

Patiënteninformatiedag

22 september 2018, LUMC

Inhoud

Voorwoord.....	3
Lijst met begrippen en afkortingen.....	4
BeSt tot 10 jaar.....	6
IMPROVED tot 5 jaar.....	13
BeSt for Kids.....	19
Treat to target: welk behandeltarget?.....	24
Reden van compliantie.....	28
Toekomst plannen: de Recall studie.....	31
Dankwoord	35

Voorwoord

BeSt en IMPROVED waren baanbrekende onderzoeken op het gebied van de behandeling van reumatoïde artritis (RA), vroege artritis (UA), en artritis bij kinderen (JIA). De resultaten van deze onderzoeken hebben een grote invloed gehad op hoe patiënten tegenwoordig worden behandeld in de dagelijkse praktijk.

Twintig jaar geleden, voor de start van BeSt, kwam het zelden voor dat de ontstekingen zo goed waren onderdrukt dat medicijnen konden worden afgebouwd. Ontstekingsactiviteit kon ook niet goed gemeten worden, en de behandeling was vaak niet heel intensief. Bij veel patiënten was door langdurige ontstekingen onherstelbare schade aan de gewrichten opgetreden. Reumatoïde artritis was een dodelijke ziekte.

Schade is tegenwoordig zeldzaam en dan ook nog vaak mild. Medicijnen worden zo snel mogelijk gestart, en ook weer snel afgebouwd als de ontstekingen goed zijn onderdrukt. Veel patiënten kunnen daarna helemaal stoppen met hun medicijnen. In de komende hoofdstukken geven we een samenvatting van de onderzoeksresultaten van BeSt en IMPROVED.

Toen we zagen hoeveel baat patiënten hadden bij de nieuwe aanpak van RA en UA, was het logisch om te onderzoeken of dit ook mogelijk was bij de behandeling van kinderen met artritis. Tot die tijd was het ook bij patiëntjes met JIA gebruikelijk om zo lang mogelijk zo mild mogelijk te behandelen. Maar bij sommige kinderen kreeg de ziekte daardoor kans om schade te veroorzaken. Het BeSt for Kids onderzoek heeft daar verandering in gebracht. De resultaten van het onderzoek zijn dit jaar bekend geworden en worden hier voor het eerst aan de deelnemende patiënten en hun ouders gepresenteerd.

Het is aan de inzet van de patiënten in BeSt, IMPROVED en BeSt for Kids te danken dat de onderzoeken zo succesvol zijn verlopen. Zij hebben niet alleen hun eigen leven veranderd, maar ook het leven van andere patiënten, wereldwijd. Zij waren ook de inspiratie om weer nieuwere onderzoeken op te starten. Want samen kunnen we reuma verslaan.

Lijst met begrippen en afkortingen

ACPA: Anti-citrullinated Protein Antibodies, een test voor antistoffen die bij sommige reumapatiënten in het bloed kunnen worden gevonden

ACRPedi30 score: score gebruikt in de kinderreumatologie die aangeeft dat er 30% verbetering is in ziekteactiviteit. Bestaat ook als 50, 70 en 90 scores, doelend op 50%, 70% of 90% verbetering

BeSt: BehandelStrategieën

bDMARDs: biologische DMARDs, eiwitten die je moet injecteren of via een infuus krijgt toegediend

BL: baseline, de eerste meting vóór het begin van de behandeling

BSE: bezinkingssnelheid van erythrocyten (rode bloedcellen), een maat voor ontstekingsactiviteit in het bloed

CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire, vragenlijst voor het bepalen van dagelijks functioneren bij kinderen

Compliantie: bereidheid om (behandel)afspraken te volgen

CRP: C-reactive proteïne, een ontstekingseiwit die in het bloed gemeten kan worden

csDMARDs: conventionele synthetische DMARDs, die je moet slikken, en of injecteren

DAS: Disease Activity Score. Ziekteactiviteitsscore, gebaseerd op gewrichtsonderzoek, bloedonderzoek en het oordeel van de patiënt

DFR: drug free remission, medicijn-vrije-remissie

DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drug (antireumamedicijn)

HAQ: Health Assessment Questionnaire, vragenlijst die meet hoe het dagelijks functioneren is

IMPROVED: 'verbeterd', een onderzoek dat is gestart na BeSt

JADAS-10: score die gebruikt wordt in de kinderreumatologie als maat voor ziekteactiviteit

JIA: Juvenile Idiopathische Artritis (jeugdreuma)

MTX: Methotrexaat, een csDMARD

RA: Reumatoïde Artritis

Randomisatie: het eerlijk verdelen van studie deelnemers over verschillende (behandel)groepen

RECALL: 'terugroepen', een voorgenomen vervolgonderzoek op BeSt en IMPROVED

Remissie: situatie waarin er geen ontstekingsactiviteit meetbaar is.

SSZ: sulfasalazine (Salazopyrine), een csDMARD

SHS: Sharp-van der Heijde Score: een maat voor schade op röntgenfoto's

TNF: een ontstekingseiwit dat een belangrijke rol speelt bij het in stand houden van het ontstekingsproces van reuma. Kan geblokkeerd worden met anti-TNF, een bDMARD.

