moeten natuurlijk heel precies gewogen worden. Maar categorisch ieder risico uitbannen door te stellen dat er (zo goed als) helemaal geen onderzoek meer kan plaatsvinden, is echt onbegrijpelijk.”

Niet uitgetest

Daarbij is er vooral in de kindergeneeskunde een noodzaak voor meer onderzoek, omdat op dit gebied nog relatief veel onbekend is, bijvoorbeeld over de effecten van behandelingen. “In de kindergenees-

kunde hebben we heel vaak te maken met medicijnen waarvan de werkzaamheid niet specifiek is onderzocht bij kinderen”, vertelt Wulffraat. “Registratieonderzoek van nieuwe medicijnen is maar beperkt uitgevoerd bij kinderen. Op het gebied van de behandeling van jeugdreuma is dit slechts bij een aantal middelen gebeurd, bijvoorbeeld bij de biologicals. Een heleboel andere medicijnen zijn eigenlijk niet uitgetest voor kinderen. Dat is niet gewenst als je het hebt over de veiligheid van medicijnen.” Ter illustratie noemt Wulffraat het medicijn methotrexaat, ook in de kinderreumatologie een veelgebruikt middel. “Met dit medicijn hebben we al meer dan 30 jaar ervaring. Maar zelfs bij een zo veel gebruikt middel zijn er nog veel gaten in onze kennis. Bijvoorbeeld wat betreft veiligheid op de lange termijn. Er hebben nooit registratiestudies plaatsgevonden, waardoor er ook geen sluitend farmacovigilantieonderzoek heeft plaatsgevonden”. [Zie ook kader, red.]

Regelgeving en controle

“Daarom vinden we dat er juist meer onderzoek moet gebeuren”, aldus Wulffraat. “Niet minder, maar juist meer. Daarbij vinden we ons gesteund door de NVK en patiëntenverenigingen. Het is een visie die heel breed leeft onder kinderartsen en patiënten.” Het debat over de wetswijziging is uitgesteld in afwachting van Europese wetgeving op dit gebied. Wulffraat hoopt dat de Kamer tijdens het debat uiteindelijk zal stemmen voor verruiming van de mogelijkheden. “We moeten in Nederland scherper omschrijven dat we dit wel degelijk toestaan, mits onder strenge regelgeving en controle. Daar hebben wij als dokters totaal geen bezwaren tegen – sterker, we juichen dit toe. Een totaalverbod moet er echter zeker niet komen. Daar is niemand bij gebaat.”

Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist



PharmaChild: onderzoek naar langetermijnveiligheid kinderreumamedicatie

Om de kennis over de werking van geneesmiddelen bij kinderen aan te vullen, loopt sinds 2010 het vanuit Utrecht geleide PharmaChild-project (Long-term PHARMacovigilance for Adverse effects in Childhood arthritis focusing on Immune modulatory drugs). In dit door de Europese Unie gesponsorde onderzoek doet Wulffraat samen met Europese collega's onderzoek naar langetermijnbijwerkingen van reumamedicijnen. “We leggen een grote Europese database aan. Deze bevat nu van ongeveer gegevens van 6000 Europese kinderen. Daarmee willen we kijken naar de effectiviteit en bijwerkingen van reumamedicatie, waaronder methothrexaat.”

Ook zal naar de veiligheid van biologicals worden gekeken. Wulffraat: “Het is natuurlijk heel mooi dat er specifiek registratieonderzoek heeft plaatsgevonden voor deze medicijnen, maar we weten ook hier nog niet alles over langetermijnbijwerkingen. Daarbij heeft de FDA enkele jaren geleden een zogenoemde ‘black box warning’ uitgegeven over gevallen van maligniteiten bij kinderen met JIA en inflammatoire darmziekten die werden behandeld met biologicals. Dat is misschien toeval, maar zeker weten we dat niet. Dit illustreert in ieder geval dat je goed naar langetermijnveiligheid moet kijken. En die is bij kinderen weer anders dan bij volwassenen. Kortom, ook dit pleit voor meer onderzoek.”



ISSN 1876-1143
Nederlandse editie
Juni 2014, vol 5 – nr. 3

Kernredactie
Drs. M. Tent

Redactieadres
Mw. K.H. de Beer
debeer@vanzuidencommunications.nl

Wetenschappelijke Adviesraad
Prof. dr. J.W.J. Bijlsma, Utrecht, dr. A.M.M. Eijssbouts, Nijmegen, prof. dr. T.W.J. Huizinga, Leiden, prof. dr. J.M. van Laar, Utrecht, prof. dr. M.T.W.J. van de Laar, Enschede, prof. dr. R.B.M. Landewé, Amsterdam, dr. W.H. Noort-van der Laan, Woerden, dr. J. Tekstra, Utrecht

Aan dit nummer werkten mee
Dr. B.J.F. van den Bemt, dr. S. Claessens, dr. V.G.M. Chel, drs. D. Dresden, dr. H.L. Leavis, dr. W.H. Noort-van der Laan, prof. dr. J.L. Severens, drs. M. Tent, drs. T. van Venrooij, dr. G.M. Vermeulen, dr. M.P.T. de Wit, prof. dr. N. Wulffraat

Opmaak HGPDESIGN

Uitgever
Van Zuiden Communications B.V.

Advertentie-exploitatie
Van Zuiden Communications B.V.
Henri Dunantweg 42
2402 NR Alphen aan den Rijn
Tel. 0172-476191
info@vanzuidencommunications.nl

Opgeven abonnementen en adreswijzigingen
Tel. 035-6955355
nl.onekey@cegedim.com

Met *Rheumatology News International* willen wij reumatologen en andere geïnteresseerden op de hoogte brengen van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van reumatische ziekten.

Rheumatology News International verschijnt zes maal per jaar en wordt gratis toegezonden aan reumatologen en assistent-geneeskundigen in opleiding tot reumatoloog, maar ook artsen, medisch specialisten en andere deskundigen zoals onderzoekers, die zich betrokken voelen bij de behandeling en zorg voor patiënten met reumatische ziekten. Oplage: 575 exemplaren. Jaarabonnement Nederland: € 97,- incl. btw. Jaarabonnement buitenland € 150,- incl. verzendkosten. Kosten nabestellingen op aanvraag. *Rheumatology News International* wordt gedrukt op 100% chloorvrij papier. Niets uit dit tijdschrift mag worden overgenomen door druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Rheumatology News International is een blad dat grotendeels bestaat uit de bijdragen van medische journalisten. Noch de kernredactie, noch de wetenschappelijke adviesraad, noch de uitgever van *Rheumatology News International* kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze editie. Voor de meningen en beweringen die deel uitmaken van gesigneerde artikelen zijn alleen de vermelde auteurs en commentatoren verantwoordelijk. In (artikelen op basis van) vraaggesprekken is de geïnterviewde verantwoordelijk voor zijn uitingen. De verantwoordelijkheid voor de inhoud van de advertenties en de mededelingen met een commercieel karakter ligt bij de adverteerder. Interviews of artikelen etc. binnen rubrieken als korte berichten, congresnieuws en referaten kunnen tot stand komen met een educational grant van een farmaceutisch bedrijf. Indien dit het geval is, wordt het expliciet vermeld. Artsen die informatie uit de artikelen in de praktijk brengen, worden geacht vooraf de juistheid ervan te hebben gecontroleerd. De aansprakelijkheid voor medische handelingen die voortkomen uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust.

© 2014, Van Zuiden Communications B.V.
www.vanzuidencommunications.nl



Reumatische ziekten mede door darmbacteriën?

Het wordt steeds duidelijker dat er continu interactie is tussen darmbacteriën, het darmmicrobioom en immuuncellen. Er zijn sterke aanwijzingen dat darmbacteriën een oorzakelijke rol spelen bij het ontstaan van obesitas, diabetes mellitus type 1 en 2, inflammatoire darmziekten en multiële sclerose.



Een verstoorde balans van T-helper17 (Th17) -cellen en regulatoire T-cellen (Tregs) zou hieraan bijdragen, veroorzaakt door een verstoorde samenstelling van het darmmicrobioom met een overmaat pro-inflammatoire bacteriën of een tekort aan anti-inflammatoire bacteriën. Ook bij reumatische ziekten, waaronder reuma-

toïde artritis (RA), wordt een rol van het darmmicrobioom verondersteld. Zo lieten oudere RCT's bij mild tot matig actieve RA een gunstig effect zien van antibiotica op ziekteactiviteit. In RA-muismodellen trad in afwezigheid van darmbacteriën geen artritis op en bevorderde introductie van specifieke darmbacteriën artritis. Bij

RA-patiënten worden meer Th17-cellen aangetroffen in het perifere bloed en synovium, en is de activiteit van circulerende Tregs gereduceerd. Een potentiële rol voor darmmicrobiota in deze disbalans wordt ondersteund door een recente studie: bij onbehandelde RA-patiënten werd een sterke associatie met de darmbacterie *Prevotella*

Onderzoek naar de rol van het darmmicrobioom kan meer inzicht bieden in het ontstaan van reumatische ziekten

copri gevonden, en in een muiscolitismodel resulteerde introductie van deze bacterie in meer ontsteking. Dit is een mooi voorbeeld van hoe de rol van darmbacteriën in reumatische ziekten onderzocht zou kunnen worden. Gezien de veronderstelde rol van de Tregs-/Th17-balans bij andere reumatische ziekten, zou onderzoek naar de rol van het darmmicrobioom meer inzicht in het ontstaan van deze ziekten en nieuwe behandelopties kunnen bieden.

Mw. dr. H.L. Leavis, internist-klinisch immunoloog, afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, UMC Utrecht



Reumatoïde artritis: voorspellers, prognose en uitkomsten

Van 11 tot 14 juni vond het jaarlijkse congres van de European League Against Rheumatism (EULAR) plaats in Parijs. Dirkjan van Schaardenburg, reumatoloog bij Reade en VUmc, was samen met Niek de Vries (AMC) voorzitter van de abstractsessie *Rheumatoid arthritis: predictors, prognosis and outcome*. Hier bespreekt hij de belangrijkste bevindingen.



Dr. D. van Schaardenburg, reumatoloog

Verschillende studies hebben de voordelen laten zien van vroege behandeling bij RA. Er wordt gesuggereerd dat het vroege ziekteproces gevoeliger is voor DMARD's en dat dus sprake is van een 'therapeutic window'. Jessica van Nies (LUMC, abstract OP0035) bestudeerde de relatie tussen de ziekte duur op het moment van starten met behandeling en het bereiken van DMARD-vrije remissie in twee vroege artritis cohorten (Leiden Early Arthritis Clinic en ESPOIR). Van Schaardenburg: "Ze concludeert dat deze associatie niet lineair is en dat het window rond 13-19 weken na onset van de klachten begint dicht te gaan. Dit suggereert dat er, wat behandelen betreft, niet alleen sprake is van 'hoe eerder hoe beter', maar ook dat het na een bepaalde periode wel eens te laat zou kunnen zijn. Daarbij blijft het lastig om vast te stellen wanneer het window opent, aangezien RA-symptomen in het begin vaak komen en gaan."

