

# Behandeling van artritis: een echte revolutie in de reumatologie

---

*Valérie Kokoszka*

---



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blikt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we blikken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Onder de noemer artritis vallen een reeks ontstekingsziekten die de gewrichten en het bot aantasten, en gepaard gaan met acute of chronische pijn. Een aantal, zoals reumatoïde artritis of spondyloartritis, kunnen zeer ernstig zijn en tot blijvende beperkingen leiden. Daarom is het belangrijk om zo vroeg mogelijk de diagnose te stellen en te starten met de behandeling. Tot het begin van de jaren negentig bleven de therapeutische opties beperkt tot symptomatische behandelingen. Sindsdien heeft de reumatologie een ware revolutie doorgemaakt, dankzij de ontwikkeling van strategieën die gericht zijn op ziektecontrole, en de komst van nieuwe biotherapieën die zelfs in zeer ernstige refractaire gevallen doeltreffend zijn. Dankzij de beschikbare behandelingen enerzijds en een betere algemene aanpak van deze aandoeningen anderzijds hoeven de meeste patiënten niet meer te vrezen voor ongecontroleerde ontsteking, gewrichtsschade, functieverlies of zelfs vroegtijdig overlijden. Bovendien zetten wetenschappers hun onderzoek nog altijd voort om het aantal therapeutische opties uit te breiden en te beantwoorden aan de eisen van de gepersonaliseerde geneeskunde.

---

*“In de reumatologie mogen we zonder overdrijven beweren dat er geen evolutie, maar een ware revolutie heeft plaatsgevonden”, aldus prof. René Westhovens (reumatologie, UZ Leuven). “Aan het begin van mijn carrière, in 1984, moesten we de patiënten voornamelijk helpen met symptomatische behandelingen en hun leren te leven met een chronische aandoening. Reumatologie werd algemeen vrij pessimistisch beschouwd als een discipline waarin het niet mogelijk was om effectieve behandelingen op te starten. Er gebeurde ook weinig onderzoek. Ondertussen is dat totaal veranderd, zoals meer bepaald blijkt uit de aanpak van reumatoïde artritis. De vooruitgang betreft er zowel de therapeutische oplossingen als de algemene aanpak van de aandoening”.*

### **Reumatoïde artritis: een auto-immuunziekte**

Reumatoïde artritis (RA) is de chronische inflammatoire reumatische aandoening die het vaakst voorkomt. Ze treft ongeveer 0,8% van de bevolking. Meestal treedt ze op tussen 40 en 60 jaar en, zoals de meeste auto-immuunziekten, treft ze meer vrouwen dan mannen. De verhouding ligt op ongeveer 3 tegen 1.

Bij reumatoïde artritis worden verschillende gewrichten aangetast en de aanwezigheid van reumafactoren (auto-antistoffen) is typisch. De evolutie verloopt met min of meer langdurige en hevige periodes van ontsteking en de polyarticulaire zwelling is symmetrisch klassiek t.h.v. de kleine hand- en voetgewrichten. De ontsteking begint in het synoviale membraan dat een pannus

wordt die invreet in het bot en tevens gebeurt een geleidelijke afbraak van het kraakbeen waardoor vervormingen optreden. Zonder behandeling kan de aandoening leiden tot zware invaliditeit. Bovendien kan reumatoïde artritis in de ernstigste vorm ook de ogen, het hart, de longen, de zenuwen of het vaatstelsel aantasten.

De precieze oorzaken van deze auto-immuunziekte die een ontregeling van het immuunsysteem veroorzaken en aanleiding geeft tot een ontsteking van gewrichten maar ook van andere organen, zijn niet volledig bekend. Het is mogelijk dat een virus of een of andere externe oorzaak aan de basis ligt, maar wat vaststaat, is dat een reeks risicofactoren bijdragen tot het uitlokken van de ziekte. Wetenschappers nemen aan dat er sprake is van genetische aanleg voor de aandoening, aangezien bij een groot aantal patiënten de eiwitten HLA DR1 en DR4 zijn aangetroffen. Roken is bij reumatoïde artritis geïdentificeerd als uitlokkende factor maar er zijn er waarschijnlijk nog meer. Verder wijst de hoge prevalentie bij vrouwen op de invloed van mogelijke hormonale factoren.