T2T/treat-to-target: het aanpassen van de medicijnen op basis van regelmatige meting van de ziekteactiviteit, net zolang tot een vooraf afgesproken doel (bijvoorbeeld remissie) is bereikt.

UA: undifferentiated arthritis, vroege artritis die (nog?) niet aan de officiële omschrijving van RA voldoet

BeSt tot 10 jaar



Dr. C.F. Allaart

In maart 2000 ging het BeSt onderzoek van start. Het doel was om te bepalen wat, voor patiënten bij wie reumatoïde artritis (RA) was vastgesteld, de beste volgorde van medicijnen is. In die tijd waren er meerdere csDMARDs beschikbaar, die soms tegelijk werden voorgeschreven. Ook prednison werd weer wat vaker gebruikt maar vaak als laatste redmiddel. En er kwamen nieuwe medicijnen op de markt, de anti-TNFs. Net als prednison werden ze bewaard voor 'als niks anders werkt'.

De reumatologen die het BeSt onderzoek hebben opgezet, vroegen zich af wat beter was: prednison en anti-TNF bewaren voor wie niet goed reageerde op de vertrouwde csDMARDs, of prednison en anti-TNF vanaf het begin aan iedere patiënt voorschrijven, en ermee stoppen als het goed ging. Bovendien zouden we onderzoeken wat bij gebruik van de csDMARDs het beste was: ze een voor een proberen tot degene was gevonden die goed werkte, of de een toevoegen aan de ander in de hoop dat een combinatie effectiever was dan één tegelijk.

Zo kwam het tot een onderzoek met 4 behandelstrategieën:

1. Eén voor één csDMARDs, anti-TNF als er 3 niet gewerkt hebben
2. Opstapelen van csDMARDs, eventueel prednison in lage dosis erbij, anti-TNF als dat allemaal niet werkt
3. Beginnen met een combinatie van csDMARDs en prednison, eventueel een andere combinatie van csDMARDs, anti-TNF als dat niet werkt
4. Beginnen met een combinatie van een csDMARD en anti-TNF

Patiënten stemden toe om te loten volgens welke behandelstrategie ze werden behandeld. Om in alle behandelstrategieën eerlijk en op dezelfde manier vast te stellen of een behandeling 'werkte' (effectief was) of niet, werd het effect

van de behandelingen steeds na 3 maanden gemeten met een DAS. Dit werd gedaan door speciaal hierin getrainde verpleegkundigen, die niet wisten in welke volgorde de medicijnen waren voorgeschreven. Als de DAS hoger was dan 2,4 moest de reumatoloog de medicijnen aanpassen volgens een vastgelegd protocol. Als de DAS 2,4 of lager was ('lage ziekteactiviteit'), mocht na 6 maanden een begin worden gemaakt met afbouwen van de medicijnen.

De resultaten lieten het volgende zien:

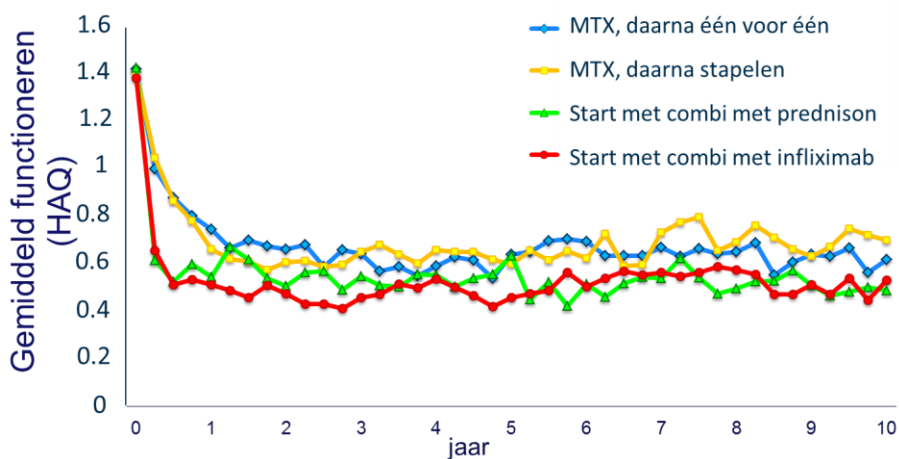
Patiënten in arm 3 en 4 merkten sneller verbetering dan patiënten in arm 1 en 2, die vaker van medicijnen moesten wisselen voordat de ontstekingen voldoende waren onderdrukt. Patiënten in arm 3 en 4 hadden ook minder schade, maar de verschillen waren klein, want bij de meeste patiënten ging het algemeen om weinig schade. Patiënten in arm 4 voelden zich sneller dan de andere patiënten tevreden met het resultaat van hun behandeling. Patiënten in arm 3 waren het minst blij met de medicijnen die hun door het lot waren toebedeeld, ondanks meetbaar betere resultaten dan in arm 1 en 2, en vergelijkbare resultaten als in arm 4. De kosten in arm 4 waren het hoogst, omdat zij allemaal anti-TNF kregen en dat is duur. Omdat veel patiënten konden afbouwen en stoppen namen de kosten wel af. En een deel van de kosten werd 'terugverdiend' doordat deze patiënten meer dan in de andere behandelarmen weer snel volledig aan het werk konden en minder een beroep op (para)medische hulp hoefden te doen.