Combinatie- versus monotherapie

Martijn Kuijper (Erasmus MC) besprak resultaten van de tREACH-studie die bevestigen dat combinatietherapie bij 'recent-onset' artritis leidt tot een betere uitkomst ten opzichte van MTX-monotherapie (abstract OP0036), zoals eerder ook al was gebleken in de BeSt-studie. Kuijper zag minder gebruik van biologicals en een betere func-

tionele uitkomst (HAQ) na combinatietherapie. De gemiddelde baseline DAS-score was in deze populatie echter lager (3,4) ten opzichte van de BeSt-populatie (4,4). Van Schaardenburg: "Het voordeel van combinatietherapie lijkt dus ook op te gaan voor patiënten met een lagere ziekteactiviteit. Het zou interessant zijn om ook naar de radiologische data te kijken; die resultaten komen waarschijnlijk nog."

RA-ILD

Een Engels cohortonderzoek naar het effect van cyclofosfamide bij RA-gerelateerde interstitiële longziekten (RA-ILD) laat zien dat de mortaliteit en overleving van mensen met ernstige progressieve ziekte,

behandeld met cyclofosfamide, vergelijkbaar zijn met die van RA-ILD-patiënten met mildere ziekte (abstract OP0037). Van Schaardenburg: "Dat zou kunnen komen door het gebruik van cyclofosfamide, maar de resultaten leveren daar geen bewijs voor. Er zijn echter zo weinig van zulke patiënten dat het lastig is een gerandomiseerde trial uit te voeren. Ook is nog niet helemaal duidelijk in welke situatie, dus bij welke ziekte-ernst, je in de praktijk zou moeten starten met cyclofosfamide."

Clusteranalyse

Cheryl Barnabe (Canada) voerde een clusteranalyse uit van baselinekenmerken (zoals leeftijd, geslacht, comorbi-



KIES OOK VOOR DE KRACHT VAN EENVOUD

RoActemra: bewezen in combinatie met MTX én als monotherapie¹

NU OOK SUBCUTAAN

Steeds meer artsen schrijven RoActemra voor²

Indicatie bij volwassen patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis

- Inzetbaar in combinatie met MTX, na falen op één DMARD
- Als monotherapie wanneer MTX niet geschikt is
- Nu subcutaan en intraveneus; flexibiliteit voor u en uw patiënt
- Bewezen krachtige monotherapie volgens ADACTA-onderzoek³

RoACTEMRA[®]
tocilizumab

Voor de volledige indicatie, verkorte SmPC en referenties, zie elders in dit blad.

TCZ140059N1

diteit, etniciteit, inkomen) die de prognose voorspellen binnen een vroege artritiscohort (abstract OP0038). Ze beschrijft vijf groepen die verschillen in ziektebeloop en medicatiebehoefte. Van Schaardenburg: "Het is aardig om in plaats van losse voorspellende factoren, groepjes te creëren die je kunt herkennen en onderscheiden van elkaar. Maar hoewel het in deze populatie lukt om elke patiënt in een van die groepen te vangen, is het de vraag of dat voor elke populatie opgaat." Ook vraagt van Schaardenburg zich af hoeveel een dergelijke clustering bijdraagt: "Het lijkt nu alsof je een type

Het voordeel van combinatietherapie lijkt ook op te gaan voor patiënten met een lagere ziekteactiviteit

patiënt pas herkent en kunt behandelen na zo'n analyse, terwijl je de hier beschreven groepen er in de praktijk waarschijnlijk wel uitpikt, ook zonder zo'n analyse. Zo beschrijven ze een groep jonge mannen met een hoog inkomen, die snel verbetert met weinig DMARD's. Die hebben vast een reactieve artritis door een chlamydia-infectie!"

Arm versus rijk

Als laatste liet Polina Putrik (Maastricht) zien dat, hoewel RA-patiënten uit rijke landen een betere uitkomst hebben qua ziekteactiviteit (DAS), ze er slechter aan toe zijn wat betreft door hen zelf gerapporteerde uitkomstmaten (abstract OP0040). Van Schaardenburg: "Ze zijn dus objectief beter, maar voelen zich slechter. Dat zou verklaard kunnen worden door het gebruik van meer medicatie, wat mogelijk leidt tot meer bijwerkingen. Ook hebben mensen die welvarender zijn wellicht hogere verwachtingen. Ook binnen onze cultuur zien we vaak dat arme mensen minder klagen dan rijke mensen."

Mw. dr. S. Claessens, wetenschapsjournalist



De klinische gevolgen van therapieontrouw

Gezien het feit dat ongeveer de helft van alle chronische patiënten therapieontrouw is, is therapietrouw een ‘fact of life’ waar je als behandelaar niet omheen kunt. Dat geldt ook voor de reumatologie, waarbij de verschillende onderzoeken laten zien dat de therapietrouw 22-107% bedraagt (soms is er sprake van overgebruik). Therapieontrouw heeft klinische gevolgen: patiënten met reumatoïde artritis die therapieontrouw zijn, hebben aantoonbaar een hogere ziekteactiviteit en meer radiologische schade.

Interventies om de therapietrouw te verbeteren lijken dus nodig. Voorafgaand hieraan is er veel onderzoek gedaan naar risicofactoren voor therapieontrouw om zo enerzijds meer gericht patiënten te kunnen selecteren die in aanmerking komen voor een interventie en anderzijds deze risicofactoren (mits modificeerbaar) ook kunnen dienen als mogelijke target voor interventies. Echter, ondanks het feit dat meer dan

200 factoren onderzocht zijn, zijn er nauwelijks factoren gevonden die consistent een relevante voorspeller zijn voor therapieontrouw. Wel is duidelijk dat therapietrouw niet alleen door patiëntgerelateerde factoren komt, maar ook door ziekte-, sociaal-economische-, therapie- en gezondheidszorggerelateerde factoren. Therapietrouw is dus niet alleen een zaak van de patiënt, maar ook van zorgverleners en beleidsmakers. Dit is

ook de reden dat de term compliance (de patiënt volgt de dokter) niet meer gebruikt wordt voor therapietrouw; doorgaans wordt in de internationale literatuur adherence (de mate waarin het gebruik van de patiënt overeenkomt met datgene wat de dokter voorgeschreven heeft) gebruikt. Het lijkt er wel op dat mensen die therapieontrouw zijn grofweg zijn in te delen in twee groepen: mensen die unintentional therapieontrouw zijn en mensen die intentional non-adherent zijn. Mensen die unintentioneel therapieontrouw zijn willen hun geneesmiddelen wel innemen, maar vergeten hun tabletten steeds en/of ervaren dat geneesmiddelen lastig zijn in te nemen. Aan de andere kant zijn er ook mensen die er bewust voor kiezen hun geneesmiddel niet

in te nemen. Het lijkt erop dat deze mensen een afweging maken tussen de door hen ervaren noodzaak van het geneesmiddel en de zorgen die men heeft over de geneesmiddelen. Dit zijn zorgen over bijwerkingen, verslaafdheid en afhankelijkheid. Ook patiënten met reumatoïde artritis maken deze afweging. Zo blijkt uit verschillende onderzoeken dat mensen met reumatoïde artritis die geneesmiddelen sterk noodzakelijk vinden, meer therapietrouw zijn dan mensen die deze noodzaak minder voelen.

*Dr. B.J.F. van den Bemt, apotheker/
senior onderzoeker, Sint Maartenskliniek,
Nijmegen*



Persoonlijk observaties van een gezondheidseconoom

Biosimilars: een SWOT-analyse



Tijdens de sessie ‘Biosimilars: a SWOT-analysis’ viel een ding duidelijk op: er is veel belangstelling voor biosimilars; de zaal die zo’n 1500 mensen kon bergen was tot de laatste stoel gevuld.

Het programma van deze anderhalf uur durende sessie bood een brede blik op het onderwerp, waarbij het woordje ‘similar’ centraal stond. De rapportage van een vergelijkende klinische studie in Zuid-Korea (prof. Bae Sang-Cheo, Zuid-Korea) liet zien

dat er geen noemenswaardige verschillen tussen een biological en de equivalente etanercept-biosimilar konden worden gevonden wat betreft patiëntuitkomsten. De technische presentatie van de moleculaire en farmacologische eigenschappen van de

biosimilar (prof. João Gonçalves, Portugal) onderbouwde de stelling dat similar niet hetzelfde is als technisch gelijk. Dit laatste punt werd ook belicht in het kader van marktreregistratie door EMEA (dr. Juan V. Esplugues, Spanje). Echter, kleine verschillen in exacte samenstelling van geneesmiddelen kunnen in potentie tot grote verschillen in patiëntuitkomsten leiden. Economische aspecten spelen een rol bij besluitvorming omtrent vergoeding en gebruik van biosimilars. Zeker in het geval van biosimilars waarbij de lagere prijs zeker is, maar de effectiviteit en kans op mogelijke ongewenste effecten meer onzeker zijn ten opzichte van biologicals die langer op de markt zijn (Hans Severens, Nederland). De laatste presentatie, die de cirkel rond maakte, richtte zich wederom op een klinische studie waarbij een infliximab-biosimilar tot vergelijkbare uitkomsten leidde als de corresponderende biological (prof. Jonathan Kay, USA).

Voors en tegens

Vanuit het publiek leidde iedere presentatie tot vragen en het ventileren van stellingen voor en tegen biosimilars. De boudste stelling was naar aanleiding van de economische studie: “Hou toch op met deze irrelevante vergelijkingen, laten we gewoon kiezen voor de goedkoopste optie,

dus de biosimilar”. Helaas was het qua tijd onmogelijk hier verder op in te gaan en de inhoud van de presentaties te koppelen in een algemene discussie. De sessievoorzitters prof. Canas Da Silva Jose (Portugal) en prof. Pentek Marta (Hungary) hadden wat dat betreft geen moeilijke middag. Vanuit het vakgebied gezondheidseconomie zijn biosimilars bij behandeling van RA interessant vanwege verschillende aspecten. Is de beslisser (dokter, verzekeraar, overheid) risicoavers en wordt gekozen voor biologicals waar veel meer over bekend is? Of zijn de aspecten lagere kosten, budgetimpact en kosteneffectiviteit doorslaggevend voor het gebruik en de invoering van biosimilars in de dagelijkse praktijk? Voorlopig lijkt onzekerheid een belangrijke rol te spelen bij de overwegingen en is meer hard bewijs noodzakelijk.

*Prof. dr. J.L. Severens, hoogleraar
Evaluatieonderzoek in de gezondheidszorg,
iBMG – Instituut Beleid & Management
Gezondheidszorg en iMTA – Institute for
Medical Technology Assessment, Erasmus
Universiteit Rotterdam*



Nieuwe therapieën bij jeugdreuma

Op een zeer warme vrijdag de 13e juni werden in een volle zaal selected abstracts gegeven, met als onderwerp nieuwe therapieën.

De eerste presentatie was meteen verrassend. Er werd verslag gedaan van het model van tolerantie-inductie met behulp van subcutane toediening van specifieke antigenen (altered peptide ligands, APL-1, van de bekende heat shock-proteïnen 60 eiwitten) die in een diermodel een toename van regulaire T-cellen veroorzaakten. Deze toename heeft mogelijk therapeutische implicaties. De mogelijkheden van een studie van dit APL-1 bij kinderen met jeugdreuma wordt onderzocht.