### **Reumatoïde artritis is nu behandelbaar**

*“Twee factoren verklaren de spectaculaire vooruitgang op het vlak van behandeling en aanpak van reumatoïde artritis. Ze dateren van het begin van de jaren negentig. Eerst en vooral werd er aanzienlijke vooruitgang geboekt op het vlak van de evaluatie van de diverse aspecten van de aandoening zoals ontsteking, gewrichtsschade, maar ook de functie en de levenskwaliteit. De aandoening bleek*

gecorrleerd te zijn met een hoge mortaliteitsgraad afhankelijk van de ernst van de ontsteking, hetgeen het belang van een vroegtijdige aanpak voor iedereen duidelijk maakte. Het leidde tot een gewijzigd paradigma: in plaats van enkel de symptomen te verlichten met niet-steroidale ontstekingsremmende middelen ging men de patiënten reeds in het beginstadium intensiever behandelen.

De COBRA-studie, waaraan ik heb meegewerkt, toonde aan dat een combinatie van corticosteroiden tijdelijk, sulfasalazine en methotrexaat de ziekte snel kon controleren en schade in belangrijke mate kon vermijden; de treat-to-target-strategie die later volgde, bleek de uitkomst van de patiënten nog beter te evolveren. Behandelstandaarden werden vastgelegd! In dezelfde periode leidde de vooruitgang in het fundamentele onderzoek tot de ontwikkeling van biotherapieën: de anti-TNF (Tumor

Necrosis Factor)-therapie. Deze therapieën hebben als doel een cytokine (TNF-alfa) dat een rol speelt bij het ontstekingsproces, te remmen.

Sindsdien zijn er nog andere biotherapieën met nieuwe doelwitten bijgekomen, die meer therapeutische opties bieden. Al deze innovaties zijn sinds begin van de jaren 2000 beschikbaar in de praktijk. De resultaten zijn buitengewoon: volgens een recente studie treedt er bij de meeste patiënten al met een correcte treat-to-target-strategie nauwelijks aantasting of functieverlies op en is de mortaliteit opnieuw gelijk aan die van de algemene bevolking.

Aanbevelingen van Eular focussen nu op vroege, intensieve treat-to-target-strategieën met een combinatie van oudere, goedkope geneesmiddelen waarmee, indien correct toegepast, een

## Reumatoïde artritis komt voor bij 0,8% van de bevolking

- Dat zijn **85.000 patiënten** in België
- De aandoening start meestal **tussen 40 en 60 jaar**
- Ze treft **3x meer vrouwen** dan mannen

*groot deel van de patiënten onder controle is tegen een lage kostprijs. Biotherapieën, die uiteraard doeltreffend zijn maar meer kosten, kunnen dan bij moeilijk te controleren patiënten gebruikt worden. Hoewel het uiteraard essentieel is om over verschillende therapeutische opties te beschikken, zijn de organisatie van de zorg en de communicatie met de patiënt ook belangrijke factoren. Een goed geneesmiddel moet goed worden gebruikt om eventuele bijwerkingen te voorkomen en een maximale doeltreffendheid te verkrijgen. De volgende wetenschappelijke uitdaging bestaat erin de markers te vinden die ons in staat zullen stellen de respons van de patiënt op een therapie te kunnen voorspellen en hierop te anticiperen. Dat maakt de weg vrij voor echte gepersonaliseerde geneeskunde.*

*Momenteel staan we voor de grote uitdaging om deze kennis te implementeren. Om de behandeling in een vroeg stadium te kunnen opstarten, moeten de patiënten een arts raadplegen: de huisartsen moeten de voortekenen herkennen en de reumatologen de aanbevelingen volgen. In die optiek is het patiënt-partnerproject erop gericht om in samenwerking met patiënten-experts de huisartsen te leren de aandoening vroeg op te sporen. In Vlaanderen kregen ongeveer 1.500 artsen al een dergelijke opleiding. Verder vormt het informeren van de patiënt over de ziekte en de therapie een essentieel aspect van de globale aanpak van reumatoïde artritis. Gezamenlijke therapiebeslissing (shared decision) vereist dat de patiënt de aandoening kent en zich bewust is van alle aspecten.”*