De resultaten waren bij de meeste patiënten zo goed, dat we gemotiveerd waren om het onderzoek en de behandeling gericht op laag houden van de DAS wilden voortzetten. Internationaal werden de resultaten met veel interesse gevolgd. Behandelen gericht op laag houden van de ziekteactiviteit werd een bekend begrip in de wereld van de reumatologie. Het wordt nu treat-to-target genoemd, afgekort T2T.

Dankzij T2T in BeSt bleef de ontstekingsactiviteit bij de meeste patiënten laag, en daardoor ontstond weinig (nieuwe) schade, en werd daardoor het algemeen functioneren niet slechter met de jaren. Dit wordt weergegeven in de figuur hieronder. De grafiek toont het verloop van de score van de HAQ weer, een maat voor beperkingen die mensen ondervinden in hun in dagelijkse activiteiten. Een hoge waarde geeft aan dat er veel beperkingen zijn, en een

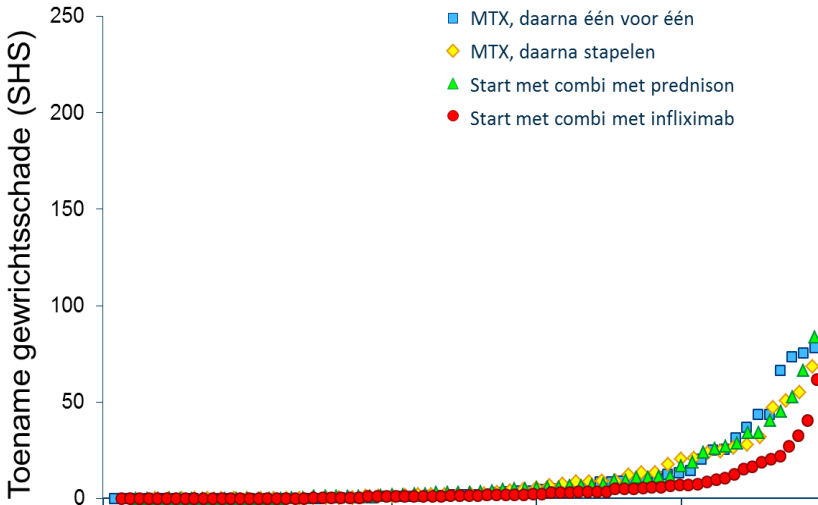
daling betekent dat het beter gaat. De gekleurde lijnen die de verschillende behandelstrategieën aangeven laten eerst een daling zien. Door de start van de behandeling nemen de klachten af en kunnen mensen weer meer zelfstandig doen. In arm 3 en 4 dalen de lijnen het eerst, in arm 1 en 2 duurt het wat langer, en zijn meer medicijnaanpassingen nodig. Vanaf het eind van het eerste jaar lopen de lijnen dan bijna vlak. Het functioneren van de patiënten in het onderzoek blijft stabiel, en bovendien op een niveau dat niet ver afligt van het functioneren van mensen zonder reuma.

Grafiek: verbetering en behoud van dagelijks functioneren in 10 jaar BeSt



In de volgende figuur is weergegeven hoe het met toename van schade is gegaan. Alle patiënten die aan het eind van het onderzoek nog meedoen zijn weergegeven door bolletjes, vierkantjes, driehoekjes en ruitjes. De kleur komt weer overeen met de behandelstrategie waarvoor ze hadden geloot. De patiënten staan langs de horizontale lijn gerangschikt naar hoeveel schade er op hun röntgenfoto's is geteld: links de patiënten zonder schade, rechts de patiënten met de meeste schade. Hoe hoger boven de horizontale lijn, hoe meer schade (het getal is af te lezen op de verticale lijn). De meeste patiënten hebben na 10 jaar T2T behandeling geen of weinig toename van schade. In het algemeen is er weinig schade gemeten.