Drie voordrachten betroffen het nieuwe geneesmiddel canakinumab, dat een langdurige blokkade van de Interleukine-1B-receptor geeft. Dit middel is geregistreerd voor systemische JIA. Nadere analyses tonen een zeer goede respons (gemeten als de ACRped-scores) ook bij langdurig gebruik. Een uitgebreide veiligheidsanalyse toont slechts weinig ernstige infecties. Voor het eerst werden nu canakinumabspiegels gepresenteerd. De infecties bleken niet

gecorreleerd met de medicijnspiegels in het bloed. Een andere studie keek naar de effecten van canakinumab bij kinderen die eerder (tevergeefs) met andere biologicals werden behandeld. Ongeveer de helft van die kinderen was eveneens resistent voor canakinumab, maar bij de andere kinderen werden toch gunstige reacties gezien. Het geneesmiddel adalimumab werd beschreven bij polyarticulaire JIA in een treat-to-target-strategie. Het target was hier een lage JADAS-score (< 0,38) en een goede functionaliteit in ADL-vaardigheden

(een CHAQ-score van minder dan 0,3). Bij de meerderheid van de patiënten bleek het mogelijk deze gestelde doelen te bereiken en te behouden. Dergelijke treat-to-target-strategieën zijn relatief nieuw in de kinderreumatologie, maar hebben mogelijk grote waarde in het voorkomen van schade door vroegtijdige behandeling.

*Prof. dr. N. Wulffraat, kinderreumatoloog,
UMC Utrecht*



Behandeling van vitamine D-gebrek bij verpleeghuisbewoners

Vitamine D-suppletie dient bij alle verpleeghuisbewoners standaard te worden opgenomen in alle zorg- en behandelplannen. Het standaard suppleren van vitamine D in verpleeghuizen moet door de Inspectie voor de Gezondheidszorg beschouwd worden als norm en indicator voor verantwoorde en goede zorg. Dit beveelt dr. Victor Chel aan op basis van zijn promotieonderzoek.



Dr. V.G.M. Chel

Vitamine D-deficiëntie (serum 25(OH) D < 25 nmol/l) en -insufficiëntie (25-50 nmol/l) komen veel voor bij ouderen, in het bijzonder bij bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen, waar vrijwel iedereen vitamine D-insufficiënt is. Het is aanne- melijk dat adequate vitamine D-suppletie de kwaliteit van leven van verpleeg- en verzorgingshuisbewoners kan verbeteren. Suppletie van vitamine D, al of niet in combinatie met calcium, kan bij ouderen het aantal valpartijen, heupfracturen en andere perifere fracturen met 10-20% terugdringen. De laatste tijd is er steeds meer aandacht voor de fysiologische rol van vitamine D bij auto-immuunziekten, coloncarcinoom en hart- en vaatziekten.

Onvoldoende suppletie

Voorname-lijk op basis van de relatie tussen vitamine D-gebrek, osteoporose en val- en fractuurrisico adviseert de Gezondheidsraad een dagelijkse vitamine D-inname van 20 µg (800 IE) aan alle ouderen boven de 70 jaar. Ondanks dit advies bleek uit enquête-onderzoek dat slechts ongeveer 25% van de

Nederlandse verpleeg- en verzorgingshuis- bewoners momenteel adequaat gesuppleerd wordt.¹ Mogelijke verklaringen hiervoor zijn:

- het ontbreken van een gevoel van urgentie en twijfels over het nut en de opbrengst van vitamine D-suppletie;
- de overtuiging dat primaire preventie voor grote bevolkingsgroepen niet thuis- hoort en niet haalbaar is in de huisart- senzorg;
- het grote aanbod van vitamine D-pre- paraten;
- het ontbreken van eenduidig, aanspre- kend voorlichtingsmateriaal voor con- sumenten dat aansluit op bestaande informatie over voeding en leefstijl.

Vitamine D-bronnen

Zonlicht is de belangrijkste bron voor vita- mine D: onder invloed van UV-B wordt in de huid vitamine D gevormd uit de chole- sterolvoorloper, 7-dehydrocholesterol of provitamine D. Ondanks het feit dat met het ouder worden de capaciteit va de huid om vitamine D te maken belangrijk afneemt (op 70-jarige leeftijd ongeveer 75%

ten opzichte van 20-jarige leeftijd), kwam uit twee studies naar voren dat de oudere huid nog zeer wel in staat is om adequate hoeveelheden vitamine D te produceren; behandeling van vitamine D-gebrek door toepassing van UV-B is bij verpleeghuisbe- woners net zo effectief in het verhogen van de 25(OH)D-serumspiegels en het onder- drukken van een secundaire hyperparat- hyreoïdie als vitamine D-suppletie per os.² De toepassing van zonnebankbestralingen bij verpleeghuisbewoners liet zich in een pilot goed combineren met de dagelijkse zorg in verpleeghuizen.³ Het lijkt een goed alternatief, met mogelijk bijkomende positieve gezondheidseffecten, voor orale vitamine D-suppletie bij deze populatie. Wanneer gekozen wordt voor suppletie per os, verdient het aanbeveling te kiezen voor dagelijks of wekelijks suppleren.

Uit gerandomiseerd dubbelblind, place- bogecontroleerd onderzoek bij 338 ver- pleeghuisbewoners verdeeld over 10 ver- pleeghuizen bleek, met betrekking tot het bereiken van vitamine D-sufficiëntie, dage- lijks of wekelijks suppleren van vitamine D duidelijk effectiever dan maandelijks suppletie.⁴ Na 4 maanden was het percen- tage van de deelnemers dat geen vitamine D-sufficiëntie bereikt had in de dag-, week- en maand-groep respectievelijk 10,9%, 10,6% en 36,4%.

Jongere bewoners

Vitamine D-suppletie is niet alleen belang- rijk voor oudere verpleeghuisbewoners, maar ook voor jongere. Uit een verken- nende prevalentiestudie bij een specifieke subgroep van jonger dan de gemiddelde verpleeghuisbewoners die relatief veel buiten komen, namelijk mensen met de ziekte van Huntington, kwam naar voren dat 89% vitamine D-insufficiënt was.⁵ Het is nog niet bekend of ook in deze groep vitamine D-gebrek geassocieerd is met een verhoogd valrisico en neuropsychi- atrische stoornissen, waarvan bekend is dat deze veel voorkomen bij de ziekte van Huntington.

Referenties

1. Chel VGM, Elders JM, Tuijp MLM, et al. Vitamin D supplementation in the elderly: guideli- nes and practice. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5779.
2. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperpa- rathyroidism in the elderly. J Bone Miner Res. 1998;13:1238-42.
3. Chel VG, Ooms ME, Pavel S, et al. Prevention and treatment of vitamin D deficiency in Dutch psychogeriatric nursing home resi- dents by weekly half-body UV-B exposure after showering: A pilot study. Age Ageing. 2011;40:211-4.
4. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. Osteoporos Int. 2008;19:663-71.
5. Chel VG, Ooms ME, Bent J van der, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with manifest Huntington disease: An explorative study. Dermatoendocrinol. 2013;5:348-51.

Dr. V.G.M. Chel, specialist ouderengeneeskunde, Topaz, locatie Overduin, Katwijk



Korte berichten

T-cel-activiteit in reuma

In haar proefschrift beschrijft Frédérique Moret dat in vivo geacti- veerde CD1c myeloïde dendritische cellen (mDC's) een belangrijke rol kunnen spelen in RA door het aan- trekken en activeren van T-cellen, waardoor de Th1-, Th17- en Th2- activiteit wordt verhoogd. Moret iden- tificeerde het eiwit thymic stromal lymphopoietin (TSLP) als een poten- tiële trigger voor het activeren van mDC's. Het ontstekingsmilieu in het gewricht speelt hoogstwaarschijnlijk een belangrijke rol in het sturen van de T-cel-responsen naar Th1- en Th17- activiteit, aangezien de productie van TNF-α door TSLP-geactiveerde mDC's een hogere Th1-activiteit induceerde. Universiteit Utrecht, 8 mei 2014

Vidi-beurs: afweersysteem bij jeugdreuma

Met de aan haar door de NWO toe- gekende Vidi-beurs gaat dr. Femke van Wijk (UMCU) in het project 'De natuurlijke rem gesaboteerd' uitzoe- ken wat er mankeert aan het afweer- systeem bij kinderen met jeugdreuma of andere auto-immuunziekten. Het lijkt dat de kinderen als het ware een rem missen waardoor afweer- reacties te heftig verlopen, wat tot overmatige schade aan gewrichten en andere organen leidt. Van Wijk heeft aanwijzingen dat zogenaamde antigeenpresenterende cellen hier- voor verantwoordelijk kunnen zijn. Het onderzoek richt zich in het bijzonder op de driehoeksverhou- ding tussen antigeenpresenterende cellen, effectorcellen en regulatoire T-cellen. Het project wordt uitge- voerd in nauwe samenwerking met de Pediatrische Reumatologiegroep (prof. Nico Wulffraat, dr. Bas Vastert en Joost Swart) en is ingebed in de Klinische Sectie van het Laboratory of Translational Immunology (LTI), geleid door prof. Berent Prakken. UMC Utrecht, 22 mei 2014

Potentieel afgiftesysteem voor geneesmiddel OA

Promovenda Audrey Petit ontwik- kelde en evalueerde een injecteerbare in situ vormende gel van geacyleerde PCLA-PEG-PCLA co-polymeren voor de lokale en langdurige afgifte van celecoxib als behandeling van artrose. Zij toont aan dat deze gel uitermate geschikt is als afgiftesysteem. De gel is eenvoudig te maken en te injecteren, wordt goed verdragen en biologisch afgebroken. Ook lijkt het afgiftesys- teem effectief: in het gewricht werden relatief hoge concentraties van het geneesmiddel gemeten, terwijl de waarden in de rest van het lichaam laag bleven; een factor 150 tot 330 lager ten opzichte van het gewricht. Universiteit Utrecht, 7 mei 2014

Over de promotie

Dr. Victor Chel promoveerde op 3 februari 2014 aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op zijn proefschrift 'Treatment of vitamin D deficiency in Dutch nursing home residents'. Promotor was prof. dr. P.T.A.M. Lips, copromotoren waren dr. M.E. Ooms en dr. S. Pavel.

Stamcellen voor artrose op weg naar de kliniek

Ook binnen de orthopedie groeit de interesse voor behandeling met stamcellen. In Nederland wordt de nog experimentele behandelmodaliteit eveneens onderzocht. Zo vond orthopedisch chirurg in opleiding Gerben van Buul van het Erasmus MC te Rotterdam tijdens zijn promotieonderzoek aanwijzingen voor een effect op pijn veroorzaakt door artrose. Er zijn inmiddels plannen voor een vervolgstudie in de kliniek.

Regeneratieve geneeskunde biedt mogelijk zicht op een behandeling die artroseprocessen actief beïnvloedt. Voor het onderzoek naar de behandeling met stamcellen is dan ook veel interesse. De hoop is bijvoorbeeld dat de stamcellen het aangedane kraakbeen kunnen herstellen. Maar de eerste studies met gebruik van deze cellen, inmiddels al weer enkele jaren geleden, leverden minder op dan verwacht, vertelt Gerben

stoffen aanmaakten. Stamcellen die werden blootgesteld aan inflammatoire stoffen produceerden bijvoorbeeld verschillende immuunmodulerende factoren, waaronder IL-6 en IDO. Daarnaast bleken de stamcellen ook – onafhankelijk van de stimulatie met inflammatoire factoren – stoffen uit te scheiden die de kraakbeenafbraak remmen. Van Buul: “Toen we onderzochten wat het effect was van deze factoren op stukjes

De effecten van stamceltherapie moeten nog beter en langduriger worden

van Buul. Hij heeft de afgelopen jaren met de methode gewerkt. “Toen ik begon met mijn promotie, was de techniek al onderzocht in een aantal proefdierstudies. Daarin werd bij diermodellen voor artrose na een injectie van stamcellen wel minder kraakbeenschade gezien, maar leidde dit niet tot de vorming van nieuw kraakbeen. Er was minimaal sprake van weefselgeneratie van het kraakbeen, terwijl de hoop was dat dit wel uitgebreid zou gebeuren.”