**Psoriasisartritis  
komt voor bij  
0,1-0,2% van de  
bevolking.**

### **Spondyloartritis: grote vooruitgang en nieuwe uitdagingen**

Spondyloartritis (spondylitis ankylosans, psoriasisartritis, reactieve artritis) omvat chronische inflammatoire reumatische aandoeningen met typische pijn ter hoogte van de wervelkolom, vooral in de lendenstreek en het bekken, maar soms ook t.h.v. perifere gewrichten. Deze aandoeningen treden vaak op bij jongvolwassenen tussen 16 en 30 jaar. Ze nemen diverse klinische vormen. Dat bemoeilijkt soms de klinische diagnose. Bij spondylitis ankylosans kan een ernstige botvorming aansluitend op de ontsteking ernstige stramtheid en soms volledige ankylose geven. Spondyloartritis kan ook andere gewrichten (knie, schouder, enkel) aantasten en gepaard gaan met andere symptomen, zoals een oogontsteking, inflammatoir darmlijden of psoriasis.

De precieze oorzaak van spondyloartritis is nog niet bekend. De genetische aanleg – de frequente aanwezigheid van het HLA-B27-antigen – is reeds lang bekend. Andere factoren, zoals aspecten van

## Spondylitis ankylosans treedt op bij 0,3% van de bevolking

- Dat zijn ongeveer **35.000 patiënten** in België
- De aandoening treft **2 à 3x meer mannen** dan vrouwen

ontstekingen t.h.v. de darm, die kunnen bijdragen tot het ontstaan van de aandoening, werden uitgebreid onderzocht in de Universiteit Gent. Tot slot komt spondyloarthritis in tegenstelling tot reumatoïde artritis vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, met een verhouding van 2 of 3 tegen 1.

Net als reumatoïde artritis is spondyloarthritis een potentieel evolutieve aandoening die zo snel mogelijk gecontroleerd moet worden. “De geboekte vooruitgang in de behandeling van reumatoïde artritis”, benadrukt prof. René Westhovens, “werd wat later toegepast bij de aanpak van spondylitis ankylosans en van psoriasisarthritis. De biologische geneesmiddelen, zoals anti-TNF, hebben ook hier hun doeltreffendheid bewezen.

Hoewel de beheersing van de ontsteking bij sommige patiënten met spondylitis ankylosans volstaat om net als bij reumatoïde artritis de ziekte onder

controle te houden, blijkt dat de mechanismes van ontsteking en botvorming toch deels los van elkaar staan: het proces van ankylose kan zich voortzetten bij controle van de ontsteking. Het is dus niet mogelijk om behandelprincipes van reumatoïde artritis simpel te kopiëren naar spondylitis ankylosans of psoriasisarthritis. Research richt zich nu ook meer op de differentiële aspecten in de pathologie en de behandeling van deze aandoeningen. Zo zijn er nieuwe biotherapieën die zich op andere cytokinen richten, zoals interleukine-17 of interleukine-23, en nieuwe therapeutische opties kunnen bieden.

Tot slot wordt er recent een compleet nieuwe klasse van geneesmiddelen voor de behandeling van reumatische aandoeningen ontwikkeld. Deze remmen de januskinasen (JAK), stoffen die een rol spelen in het doorgeven van signalen binnen een cel. Het is nog te vroeg om conclusies te trekken, maar het gaat om orale therapieën die het

*therapeutische aanbod en de potentieel beschikbare oplossingen uitbreiden. De exacte plaats ervan in de behandeling van deze aandoeningen moet nog duidelijk worden”.*

In de loop van drie decennia heeft de reumatologie een revolutie doorgemaakt en zijn we van beheersing van de symptomen tot beheersing van de reumatische aandoeningen geëvolueerd. Op ongeziene wijze heeft de discipline deze ingrijpende transformatie doorgemaakt op elk niveau van de aanpak en de behandeling: wijziging van het paradigma van de behandeling, vernieuwing van de therapeutische strategieën, fundamenteel

onderzoek, innoverende biotherapieën, opleiding van artsen en van patiënten. Meer nog: ze zet de ingeslagen weg van innovatie voort en combineert de vooruitgang van het onderzoek en het succes van de biotherapieën om een nog beter inzicht in de ziektemechanismes te verwerven en nieuwe therapeutische strategieën aan te brengen. De implementatie van alles blijft zeker nog een grote uitdaging.

Wij danken professor René Westhovens, stafid van de dienst Reumatologie in het UZ Leuven en voorzitter van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Reumatologie, voor zijn bereidwillige medewerking.