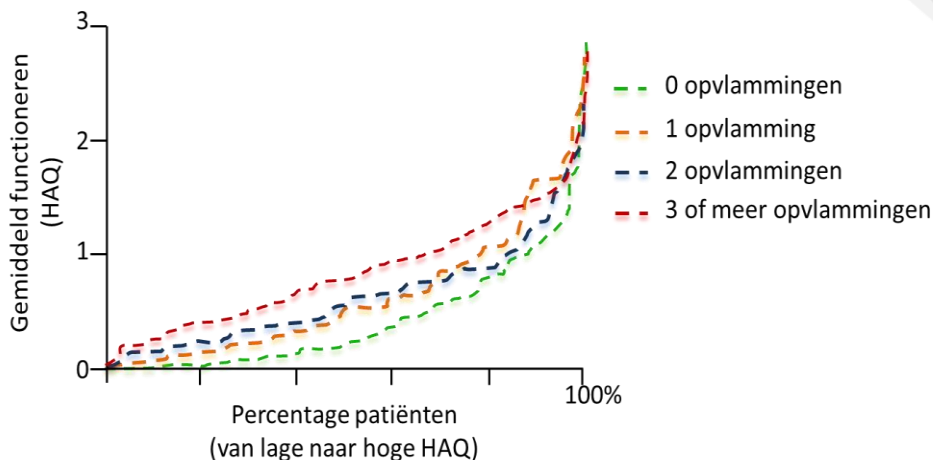
Grafiek: toename van schade na 10 jaar BeSt per patiënt



Patiënten van weinig naar veel schade

In de loop van het onderzoek is ook iedere 3 maanden bijgehouden of er bijwerkingen waren van de voorgeschreven medicijnen. Allereerst waren er weinig verschillen tussen de verschillende behandelstrategieën. De meeste bijwerkingen waren relatief mild, behandelbaar of gingen vanzelf over. De medicijnen hoefden vaak niet eens aangepast te worden. Gelukkig maar, want aanpassen van de medicijnen zou kunnen leiden tot een opvlamming van de ontstekingsactiviteit. Driekwart van alle opvlammingen kwamen overigens voor terwijl de medicijnen daarvoor *niet* waren verminderd. De reden is nog niet goed bekend. Een opvlamming is wel vervelend: niet alleen op het moment zelf heeft een patiënt er last van, maar ook op langere termijn gaan opvlammingen samen met slechter functioneren en meer schade. Dit wordt weergegeven in de onderstaande grafiek. Gelukkig kwamen opvlammingen in de loop van de jaren wel steeds minder vaak voor. En ook wel bijzonder: in 73% van de gevallen ging een opvlamming spontaan over, zonder ophogen van de medicijnen.

Grafiek: slechter functioneren na meer opvlammingen

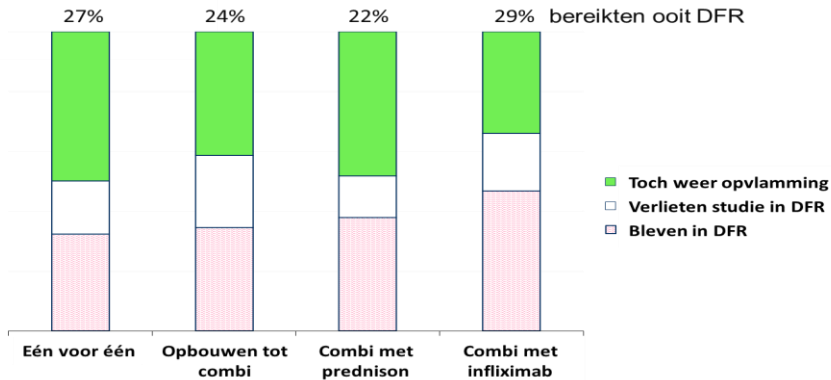


Toen we eenmaal zagen dat het was gelukt om schadetoename te onderdrukken door de ontstekingsactiviteit te onderdrukken, stelden we de volgende vraag: wat merkt een patiënt eigenlijk van schade aan de gewrichten? We hebben dat op verschillende manieren onderzocht.

Sommige patiënten merken het inderdaad als er schade is, maar vooral omdat er meestal ook langdurig gewrichtsontsteking is op plekken waar schade is, en dan hebben patiënten meer last van de ontstekingen dan van de schade. De meeste patiënten hebben maar weinig schade en ze merken daar ook weinig van, als er althans geen ontstekingen meer zijn. Niet verwonderlijk hebben de meeste patiënten in hun dagelijkse activiteiten de meeste hinder van schade aan hun handen en polsen.

In het BeSt onderzoek is voor het eerst geprobeerd of het mogelijk is om medicijnen te stoppen als de ontstekingsactiviteit langdurig is onderdrukt. Vele jaren lang is gedacht dat dat niet mogelijk zou zijn, maar in het BeSt onderzoek lukt het bij 1 op de 5 patiënten om alle medicijnen af te bouwen tot nul. Een deel moest later weer beginnen. Gelukkig sloegen de medicijnen dan weer prima aan en was in de tussentijd geen schade ontstaan. In de grafiek hieronder is per behandelstrategie aangegeven hoeveel patiënten konden stoppen, en hoeveel er weer moesten herstarten.