Paracriene effecten

Toen de dierstudies lieten zien dat de stamcellen nauwelijks kraakbeencellen vormden en zodoende ook weinig nieuwe extracellulaire matrices produceerden, kwam de vraag op hoe het injecteren van stamcellen dan wel leidde tot het optreden van minder gewrichtsschade. Een verklaring hiervoor ligt waarschijnlijk in de signaalstoffen die stamcellen aanmaken, vertelt Van Buul. “Met name vanuit de cardiologie is bekend geworden dat stamcellen ook paracriene effecten hebben. Zij scheiden stoffen uit die het lokale milieu beïnvloeden en op die manier verbetering van klachten kunnen geven. Wij hebben gekeken of dit bij artrose ook zo was.”

De laboratoriumproeven die Van Buul en collega's vervolgens uitvoerden, lieten zien dat de cellen inderdaad relevante signaal-

kraakbeen en synovium van artrosepatiënten, zagen we dat hierdoor de inflammatie geremd werd. De stoffen lijken daadwerkelijk effect te hebben op artrotische processen.”

Pootbelasting als pijnmaat

Om de effecten van stamcellen op artrose verder te onderzoeken, maakten Van Buul en collega's gebruik van proefdieronderzoek. Met een ratmodel voor artrose, waarvoor een chemische stof in een kniegewricht wordt geïnjecteerd, gingen zij na wat het effect was van injecties met stamcellen. Er werd onder meer gekeken of de stamcelinjecties leidden tot minder pijn bij de dieren. “Klinisch gezien is pijn een heel belangrijke uitkomstmaat”, benadrukt Van Buul. “Voor het onderzoek hadden we een weegschaal van TNO geleend waarop de ratten met hun achterpootjes konden steunen, zodat we de gewichtsverdeling op de linker- en rechterachterpoot konden meten. De belasting op een poot (gewricht) is een gevalideerde maat voor het bepalen van de hoeveelheid pijn; heeft de rat pijn in de linkerpoot, dan gaat hij meer op de rechterpoot staan, en vice versa.”

Met deze methode werden aanwijzingen gevonden voor een pijnverlagend effect van de stamcelbehandeling. “Na het inspuiten van de chemische stof in een van de poten zagen we dat de rat hier met minder gewicht

Optimaliseren dosis en levensduur

Momenteel richt het Rotterdamse onderzoek naar stamcellen bij artrose, onder leiding van prof. Gerjo van Osch, zich op het verder verbeteren van de techniek. “Mogelijk kun je uit de populatie stamcellen exemplaren selecteren die effectief zijn in het produceren van de gewenste signaalstoffen”, denkt Van Buul, “of is het nodig om de cellen vooraf in het lab te stimuleren om factoren te produceren.” Een volgende Rotterdamse promovendus is inmiddels ook bezig om de levensduur van de cellen te verbeteren, wat misschien mogelijk is door de cellen in speciale capsules te beschermen tegen de invloed van het immuunsysteem. En in het geplande klinische onderzoek wil men bijvoorbeeld verschillende doses onderzoeken. Van Buul: “Dat is ook iets dat je zou kunnen optimaliseren. Moeten we 10 miljoen cellen injecteren of 15 miljoen, en kan dat beter in 1 keer of in 3 keer?”



Dr. G. van Buul

Geen valse hoop

Hoewel er plannen bestaan voor een klinische studie, is het vooralsnog niet duidelijk of en, zo ja, wanneer het onderzoek zal starten, benadrukt Van Buul, aan wie regelmatig gevraagd wordt naar de stand van zaken in het onderzoek. “We zijn momenteel bezig de stap naar de kliniek te maken. Ik begrijp dat mensen dit graag zouden willen proberen, maar het is nu nog niet zo dat we hier een klinische studie hebben lopen. We willen geen valse hoop creëren. Het kan mogelijk over een jaar van start gaan, maar misschien ook pas over een aantal jaren of zelfs helemaal niet. En na zo’n eerste veiligheidsstudie moet daarna in een gerandomiseerde vervolgstudie de effectiviteit worden onderzocht. Er is dus nog een lange weg te gaan.”

op leunde. Maar in de groep waarbij we daarna ook stamcellen injecteerden, lieten de ratten op den duur weer meer gewicht op hun pootje rusten, terwijl we bij de ratten die fysiologisch zout kregen geen verschil zagen.”

Hoewel de hoeveelheid pijn significant afnam in de groep ratten die waren behandeld met stamcellen, was er geen statistisch relevant effect op andere maten, zoals de afname van kraakbeenschade, veranderingen in het subchondrale bot en de inflammatie van het synovium. Mogelijk zijn deze effecten er wel, vertelt Van Buul. “In andere onderzoeken zijn wel significante verschillen gevonden op de afname van de kraakbeenschade.”

Veilige behandeling

De Rotterdamse onderzoekers willen naar aanleiding van de resultaten de methode in de kliniek gaan onderzoeken (zie kader). Momenteel zoeken zij subsidie voor een klinische veiligheidsstudie. Van Buul: “Het is belangrijk om na te gaan of de effecten van stamcellen zich ook bij patiënten in de kliniek daadwerkelijk voordoen. Een vraag is bijvoorbeeld hoe lang het effect hiervan aanhoudt. Als je een patiënt diclofenac geeft, heeft de patiënt ook minder pijn en dat is een stuk gemakkelijker dan iemand stamcellen geven. De effecten van stamceltherapie moeten ook nog beter en langduriger worden [zie kader, red.]. Maar op een

gegeven moment is er voldoende bewijs om de stap naar de kliniek te maken.”

“Wij hebben het idee dat het ethisch verantwoord is om dit ook bij patiënten te gaan proberen”, stelt Van Buul. “Je kunt ook niet blijven zeggen: ‘We weten nog niet zeker of het werkt, dus het mag nog niet’. Daarbij gaan sommige mensen gewoon naar een privékliniek in Amerika om daar voor 10 duizend dollar een behandeling met stamcellen te ondergaan. Hoe lang moeten wij dan zeggen dat het nog niet genoeg onderzocht is?”

In zo’n eerste klinische studie is het met name belangrijk dat de behandeling veilig blijkt. Van Buul: “Er loopt momenteel wereldwijd al een aantal klinische studies. Recent heeft bijvoorbeeld een onderzoeksgroep uit Barcelona resultaten gepubliceerd van een fase I-studie. Zij stelden vast dat de behandeling veilig is en beschrijven ook enkele positieve effecten van het toedienen van stamcellen. Daarbij is wereldwijd nu van ruim 800 mensen beschreven dat zij intra-articulair zijn geïnjecteerd met stamcellen en is nog nooit een hieraan gerelateerde maligniteit of een andere ernstige complicatie waargenomen.”

Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist



Streven naar remissie bij RA is het in alle opzichten waard

RA-patiënten in remissie hebben een significant betere functie, kwaliteit van leven en productiviteit op het werk, tegen lagere kosten; zelfs in vergelijking met patiënten die een lage ziekteactiviteit hebben. Deze uitkomst laat zien dat remissie vanuit patiënt- en maatschappelijk perspectief voordelen heeft die groter zijn dan gedacht.

De huidige behandelstrategieën bij RA zijn gericht op het bereiken van remissie (REM). Aangezien dit doel lang niet altijd haalbaar is, vooral bij langer bestaande RA, wordt vaak volstaan met lage ziekteactiviteit (LDA) als doel. Zowel REM als LDA is voor patiënten met hoge ziekteactiviteit een zeer wezenlijke verbetering. Het verschil tussen LDA en REM wordt vaak gepercipieerd als klein. De drie Weense auteurs, onder wie prof. Josef Smolen, hebben zich de vraag gesteld of dat verschil werkelijk zo klein is, in termen van patiënt-gerapporteerde uitkomsten en maatschappelijke kosten.¹ Ook hebben ze onderzocht of gunstiger uitkomsten de mogelijk hogere behandelkosten kan compenseren, vooral als daarbij biologicals worden ingezet. In 2010 zijn nieuwe richtlijnen gepubliceerd waarin ook het kostenaspect van de diverse behandelopties bij RA zijn meegewogen.² Een systematische review had laten zien dat behandelingen de patiënt in staat stellen goed lichamelijk te blijven functioneren en aan het werk te blijven en kosteneffectief zijn, zelfs bij de inzet van

biologicals.³ Want hoewel deze middelen de behandelkosten aanzienlijk verhogen, kunnen ze de ziekteactiviteit en de progressie van gewrichtsschade aanzienlijk verminderen (zoals zeer veel studies hebben laten zien), in het bijzonder bij hoogrisicopatiënten. Veel minder duidelijk is, of de socio-economische gevolgen van REM en LDA vergelijkbaar zijn of niet.

HAQ en ziekteactiviteit

De onderzoekers verzamelden van 356 achtereenvolgende RA-patiënten gegevens over het lichamelijk functioneren (via de HAQ), de aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (SF36, SF-6D en EQ-5D), arbeidsproductiviteit (WPAI), aangevuld met schattingen van de directe en indirecte kosten. Er werden cross-sectionele vergelijkingen gemaakt tussen patiënten met verschillende hoogtes van ziekteactiviteit. Zoals verwacht correleerden lichamelijk functioneren, kwaliteit van leven en arbeidsproductiviteit significant met de mate van ziekteactiviteit. Dit verband was het meest uitgesproken bij functionele

beperkingen en bij het vermogen dagelijkse activiteiten uit te voeren.

REM was geassocieerd met significant beter lichamelijk functioneren en kwaliteit van leven dan een hogere mate van ziekteactiviteit, waaronder LDA. Volgens de SDAI aan het begin van het onderzoek was 24,4% (n = 87) in REM, had 42,1% (n = 150) LDA, 28,9% (n = 103) MDA en 4,5% (n = 16) HDA. Er waren significante verschillen in de HAQ tussen REM, LDA en MDA/HDA, waarbij de HAQ toenam met de ziekteactiviteit. Dit gold niet alleen voor de totale HAQ-score, maar ook voor de afzonderlijke componenten ervan (zie *figuur*). Opvallend was overigens dat patiënten in REM gemiddeld genomen niet een 'normale' kwaliteit van leven bereikten. Dit komt volgens de auteurs waarschijnlijk door de lange gemiddelde ziekteduur in dit cohort van ongeveer 11 maanden. Dit zou de uitkomsten des te significanter kunnen maken.