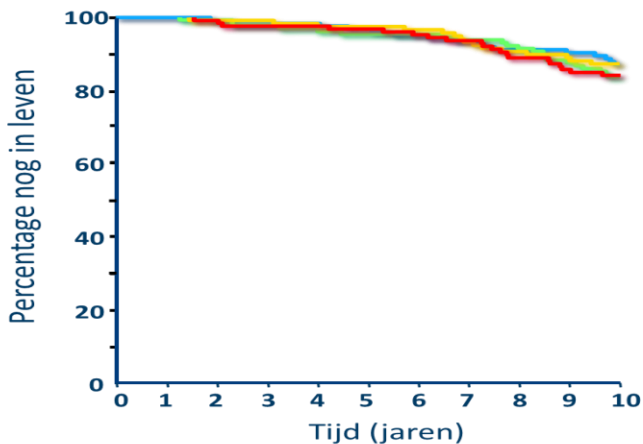
Grafiek: percentage ooit in medicijnvrije remissie, en hoe het daarna ging.



Het bereiken van medicijnvrije remissie was een belangrijke reden om het onderzoek voortijdig te verlaten. De andere reden was optreden van andere ziekten en algemene achteruitgang van de gezondheid.

Is RA nog een dodelijke ziekte? Na 10 jaar T2T is het antwoord 'nee'. Vergeleken met de algemene Nederlandse bevolking gaan patiënten met RA niet eerder dood. Ze lopen dezelfde risico's als andere Nederlanders, en moeten net zo goed op hun gezondheid letten en een gezonde leefstijl aanhouden.

Grafiek: geen verschil in overleving tussen verschillende behandelgroepen BeSt



Zijn we nu klaar met BeSt? Nee, want hoewel dit het langst lopende onderzoek naar RA ter wereld was, duurt RA bij de meeste mensen langer dan 10 jaar. We willen dus graag weten hoe het nu met de BeSt patiënten gaat. Is de RA nog steeds rustig? Is het gelukt om alsnog met medicijnen te stoppen, of moesten mensen die gestopt waren weer beginnen? Is er schade bij gekomen, of ontstekingen buiten de gewrichten? Hoeveel hinder hebben de patiënten nu ze ouder worden? Zijn er alsnog nadelige effecten van de behandeling te vinden? En is RA nog steeds geen dodelijke ziekte? Deze vragen hopen we te beantwoorden in de RECALL studie. Alle patiënten die ooit meededen zullen we vragen of ze hieraan zouden willen meewerken.

We blijven ons BeSt doen!

IMPROVED tot 5 jaar



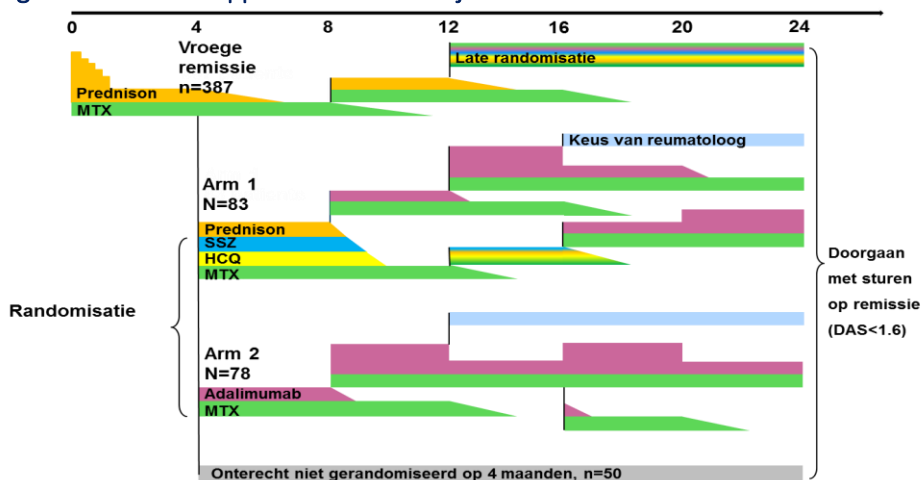
Dr. G. Akdemir

In het IMPROVED onderzoek werden patiënten met reumatoïde artritis (RA) en UA (ongedifferentieerde artritis, door de reumatoloog verdacht voor RA) behandeld werden met het doel zo snel mogelijk medicatievrije remissie te behalen, en dan zo mogelijk de medicijnen weer te stoppen. Alle patiënten begonnen met een combinatie van medicijnen, methotrexaat (MTX) en prednison in een hoge dosis afgebouwd tot een lage dosis in 7 weken. Het doel van de behandeling was remissie ($DAS < 1,6$). Wie na de eerste 4 maanden nog niet in remissie was kreeg, na randomisatie, ofwel een combinatie van methotrexaat, sulfasalazine (Salazopyrine), plaquenil en een lage dosis prednison, ofwel een combinatie van methotrexaat en adalimumab (Humira). Wie wel in remissie was, moest stoppen met de prednison. Bij alle deelnemende patiënten werd iedere 4 maanden de DAS gemeten. Zodra er sprake was van remissie, werd een begin gemaakt met afbouwen van medicijnen, tot de patiënt in medicijnvrije remissie was. Maar zodra er geen remissie (meer) werd gemeten, werd de behandeling weer opgehoogd of veranderd. Alle patiënten werden gedurende 5 jaar gevolgd. Dagelijks functioneren en gebruik van medicijnen werden iedere 4 maanden genoteerd, en eventuele schade door reuma werd jaarlijks onderzocht door middel van röntgenfoto's van handen en voeten.

In de figuur op de volgende bladzijde staat aangegeven hoe de verschillende behandelstappen moesten worden genomen. De medicijnen staan weergegeven als gekleurde balken. Prednison is donkergeel, methotrexaat groen, sulfasalazine helder blauw, adalimumab paars. Iedere 4 maanden is er een beslismoment. Als de DAS kleiner is dan 1,6 dan worden medicijnen afgebouwd (aangegeven met een hellinkje omlaag) maar als de DAS hoger is

wordt de behandeling uitgebreid met meer medicijnen of andere medicijnen (balkjes worden dikker, of er komt een kleur bij).

Figuur: behandelstappen in de eerste 2 jaar van IMPROVED



Na de eerste 4 maanden was 61% van de patiënten in remissie. Aan het eind van het eerste jaar was 63% van deze 61% nog steeds in remissie.

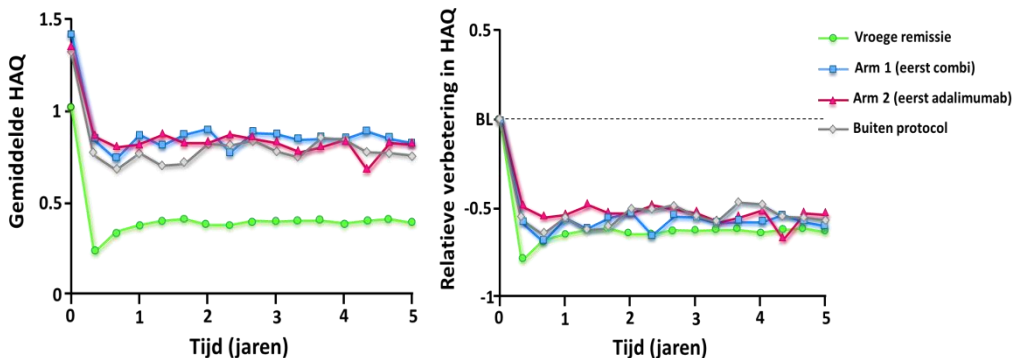
Opmerkelijk genoeg waren het vooral patiënten met in hun bloed de antistof ACPA, die na 4 maanden remissie bereikten. Aanwezigheid van ACPA is meestal geassocieerd met verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige RA waarbij schade optreedt. De patiënten met ACPA die remissie bereikten konden wel vaak hun medicijnen afbouwen, maar vergeleken met patiënten zonder ACPA kregen zij later vaker een terugval, en moesten dan weer met medicijnen beginnen.

Patiënten die aan het begin van het onderzoek relatief weinig ontstekingen hadden, bereikten ook vaak vroege remissie. Onder hen waren veel patiënten met UA. Gedurende de volle 5 jaar van de IMPROVED studie bereikten patiënten met RA of met UA evenveel remissie. Maar patiënten met UA behaalden meer medicatievrije remissie dan RA patiënten, en patiënten zonder ACPA behaalden meer medicijnvrije remissie dan patiënten met ACPA. Dit suggereert dat patiënten met UA in een vroegere, nog niet chronische fase van de ziekte waren die nog kan worden afgeremd door een effectieve behandeling. Het kan ook zijn

dat deze vormen van artritis vaker spontaan in remissie komen, onafhankelijk van de behandeling.

Door, of althans na, de start van behandeling daalde de ziekteactiviteit en daardoor verbeterde het fysiek functioneren (gemeten met de HAQ) van de patiënten. In de vroege DAS remissie groep werd een HAQ gemeten die overeenkomt met vrijwel normaal fysiek functioneren, en in de andere groepen was het functioneren iets minder goed. Dit had vooral te maken met de mate van functiebeperking aan het begin van de behandeling. De mate van verbetering in HAQ, en in ziekteactiviteit (DAS), was in alle groepen gelijk. Dit suggereert dat patiënten die beginnen met een mildere ziekte betere resultaten bereiken door de lagere beginwaarden, niet vanwege een sterkere verbetering. Het betekent ook dat het idee dat patiënten met actieve ziekte intensiever behandeld moeten worden dan patiënten met minder actieve ziekte, niet klopt. Juist patiënten met minder actieve ziekte kunnen met intensieve behandeling weer vrijwel normaal functioneren, wat met minder intensieve behandeling misschien niet wordt bereikt.