Arbeidsproductiviteit

REM was vergeleken met LDA geassocieerd met significant hogere arbeidsproductiviteit. In het gebruikte cohort hadden 92 patiënten (26%) een baan. De meerderheid (n = 209) was al met pensioen; bij een derde van hen (n = 72) betrof het een vervroegd pensioen als gevolg van de RA. Van degenen die werkten, was 30,4% in SDAI REM (n = 28), had 44,6% LDA (n = 41) en 25% MDA/HDA (n = 23). de mate van ziekteactiviteit was significant van invloed op de mate waarin de ziekte de arbeidsproductiviteit beïnvloedde, evenals op de ervaren beperking bij activiteiten. Er was geen verschil in ziekteverzuim. Verschillen tussen patiënten in REM en met LDA waren al met al aanwezig in de uitkomsten van de HAQ (0,39 ± 0,58 versus 0,72 ± 0,68), WPAI (beperking (%) tijdens het werk 11,8 ± 18,7% versus 26,8 ± 23,9%; beperking in activiteit algemeen 10,8 ± 14,1% versus 29,0 ± 23,6%), EQ-5D (0,89 ± 0,12 versus 0,78 ± 0,6), SF-36 PCS: 46,0 ± 8,6 versus 38,3 ± 10,5, en SF-36 MCS: 49,9 ± 11,1 versus 47,9 ± 12,3) (p < 0,01, behalve voor SF36 MCS).

Kostenaspect

Er waren significante verschillen in de directe en indirecte kosten tussen de drie onderscheiden niveaus van ziekteactiviteit (REM, LDA en MDA/HDA), waarbij de

kosten stegen met de mate van ziekteactiviteit. Een soortgelijke trend werd gezien voor wat betreft gebruik van voorzieningen. Deze uitkomsten werden bevestigd in longitudinale analyses.

De kosten van behandeling waren bij de drie niveaus min of meer vergelijkbaar. Naarmate de SDAI hoger uitviel, stegen weliswaar ook de kosten iets. In geval van hogere ziekteactiviteit vielen de geschatte indirecte kosten (ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid) significant hoger uit.

Implicaties

De auteurs concluderen dat het bereiken van REM een nastrevenswaardig doel is, zowel vanuit patiënt- als socio-economisch perspectief. De uitkomsten van dit onderzoek moeten dan ook gebruikt worden om zowel behandelaars als patiënten ertoe aan te zetten de ziekteactiviteit regelmatig te meten en remissie waar mogelijk als

Patiënten in remissie in dit cohort bereikten geen 'normale' kwaliteit van leven

behandeldoel te hanteren. Dit moet aan de andere kant niet leiden tot het intensifiëren van de behandeling als er maar weinig winst behaald kan worden en/of de risico's van de behandeling te groot zijn. Bij de beslissing om iemand met LDA in REM te krijgen, moeten nauwkeurige afwegingen worden gemaakt, gebaseerd op voorkeuren van de patiënt en op contra-indicaties, maar ook op door de maatschappij te bepalen kostendrempels.

Referenties

1. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient reported outcomes and costs. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16:R56.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7.
3. Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:995-1003.

Drs. M. Tent, wetenschapsjournalist



Gebruikte afkortingen

- CDAI = Clinical Disease Activity Index
- DAS28 = Disease Activity Score op basis van 28 gewrichten
- EQ-5D = Euro-Quol 5 domeinen
- HAQ = Health Assessment Questionnaire
- HDA = Hoge ziekteactiviteit
- MCS = Mental Component Score
- MDA = Matige ziekteactiviteit
- PCS = Physical Component Score
- SDAI = Simplified Disease Activity Index
- SF36 = Short Form 36
- SF-6D = Short Form 6 domeinen
- WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

NERASS-voorjaarscongres: Wat valt er te prikken en waarom?

Injecties in houdings- en bewegingsapparaat: tussen empirie en magie

Er valt heel wat te prikken in het houdings- en bewegingsapparaat. Reumatologen, orthopeden, plastisch chirurgen, anesthesisten, radiologen, revalidatieartsen en fysiotherapeuten doen het. Welke middelen injecteren wij? En hoe? Zijn er nieuwe middelen? Werkt het eigenlijk? Wat werkt er? Het medicijn of de magie er omheen? Over deze vragen ging het NERASS-voorjaarscongres op 11 april 2014 in de Sint Maartenskliniek in Nijmegen.

Glucocorticoïdinjecties

Glucocorticoïden zijn de meest geïnjecteerde geneesmiddelen in het houdings- en bewegingsapparaat om lokale ontsteking in en rond gewrichten te behandelen. Om de juiste diagnose te stellen of de ontsteking te lokaliseren en vervolgens te behandelen, helpt beeldvorming. "Beeldgeleid prikken is beter dan blind prikken", aldus

cuff-pathologie een glucocorticoïdinjectie in de gluteus niet veel minder effectief is dan al dan niet beeldgeleid toegediend in het glenohumeraal gewricht.² Voor symptomatische heupartrose is een intra-articulaire injectie met glucocorticoïden een effectieve behandeling tegen pijn en ontsteking. Het heupgewricht is echter niet goed te benaderen zonder beeldvorming.

Glucocorticoïdinjecties: beeldgeleid misschien beter, maar intramusculair praktischer

radioloog Steven van Bokhoven (Sint Maartenskliniek, Nijmegen), gesteund door Soh et al.¹ Maar in de literatuur klinkt ook het tegendeel. Uit een systematische review blijkt dat bij symptomatische rotator

Omdat symptomatische heupartrose veel voorkomt in de huisartsenpraktijk, zou het heel praktisch zijn als het behandeld zou kunnen worden met een intramusculaire injectie in de gluteus. Epidemioloog Sita

Bierma-Zeinstra (Huisartsgeneeskunde en Orthopedie, Erasmus MC) probeert dit uit te zoeken in de HOCI-studie. Het valt alleen niet mee om bij de 120 participerende huisartsen voldoende patiënten te rekruteren. De resultaten laten helaas nog even op zich wachten.

Hyaluronzuur uit de gratie

Sinds in 1997 hyaluronzuur (een hoogmoleculair bestanddeel van kraakbeen) als intra-articulaire behandeling door de FDA werd goedgekeurd, zijn er met betrekking tot het effect gelovigen en ongelovigen. Geen middel werd met zo veel RCT's, systematische reviews en meta-analysen onderzocht. Dat toch nog niet iedereen overtuigd werd, geeft te denken. Margreet Kloppenburg (reumatoloog, LUMC) kwam tot de conclusie dat de beschikbare literatuur een bescheiden significant effect laat zien op pijn bij knieartrose. Zoals bij alle RCT's naar middelen tegen pijn, is er echter een groot effect in de behandelde én de placebogroep, en is de toegevoegde waarde van hyaluronzuur klein. Bovendien ligt publicatiebias hier op de loer. Als het werkt, is het effect bescheiden en is het de vraag of het klinisch relevant is. Bovendien



kan een injectie complicaties geven, zoals het uitlokken van artritis. In de duimbasis is het bewezen ineffectief.

De meest recente richtlijnen ondersteunen het gebruik niet (meer). De ACR-richtlijn uit 2012 raadt het aan noch af bij heup- en knieartrose, en raadt het af bij handartrose. De OARS-richtlijn (2014) noemt de effectiviteit van hyaluronzuur bij heup- en knieartrose onduidelijk. Het NOV-standpunt van 2013 beveelt hyaluronzuurinjecties niet aan.

Toch zijn er nog veel orthopeden die hun patiënten ermee behandelen. Een van de orthopeden uit de zaal zei: "Voor de patiënt

Lees verder op pagina 12 ►

Reumatology News International voor tablets en smartphones

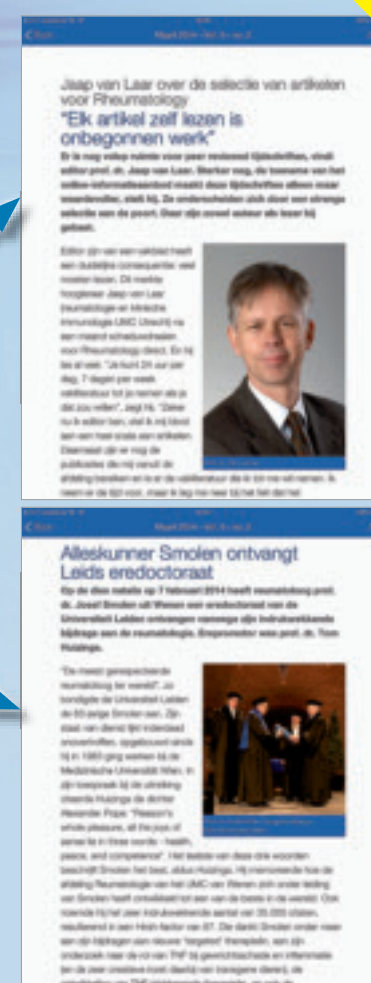
U bent al gewend Reumatology News International in het handzame gedrukte formaat te lezen. Maar zoals dat met papieren exemplaren gaat, verdwijnen deze uiteindelijk in de papierbak.

Vanaf nu kunt u toch nog dat interessante interview met uw collega, het verslag van het congres waarvoor u verhinderd was of het referaat van die interessante studie uit voorgaande edities nalezen. Sla de belangrijkste publicaties op in uw 'Favorieten', zodat ze ook 'off line' beschikbaar zijn.

Daarnaast wordt u met de RNI-app ook door pushberichten op de hoogte gehouden van nieuwste ontwikkelingen.

De RNI-app biedt verder nog links naar relevante websites, (live stream) interviews, wetenschappelijke publicaties, verenigingen en een uitgebreide congresagenda.

Download de app (eenmalig met BIG-registratie) via de QR-code in de App Store (Apple) of Google play (Android)



Download de gratis app!

rheumatologynews international

◀ Vervolg van pagina 11

die inoperabel is en veel pijn heeft, kan het toch bijdragen in de behandeling. Het geeft de patiënt het gevoel dat er aandacht aan wordt gegeven en al het mogelijke wordt gedaan. Dat helpt de patiënt de pijn te accepteren”.

Holistische pijnbehandeling

Misschien hebben patiënten met chronische pijn in gewrichten die medicamenteus of chirurgisch niet kan worden verholpen, meer baat bij een holistische benadering gericht op beter functioneren. “Voor chronische pijn is vaak geen afdoende medische behandeling”, stelde Filip Bogaert, anes-

van de cervicale wortel. Het wetenschappelijke bewijs voor de effectiviteit van deze therapieën is mager. Eén prik volstaat vrijwel nooit. Vaak zijn injecties op meerdere niveaus nodig. Bovendien genezen klachten vaak spontaan, zoals bij cervicale HNP.

De eerste vraag moet zijn of er wel een goede indicatie is voor een blokkade of een glucocorticoïdinjectie. In de acute fase kan het behulpzaam zijn om fysiotherapie mogelijk te maken. Bij neuropathische pijn is er helemaal geen indicatie om te prikken, omdat er geen anatomisch substraat is om te behandelen. Hier helpt alleen een mul-

iets te injecteren. Steeds meer fysiotherapeuten passen het toe om chronische spierpijn te behandelen. Allemaal magie, zou je kunnen denken, maar het veronderstelde werkingsmechanisme klinkt plausibel. Helaas zijn er nog weinig gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies naar de effectiviteit ervan.

Dry needling is bedoeld voor patiënten met niet-traumatische pijn in de spieren, anders dan de gewone voorbijgaande spierpijn na een stevige training, aldus Carel Bron, fysiotherapeut en manueel therapeut in Groningen. Het idee dat het prikken in spieren met naalden een gunstig effect heeft op spierpijn, stamt al uit 1944 door een observatie van Steinbrucker. In de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw bleek uit een aantal studies dat injectie met fysiologisch zout even effectief is tegen pijn als lidocaine; alleen het inbrengen van een naaldje was al voldoende.

Triggerpunten

Voor dry needling worden acupunctuur-naaldjes gebruikt, maar het is geen acupunctuur. Er worden geen meridianen aangeprikt, maar een triggerpunt in een spiervezeltje, dat verantwoordelijk is voor de spierpijn die de patiënt ervaart. Een triggerpunt kun je bij palpatie voelen als een verharding van de spier. Onder de microscoop blijken ter plaatse de sarcomeren in elkaar geschoven te zijn: een contractieknoopje. Gevolg hiervan is ter plaatse minder doorbloeding en zodoende minder oxygenatie in het centrum van een triggerpunt. Het elektrische signaal in de triggerpunten is onrustig ten opzichte van het signaal in de naastgelegen normale sarcomeer. In actieve triggerpunten is er toename van uitscheiding van cytokinen TNF- α , IL1, IL6 en IL8, toename van bradykinine en substance-P, en is de pH lager. De lage pH kan zorgen voor toename van acetylcholine in de synaps en weer leiden tot spiercontracties.

In de verhoogde uitscheiding van cytokinen, bradykinine en substance-P ligt mogelijk de verklaring voor de pijn die rondom de triggerpunten wordt ervaren. De verhoogde concentraties van acetylcholine kunnen via parasympatische stimulatie allerlei vegetatieve verschijnselen veroorzaken, zoals paresthesieën, duizeligheid, zweterigheid, overmatig tranen en loopneus. Niet alle triggerpunten zijn overigens pijnlijk. Soms zit de pijn die door patiënten ervaren wordt op een andere plaats dan het triggerpunt zelf.

Tijdens het aanprikken van een triggerpunt ontstaan lokale spiercontracties (local twitch response). Dit helpt om de contractie van de sarcomeer in het triggerpunt op te

af en toe, soms ook geagiteerdheid, sufheid, misselijkheid, flauwvallen of oplaaiende emoties.

Dry needling werkt snel, maar het is geen ‘quick fix’. De onderliggende oorzaak of de factoren die bijdragen aan het in stand houden van de pijn, worden er niet mee behandeld. Recidief komt dan ook heel vaak voor. Daarom moet dry needling gecombineerd worden met de identificatie en aanpak van klachtenonderhoudende factoren zoals verkeerde of overbelasting, of psychische factoren.

Pezen genezen met groeifactoren

Het toedienen van platelet-rich plasma (PRP) is een heel ritueel. Het wordt verkregen uit eigen bloed van de patiënt. Na bloedafname blijft na centrifuge plasma over dat rijk is aan bloedplaatjes. PRP wordt lokaal geïnjecteerd in beschadigde of degeneratieve pezen om herstel te bevorderen, bijvoorbeeld bij sportblessures of om klachten te verminderen bij chronische tendinopathie. PRP bevat veel groeifactoren. Het idee is dat het de angiogenese en celproliferatie bevordert. Er ontstaat lokaal een ontstekingsreactie, die bijdraagt aan het herstel. De resultaten van de studies naar de effectiviteit van PRP zijn niet eenduidig en nog niet alle toepassingen zijn goed onderzocht.

De wetenschappelijke argumenten dat het effectief is lijken het vooralsnog te winnen van de tegenargumenten, aldus Taco Gosens, orthopedisch chirurg in het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg. De meeste ervaring is opgedaan met epicondylitis lateralis. Na twee jaar blijkt het nog effectief. Bij distale tendinitis van de bicepspees en bij tendinopathie van de patellapees zijn geen gerandomiseerde studies gedaan, maar zijn er wel aanwijzingen dat het effectief is. In een vergelijkende studie met glucocorticoïdinjecties is PRP bij fasciitis op de langere termijn effectiever. PRP werkt niet bij insertietendinopathie van de achillespees. Bij rotator cuff-pathologie ontbreken de studies. Door de uitgelokte ontstekingsreactie worden de klachten de eerste vier tot zes weken erger. Omdat dit een onderdeel is van de genezing, mag het niet geremd worden door een NSAID. Rekoefeningen en ijs zijn het devies. Toch is het dit ongemak waard, want het effect houdt veel langer aan dan een injectie met een glucocorticoïd.

Collagenase voor Dupuytren

Dupuytren is een goedaardige fibromatose waarbij bindweefselstrengen in de hand zorgen voor contracturen van de vingers. Injecties met bijvoorbeeld glucocorticoïden werken juist niet; fasciotomie was altijd de

De meningen over hyaluronzuur blijven verdeeld

sist in de Sint Maartenskliniek Nijmegen. Schouderpijn, bijvoorbeeld, kan door een enkele injectie zelden verholpen worden. Er zijn meerdere mogelijke oorzaken: problemen van de schouder zelf, zoals artrose of rotator cuff-pathologie, cervicale radiculaire pijn, of neuropathische pijn door centrale sensitisatie. Alvorens over te gaan tot behandelen, is het belangrijk om door een grondige anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel aanvullend onderzoek erachter te komen waar de pijn vandaan komt. Bogaert besprak verschillende technieken om schouderpijn te verlichten, zoals intra-articulaire injecties, nervus suprascapularis-block bij schouderpijn, en blokkade

tidisciplinaire behandeling, gericht op het verbeteren van de ADL, het creëren van reële verwachtingen en het bevorderen van zelfmanagement. De ene patiënt is de andere niet in hoe hij zich aanpast aan chronische pijn. Hardnekkig vasthouden aan een (medische) oplossing van de pijn helpt in elk geval niet en zorgt voor een negatieve uitkomst van de behandeling, terwijl acceptatie juist een positief effect heeft.

Dry needling: magie of fysiologie?

Een andere manier om chronische, niet te genezen pijn te behandelen, is dry needling: het prikken in spiervezeltjes zonder

Empirie, magie en aandacht

Er wordt veel en graag door ons geprikt. Nieuwe middelen en bekende middelen met een nieuwe toepassing winnen terrein, terwijl oude middelen uit de gratie raken door voortschrijdend wetenschappelijk inzicht. Prikken heeft vaak allerlei ‘magische’ neveneffecten, zoals het ‘last resort’-effect of een ‘het is heel duur, dus het zal wel werken’-effect. Bovendien helpt het het natuurlijk beloop (regression to the mean), en krijgt de patiënt de volle aandacht van de dokter gratis bij de injectie. Grondig wetenschappelijk onderzoek is onontbeerlijk om vast te stellen of de prik op zichzelf effectief is. Ook moeten we onderzoeken hoe heilzaam de kracht van aandacht is.



Gedacht wordt dat PRP de angiogenese en celproliferatie bevordert

heffen. In ervaren handen is dry needling veilig. Het risico op ernstige bijwerkingen is 0,04%. Als niet goed wordt geprikt kan een cervicaal epiduraal hematoom of een pneumothorax worden veroorzaakt. Kleine bloedingen en hematomen komen regelmatig voor, pijn tijdens of na de behandeling

enige behandeling. Paul Werker, hoogleraar Plastische chirurgie aan de Rijksuniversiteit Groningen, demonstreerde hoe door injectie met collagenase (Xiapex®) de bindweefselstrengen worden afgebroken en de contractuur wordt opgeheven. Het is briljant door zijn eenvoud. Xiapex® is een injectie



teerbare vorm van twee collagenasen (AUX 1 en AUX 2) met complementaire werking. Ze worden geïsoleerd uit *Clostridium histolyticum*. AUX 1 werkt aan het uiteinde van de collageenstreng, AUX 2 breekt het collageen in stukken. Xiapex® breekt collageen type 1 af, maar laat collageen type 4 ongemoeid. Het wordt lokaal in de bindweefselstrengen geïnjecteerd, een dag later gevolgd door een vingerstrekprocedure, waarbij door gefor-

voor de selectieve en dermatofasciectomie, en als zodanig een welkome aanvulling in het arsenaal voor de behandeling van Dupuytren. Xiapex® kost 1500 euro per injectie en wordt niet vergoed. Veel patiënten hebben het ervoor over.

Spasmen wegsputten

Het effect van botulinetoxine op deformaties bij cerebrale spastische parese doet

op gang doordat er nieuwe zenuwuiteinden worden gevormd rondom de door botulinetoxine aangedane zenuw. Jules Becher, kinderrevalidatiearts van het VU Medisch Centrum, liet zien hoe na een injectie met botulinetoxine in de kuitspijeren de stand van de voet en het looppatroon duidelijk verbeterden bij jonge kinderen met cerebrale spasticiteit met spastische inversie en plantaire flexiedeformiteit van de enkel/voet. Dit principe is toe te passen voor elke spastische deformiteit. In combinatie met een orthese en oefentherapie maakt botulinetoxine een enorm verschil voor kinderen met een cerebrale spastische parese.

Referenties

1. Soh E, Li W, Ong KW, Bautista D. Image-guided versus blind corticosteroid injections in adults with shoulder pain: a systematic review. BMC Musculoskeletal disorder. 2011;25:137.
2. Bloom JE, Rischin A, Johnston RV, Buchbinder R. Image-guided versus blind glucocorticoid injection for shoulder pain. Cochrane Database Syst Rev. 2012;15(8):CD009147n.

Mw. dr. W.H. Noort-van der Laan, reumatoloog en medisch hoofd Reumatologie, Maartenskliniek, Woerden



Injectie met collagenase is een alternatief voor selectieve en dermatofasciectomie bij Dupuytren

ceerde rek de collageenstreng in stukken breekt. De behandeling is vooral succesvol bij contracturen ter hoogte van een metatarsofalangeaal (MTP-) gewricht, maar minder bij contracturen ter hoogte van het proximale interfalangeale (PIP-) gewricht. Frequentie bijwerkingen zijn contusie en hematomen, en bij 11% huidrupturen bij de strekprocedure en bij foutief injecteren een peesruptuur.

De typische indicatie is een flexiecontractuur in het MCP, PIP of distale interfalangeale (DIP-) gewricht van > 30 graden (positieve tabletop test), contractuur van < 60 graden en een progressief beloop. De ervaringen met Xiapex® worden in studieverband onderzocht. Na 1 week is de flexie verbeterd van 39 graden maximale flexie naar 6 graden. Ter hoogte van de MCP-gewrichten is de behandeling redelijk stabiel, bij PIP-gewrichten worden regelmatig recidieven gezien. Real-life studies en head-to-head studies zijn bezig. Xiapex® is een niet-invasief alternatief

denken aan de wonderbaarlijke wederopstanding door Lazarus. Kinderen kunnen na inspuiting van hun spastische spieren weer redelijk normaal lopen. Botulinetoxine verhindert dat acetylcholine uit de zenuwuiteinden vrijkomt en de spieren activeert, waardoor de spieren ontspannen. Twee weken na injectie is het effect maximaal. Bijwerkingen, zoals een griepachtig syndroom met spierzwakte, voorbijgaande incontinentie en slikklachten (bij de behandeling van speekselvloed) kunnen vooral dan optreden. Botulinetoxine blijft heel lang in de zenuwuiteinden aanwezig. De spiercontracties komen weer langzaam

Volgend NERASS-congres

Het volgende NERASS-congres '(G)een been om op te staan' is gepland op 31 oktober 2014 en zal gaan over reumavoeten en reumachirurgie van de enkel en voet.