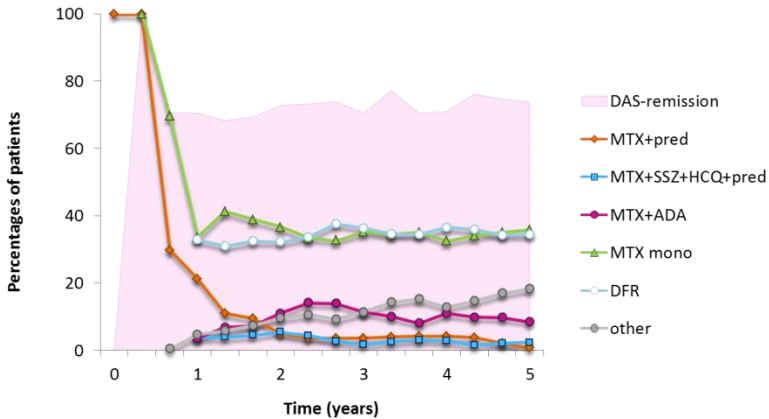
Grafieken: absolute HAQ waarden en relatieve verbetering vanaf start, per groep



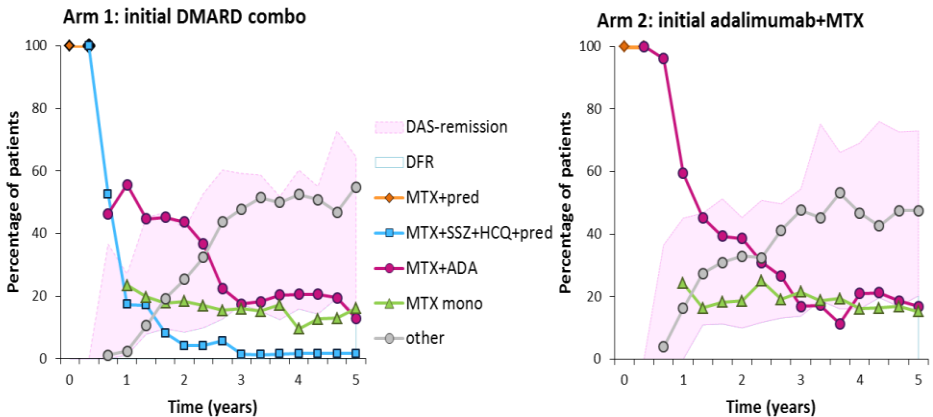
De meerderheid van de patiënten (75%) die werden geloot in arm 1 hadden onvoldoende of slechts tijdelijk verbetering op de volgende behandelstap (of herstart na aanvankelijk afbouwen) met csDMARD combinatietherapie. Zij kregen alsnog adalimumab met MTX, de eerste behandelstap in arm 2. Als met adalimumab ook geen remissie werd bereikt, lag de keus voor de volgende behandeling bij de reumatoloog. In veel gevallen werd er dan gekozen voor een

andere bDMARD, bijvoorbeeld etanercept. Over 5 jaar was er tussen de twee gelote armen niet veel verschil in het gebruik van bDMARDs. Na 5 jaar was DAS remissie bereikt door 48% van de patiënten en 22% van de patiënten waren in medicatievrije remissie.

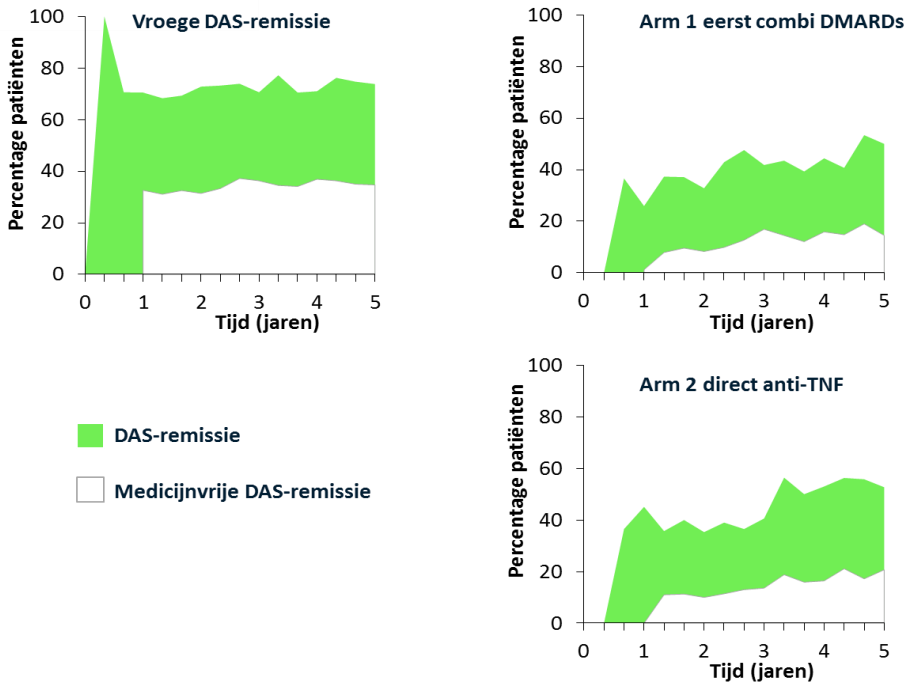
Grafieken. Gebruikte medicijnen in de vroege remissiegroep over 5 jaar remissie-gestuurd behandelen in de IMPROVED studie.



Grafiek. Gebruikte medicijnen in arm 1 en 2 over 5 jaar in de IMPROVED studie.