Korte berichten

Oefentherapie vermindert pijn bij knieartrose

Artrose van de knie is een veelvoorkomende reumatische aandoening die grote impact heeft op het dagelijks leven van de patiënt. Naast de bekende symptomen blijkt uit het promotieonderzoek van fysiotherapeut Jesper Knoop dat ook instabiliteit – het gevoel dat de knie doorzakt of geen steun biedt – een belangrijke klacht is. Verzwakte bovenbeenspieren lijken hierbij een belangrijke rol te spelen. Oefentherapie met stabiliteitstraining voor patiënten met knieartrose heeft geen meerwaarde ten opzichte van oefentherapie zonder deze oefeningen. Beide therapieën zijn even effectief in het bestrijden van onder meer pijn en knie-instabiliteit concludeert Knoop. Het onderzoek suggereert ook dat het versterken van de bovenbeenspieren erg belangrijk is bij de behandeling van knieartrose. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of dit daadwerkelijk bijdraagt aan het optimaliseren van de oefentherapie.

VUmc/Reade, 28 april 2014

Bier vermindert risico op RA bij vrouwen

Elke week een paar biertjes drinken kan bij vrouwen helpen om RA te voorkomen, zo blijkt uit een onderzoek van Harvard Medical School. De onderzoekers volgden 237.000 vrouwen, die elke 2 jaar vragen beantwoordden over hun gezondheid en leefstijl. Daarnaast vulden zij elke 4 jaar een enquête in over hun eetgewoonten en alcoholconsumptie. Langdurig, matig alcoholgebruik bleek het risico op het ontwikkelen van RA met 21% te verminderen. Wekelijks 2 biertjes drinken had het grootste effect: een vermindering van het risico met 31%. Waarom bier dit effect heeft, is nog niet duidelijk. Mogelijk verhoogt het het oestrogeenniveau, wat beschermt tegen RA. De resultaten van het onderzoek zijn verschenen in Arthritis & Rheumatism. Gezondheidsnet.nl, 8 mei 2014

'Kies uw reumazorg'

Heeft mijn ziekenhuis een speciaal beweegprogramma voor reumapatiënten? Hoe lang is de wachttijd bij de reumatoloog in een ander ziekenhuis? Voor al dit soort vragen heeft de website www.kiesuwreumazorg.nl een antwoord. Het Reumafonds wil met deze keuzehulp de reumazorg in Nederland inzichtelijk maken. Bijzonder is dat alle ziekenhuizen hebben meegewerkt aan het transparant maken van de zorg die zij bieden. Door middel van het invullen van postcode en vorm van reuma kan de bezoeker twee tot drie ziekenhuizen met elkaar vergelijken en informatie opvragen met betrekking tot de kwaliteit van de zorg.

Reumafonds, 10 april 2014

Chirurgische behandeling en resultaten van primaire artrose van de duimbasis

De chirurgische behandeling van artrose aan de duimbasis kan voortaan beter en effectiever. Op basis van zijn promotieonderzoek heeft dr. Guus Vermeulen vastgesteld welke chirurgische behandelmethoden het beste zijn in bepaalde stadia van deze aandoening om de duimfunctie te verbeteren en de kans op complicaties zo klein mogelijk te houden.

Circa 55% van de vrouwen boven de 55 jaar heeft in het duimbasisgewricht röntgenologische afwijkingen. Negen procent daarvan kampt met klachten zoals zeurende pijn en een afwijkende stand van de duim. Artrose aan de duimbasis kan leiden tot aanzienlijke beperkingen. Wanneer conservatieve maatregelen, zoals spalktherapie, niet voldoende blijken en klachten interfereren met het dagelijks leven, komt een patiënt in aanmerking voor operatief ingrijpen. Welke van de vele beschreven chirurgische technieken de voorkeur heeft en in welke situatie was echter onduidelijk.

Review en RCT’s

Het proefschrift begint met een systematisch review van de literatuur, waarin de acht meest gebruikte chirurgische technieken worden geanalyseerd. Het grondige literatuuronderzoek toonde aan dat er, op basis van de literatuur tot en met 2009, geen chirurgische procedure superieur is gebleken. Echter, op basis van wisselende resultaten van carpometacarpale (CMC-) artrodese en de totale gewrichtsprothese, viel te verwachten dat verschillen in uitkomsten tussen de verschillende chirurgische procedures mogelijk zijn. Daarom waren gerandomiseerde studies (RCT’s) noodzakelijk waarin CMC-artrodese en totale gewrichtsprothese worden vergeleken met trapeziëctomie (verwijdering van het os trapezium). In totaal werden drie RCT’s uitgevoerd waarin trapeziectomie, trapeziectomie met LRTI (peesartroplastiek), CMC-artrodese en de totale gewrichtsprothese (Guepar-prothese) werden vergeleken in verschillende stadia van duimbasisartrose. De eindconclusies van dit promotieonderzoek werden gebaseerd op een update van de systematische review (t/m eind 2012) en de drie RCT’s. Er voldeden 45 artikelen aan de inclusiecriteria.

Conclusie en toekomst

Op basis van de huidige kennis kunnen patiënten met symptomatische artrose van alleen het carpometacarpale (CMC) gewricht van de duim het best worden behandeld met een trapeziëctomie, omdat dit minder complicaties geeft dan een trapeziëctomie met LRTI of met een niet-autologe interpositie. Routinematige toepassing van CMC-artrodese wordt niet aanbevolen, vanwege het hoge percentage complicaties als gevolg van delayed en non-union, ongeacht het gebruik van een bottransplantaat. Geeft zowel het eerste CMC als het scapho-trapezio-trapeziodale (STT) gewricht klinische symptomen, dan is trapeziectomie met een extra LRTI (techniek met boorgat) de beste behandeling. Daarnaast moet het gebruik van een totale gewrichtsprothese alleen plaatsvinden in studieverband. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op de vraag of trapeziectomie met een

extra LRTI, bij patiënten met symptomatische artrose in het eerste CMC- en STT-gewricht, inderdaad een betere behandeloptie is dan alleen trapeziectomie. Verder onderzoek moet zich ook richten op de verbeterde kwaliteit van de totale gewrichtsprothese in de afgelopen jaren. De totale gewrichtsprothese

Over de promotie

Dr. G.M. Vermeulen promoveerde op 29 januari 2014 aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op zijn proefschrift getiteld ‘Thumbs Up: Surgical management and outcome of primary osteoarthritis at the base of the thumb’. Promotor was prof. dr. S.E.R. Hovius, copromotor dr. R.W. Selles.

moet worden vergeleken met de trapeziectomieprocedure, met een lange follow-up bij patiënten met symptomatische artrose in alleen het CMC-gewricht van de duim.

Dr. G.M. Vermeulen, handchirurg, Xpert Clinic, Hilversum/Zeist



Advertorial

EULAR aanbevelingen voor de behandeling van Reumatoïde Artritis (RA): ORENCIA® (abatacept) als 1^e lijns biological

In de nieuwe EULAR 2013 aanbevelingen voor de behandeling van RA wordt Orencia® nu aanbevolen als 1^e lijns biological voor patiënten die onvoldoende reageren op conventionele synthetische disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs)¹. Orencia® wordt in combinatie met methotrexaat gebruikt bij de behandeling van volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige reumatoïde artritis en is in zowel intraveneuze als subcutane toedieningsvorm beschikbaar².

De EULAR 2013 aanbevelingen benadrukken het belang van het gebruik van biologicals in combinatie met methotrexaat¹. EULAR onderschrijft eveneens het gebruik van ORENCIA® als een 2^e lijns biological voor patiënten met onvoldoende response op een 1^e lijns tumor necrosis factor (TNF) α-remmer¹.

De nieuwe aanbevelingen komen na publicatie van de 2-jaars resultaten van de AMPLE studie³ (abatacept SC + MTX vs adalimumab + MTX bij patiënten die niet eerder met een biological behandeld zijn). Uit deze studie kan geconcludeerd worden dat Orencia® subcutaan vergelijkbare effectiviteit laat zien als adalimumab subcutaan³.

Deze EULAR aanbevelingen proberen reumatologen, patiënten, nationale reumaverenigingen en andere partijen te informeren over de behandeling van RA met sDMARDs, glucocorticoïden en bDMARDs. Ze zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs, visies van experts en proberen de behandelresultaten voor patiënten met RA te verbeteren.

ORENCIA® is de 1^e biological die zowel in intraveneuze als subcutane toedieningsvorm beschikbaar is in de EU².



Verkorte productinformatie ORENCIA® 125 mg oplossing voor injectie (S.C.) en ORENCIA® 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (I.V.).

Samenvatting: ORENCIA® 125 mg: Elke voorgedoseerde spuit bevat 125 mg abatacept in één ml. ORENCIA® 250 mg: Elke injectieflacon bevat 250 mg abatacept. Elke ml bevat na bereiding van het concentraat 25 mg abatacept. **Indicaties:** ORENCIA® 125 mg en 250 mg: ORENCIA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige reumatoïde artritis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op eerdere therapie met één of meer Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD's) inclusief methotrexaat (MTX) of een tumornecrosefactor (TNF)-alfa-remmer. Een reductie in de progressie van gewrichtsschade en verbetering van fysieke functies zijn aangetoond tijdens gecombineerd gebruik van abatacept en methotrexaat. ORENCIA® 250 mg: ORENCIA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) bij jonge patiënten van 6 jaar en ouder met een ontoereikende respons op andere DMARD's inclusief ten minste één TNF-remmer. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Ernstige en onbeheersbare infecties zoals sepsis en opportunistische infecties. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** • Abatacept wordt afgeraden voor gebruik in combinatie met TNF-remmers. Bij het overzetten van TNF-remmers naar ORENCIA dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen van infectie. • Speciale voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen bij patiënten die een allergische voorgeschiedenis hebben op abatacept of één van de hulpstoffen. Indien ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt dient het gebruik van ORENCIA onmiddellijk en permanent te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden ingesteld. • Gelijktijdig gebruik van ORENCIA en biologische immunosuppressieve of immunomodulerende middelen kan het effect van ORENCIA op het immuunsysteem versterken. Er is onvoldoende bewijs om de veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA in combinatie met anakinra of rituximab te beoordelen. • Behandeling met ORENCIA dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties voordat deze onder controle zijn. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van ORENCIA bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties. • Patiënten dienen te worden gecontroleerd op latente tuberculose en virale hepatitis voorafgaand aan een behandeling met ORENCIA. • Als er tijdens het gebruik van ORENCIA neurologische symptomen optreden die duiden op progressieve multifocale leukoencefalopathie, dient de behandeling met ORENCIA onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de daarvoor bestemde diagnostische maatregelen te worden genomen. • Regelmatige controle van de huid is aangeraden voor alle patiënten, in het bijzonder voor diegenen met risicofactoren voor huidkanker, omdat er meldingen geweest zijn van niet-melanome huidkankers bij patiënten die ORENCIA kregen. • Patiënten die behandeld worden met ORENCIA kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, maar geen levende vaccins. Levende vaccins dienen niet gelijktijdig te worden gegeven met ORENCIA of binnen 3 maanden na staken van de therapie.

Abatacept zou de werkzaamheid van de immuunrespons kunnen verminderen, maar het vermogen om een klinisch significante of positieve immuunreactie te ontwikkelen werd niet significant afgeremd. • Bij de behandeling met ORENCIA 250 mg (I.V.) dienen patiënten, waarbij de bloedglucosewaarde bepaald dient te worden, geadviseerd te worden bepalingmethoden te kiezen die niet reageren met maltose. • Vruchtbare vrouwen dienen passende anticonceptie maatregelen te nemen en vrouwen dienen geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste dosering abatacept. **Bijwerkingen:** ORENCIA® 125 mg en 250 mg: De volgende bijwerkingen zijn vaak of zeer vaak gemeld in placebogecontroleerde onderzoeken: Bovenste luchtweginfectie, infectie van de onderste luchtwegen, urineweginfectie, herpes infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en herpes zoster), rhinitis, pneumonie, influenza, leukopenie, hoofdpijn, duizeligheid, parethesiën, conjunctivitis, hypertensie, blozen, verhoogde bloeddruk, hoest, buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, mondulceratie, afteuze stomatitis, braken, leverfunctietest abnormaal (waaronder verhoogde transaminases), uitslag (inclusief dermatitis), alopecia, pruritus, pijn in de extremiteiten, vermoeidheid, asthenie. ORENCIA® 125 mg: reacties op de injectieplaats. ORENCIA® 125 mg en 250 mg: Ernstige infecties gemeld bij patiënten die behandeld werden met abatacept zijn de volgende: pneumonie, cellulitis, lokale infectie, urineweginfectie, bronchitis, diverticulitis, acute pyelonefritis, sepsis, absces, bacteriële artritis, bacteriële, bronchopneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, infectieuze bursitis, cellulitis door stafylokokken, empyeem, gastro-intestinale infectie, hepatitis E, geïnfecteerd huidulcer, peridiverticulair absces, bacteriële pneumonie, haemophilus-pneumonie, influenzapneumonie, sinusitis, streptokokkensepsis, tuberculose, urosepsis. ORENCIA® 250 mg: Bijwerkingen bij JIA zijn vergelijkbaar in type en frequentie met deze bij volwassenen, met uitzondering van volgende vaak voorkomende bijwerkingen: infectie van de bovenste luchtwegen (waaronder sinusitis, nasofaryngitis en rhinitis), otitis (media en externa), hematurie, pyrexie. **Dosering:** ORENCIA® 125 mg: De behandeling kan zowel met als zonder een intraveneuze oplaaddosis met ORENCIA 250 mg I.V. worden gestart. Orencia S.C. dient wekelijks in een dosis van 125 mg te worden toegediend door middel van subcutane injectie, onafhankelijk van het gewicht. Als een enkelvoudige intraveneuze infusie wordt gegeven om de behandeling te starten (i.v. oplaaddosis voorafgaand aan s.c. toediening), dient de eerste subcutane injectie van 125 mg abatacept te worden toegediend binnen een dag na de i.v. infusie, gevolgd door de wekelijkse 125 mg abatacept s.c. injecties ORENCIA® 250 mg: ORENCIA wordt toegediend als i.v. infusie gedurende 30 minuten. Na de initiële dosering dient ORENCIA wederom toegediend te worden na 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken. **Aflerstatus:** UR Voor volledige productinformatie, zie de laatste goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken op de website van de EMA <http://www.ema.europa.eu>. Bristol-Myers Squibb B.V., Utrecht, (SmpC april 2014)

427NL14PRO5579-01

Referenties

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.
- Bristol-Myers Squibb. ORENCIA® (abatacept). Summary of Product Characteristics 2014.
- Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:86–94.

Een nieuw perspectief voor de reumatologie?

Relationele empowerment

'De patiënt': de rubriek door de patiënt, voor de professional. Wat zijn de wensen, ervaringen, angsten, vreugdes en vooruitzichten van de patiënt? Iedere patiënt is bijzonder, maar wat dr. Maarten de Wit extra bijzonder maakt, is dat hij als patiëntvertegenwoordiger betrokken raakte bij wetenschappelijk onderzoek, daarover een proefschrift schreef en zo een nieuw perspectief op zijn toekomst creëerde.



Dr. Maarten de Wit

"Op mijn vijftiende werd ik voor het eerst geconfronteerd met de symptomen van reuma, eerst met psoriasisplaques en niet lang daarna met gewrichtsklachten. 20 jaar later volgde een knieervangende operatie. Met de start van TNF-alfaremmers in 2001 eindigde een periode van toenemende lichamelijke beperkingen en ongerustheid over de toekomst. Mijn wereld was klein geworden; met het tot stilstand komen van de ontstekingen diende zich een mogelijkheid aan om iets zinvol te doen met mijn ziekte-ervaringen. Als ervaringsdeskundige werd ik gevraagd plaats te nemen in de Wetenschappelijk Adviesraad (WAR) van het Reumafonds. Hier maakte ik voor het eerst kennis met het reumaonderzoek en het viel mij op hoe weinig patiënten daar actief bij werden betrokken. Het gaf mij voldoening om in gesprek te komen met professionals en het patiëntenperspectief naar voren te brengen. Het feit dat wij met twee vertegenwoordigers aanwezig waren, maakte onze opdracht niet eenvoudig."

OMERACT als keerpunt

"In 2002 werd ik uitgenodigd om deel te nemen aan een internationale conferentie over uitkomstmaten in de reumatologie (OMERACT). Ik kon toen niet bevroeden dat dit een keerpunt in mijn leven zou worden. In OMERACT ervoer ik voor de eerste keer wat het betekent wanneer onderzoekers en patiënten op basis van gelijkwaardigheid met elkaar in gesprek gaan. Na meer dan 10 jaar herinner ik mij nog levendig hoe de aanwezige onderzoekers oprecht geïnteresseerd waren in onze verhalen. Daardoor kwamen nieuwe thema's bovendien die voor patiënten belangrijk zijn, maar door onderzoekers vaak veronachtzaamd worden.

Een van die thema's was vermoeidheid. Sinds patiënten het belang van dit symptoom naar voren brengen, besteden

onderzoekers er meer aandacht aan, zijn gevalideerde instrumenten ontwikkeld en gaan nu de eerste studies van start waarin vermoeidheid de primaire uitkomstmaat is. Andere nieuwe thema's die aan de onderzoeksagenda zijn toegevoegd, zijn bijvoorbeeld slaapstoornissen, sociale participatie en voetproblemen.

Mijn betrokkenheid bij OMERACT heeft mij veel geleerd over het opzetten en uitvoeren van klinisch onderzoek. Wat mij verraste was de mogelijkheid om als patiëntvertegenwoordiger direct bij dat proces betrokken te zijn. Niet als studiedeelnemer, maar als samenwerkingspartner. De toegevoegde waarde die patiënten inbrachten, reikte verder dan het identificeren van nieuwe onderzoeksthema's."

Relationele empowerment

"Deze extra toegevoegde waarde kan worden gekenschetst als 'relationele empowerment'. Deze term staat voor het dynamische proces waarin de samenwerking tussen verschillende partijen versterkt wordt door de verwevenheid van de leercurves van de afzonderlijke betrokkenen. De synergie die daarbij ontstaat, is gebaseerd op de bereidheid om naar elkaar te luisteren, van elkaar te leren en elkaars competenties en beperkingen te accepteren. Relationele empowerment vindt plaats wanneer mensen direct met elkaar in gesprek gaan, niet eenmalig, maar over een langere periode. In die situatie ontstaat een proces waarin men elkaars belangen leert kennen en waarin de afzonderlijke perspectieven gaandeweg versmelten tot een nieuw, gedeeld perspectief.

Het resultaat is wederzijds begrip voor de ander: voor zijn leefwereld en zijn ervaringen. Dit proces wordt door de Duitse filosoof Hans-George Gadamer omschreven als een 'versmelting van horizonnen'.¹ In de studies die ik in mijn proefschrift heb gebundeld, bleek dat onderzoeksprojecten

Agenda

Congressen en symposia

28-30 juli 2014

3rd International Conference and Exhibition on Orthopedics & Rheumatology

San Francisco, Verenigde Staten

<http://www.omicsgroup.com/orthopedics-rheumatology-conference-2014/>

11-13 september 2014

33rd annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)

Utrecht, Nederland

<http://ebjis2014.org/>

17-20 september 2014

21th Congress of Paediatric Rheumatology European Society (PReS)

Belgrado, Servië

<http://www.pres2014.org/>

25-26 september 2014

NVR Najaarsdagen

Papendal, Nederland

<http://www.nvr.nl/>

31 oktober 2014

Nerass najaarscongres

Woerden, Nederland

<http://nerass.nl/>

15-19 november 2014

ACR/ARHP Annual Meeting 2014

Boston, Verenigde Staten

<http://acrannualmeeting.org/>

30 november-2 december 2014

Osteoporosis Conference

Birmingham, Verenigd Koninkrijk

<http://www.nos.org.uk/>

die gekenmerkt worden door zo'n proces van wederzijds leren en relationele empowerment het meest succesvol zijn.

Een voorbeeld is het EULAR-initiatief om aanbevelingen te formuleren voor patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek.² In dit project was sprake van een proportionele vertegenwoordiging: zeven professionals en zeven ervaren patiëntvertegenwoordigers spraken in een open dialoog over de randvoorwaarden voor effectieve patiëntenparticipatie. De besluitvorming vond niet plaats op basis van bestaande machts- of statusverschillen, maar van een uitwisseling van persoonlijke verhalen, best practices, evidence uit de literatuur en de wil om tot consensus te komen. Dit resulteerde uiteindelijk in een hoge mate van instemming met de acht aanbevelingen."

Promotieonderzoek

Een tweede voorbeeld vormt mijn eigen promotieonderzoek.³ De ervaring om intensief samen te werken en gezamenlijk te leren bracht ons onderzoeksteam veel nieuwe inzichten: het benadrukte het belang van het directe contact tussen patiënten en onderzoekers. Participatie is een proces waarin patiënten in een gelijkwaardige dialoog hun verhaal vertellen, en waarin deze kennis als een gelijkwaardige en complementaire bron voor wetenschappelijk onderzoek wordt erkend.

Deze nieuwe rol van onderzoekspartners vereist van onderzoekers de bereidheid om het domein van onderzoek open te stellen voor een nieuwe stakeholder: patiënten. Mijn onderzoek heeft aangetoond dat die bereidheid niet vanzelfsprekend is. Ook onderzoekers hebben behoefte aan inspiratie, tools en ondersteuning. In feite vraagt patiëntenparticipatie een investering van beide partijen. Het kost tijd om elkaar te leren kennen en een duurzame samenwerkingsrelatie op te bouwen. Deze studie laat echter zien dat de onderzoeksresultaten daardoor beter aansluiten bij de leefwereld van patiënten en dat de kloof tussen onderzoekers en patiënten verkleind kan worden."

Referenties

1. Gadamer H-G. Waarheid en methode. Hoofdlijnen van een filosofische hermeneutiek. Vantilt: Nijmegen, 2014.
2. Wit MPT de, Berlo SE, Aanerud GJ, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the inclusion of patient representatives in scientific projects. Ann. Rheum. Dis. 2011;70:722-6.
3. Wit MPT de. Patient participation in rheumatology research. A four level responsive evaluation [dissertatie]. Amsterdam: VU University, 2013.

Dr. M.P.T. de Wit,
patiëntvertegenwoordiger





HUMIRA[®]
THE POWER
TO FIGHT RA*



HUM-2013-0209

HUMIRA | **10**
adalimumab | YEARS

*Met matige tot ernstige RA

abbvie