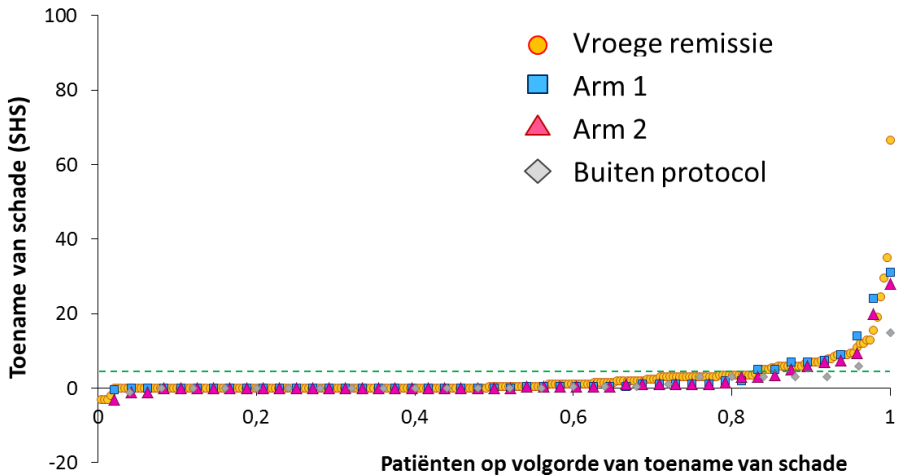


Grafiek: remissie en medicijnvrije remissie over 5 jaar in IMPROVED.



Of patiënten nu wel of niet remissie bereikten, in het algemeen was bij iedereen de ziekteactiviteit erg laag. Als gevolg hiervan trad ook nauwelijks schade aan de gewrichten op. Ongedifferentieerde artritis patiënten en autoantilichaam negatieve patiënten hadden het minst gewrichtsschadeprogressie. Sharp-van der Heijde Score meet zeer kleine veranderingen over de tijd. Maximaal kan de score oplopen tot 448. Een score van 5 punten in 1 jaar wordt beschouwd als schade waar de patiënt (op den duur) last van zou kunnen hebben. Na 5 jaar in de IMPROVED studie had 13% van de patiënten een score van 5 punten of meer, en een score van 25 (dus gemiddeld per jaar 5 punten of meer) werd maar bij 5 patiënten gemeten. Zoals in de figuur op de volgende bladzijde is te zien, is bij de meeste patiënten helemaal geen toename van schade opgetreden, en dat was onafhankelijk van in welke groep zij zaten.

Figuur: schadetoename na 5 jaar in de IMPROVED studie.



Waarom de RECALL voor IMPROVED patiënten?

Er is maar één andere studie waar de behandeling steeds werd aangepast gericht op het behalen van remissie. Maar in die studie werden de medicijnen niet afgebouwd. De IMPROVED studie is dus uniek. En 5 jaar is eigenlijk nog maar kort, als het gaat om een aandoening waar mensen een leven lang last van kunnen hebben. We zijn benieuwd hoe het met de patiënten verder is gegaan. Is het behandeldoel nog steeds een $DAS < 1.6$, of is een minder strikte aanpak gekozen? Wie is met de medicijnen gestopt en wie moest er weer beginnen? Hoe is het met fysiek functioneren en is er alsnog schade ontstaan? We hopen dat de IMPROVED deelnemers ons willen helpen om deze vragen te beantwoorden in de RECALL studie.

BeSt for Kids



Drs. P.C.E. Hissink-Muller



Hoe kun je de medicijnen die beschikbaar zijn om jeugdreuma te behandelen op de beste manier inzetten bij een kind waarbij de diagnose net is gesteld? Dat is de vraag achter het BeSt for Kids onderzoek.

Toen in het BeSt onderzoek bij volwassenen duidelijk was geworden dat het effectiever, en even veilig, is om als eerste behandeling te starten met een combinatie van een 'ouderwets' antireumamiddel (methotrexaat, MTX) en 'nieuwerwets' antireumamiddel (een zogenaamd biological) of prednison, was het logisch om te gaan onderzoeken of dit bij kinderen ook het geval is. Zo is in oktober 2009 het BeSt for Kids onderzoek van start gegaan, in 5 verschillende ziekenhuizen. We zijn de patiënten en hun ouders erg dankbaar voor hun deelname, waardoor deze studie tot een goede afronding is gekomen. De resultaten zijn positief en bijzonder. Ze kregen veel aandacht op internationale congressen en worden binnenkort in een vooraanstaand medisch tijdschrift gepubliceerd.

BeSt for Kids is een van de eerste onderzoeken in de wereld bij jeugdreuma, waarbij wordt behandeld volgens het 'treat-to-target' (doelgerichte behandeling) principe. Het behandeldoel in dit geval was 'inactieve ziekte', dat wil zeggen dat er geen gewrichtsontsteking of ontsteking in het bloed meetbaar mag zijn. Zolang er nog ontstekingen zijn worden de medicijnen opgehoogd, veranderd of uitgebreid.

Er is bij jeugdreuma recent veel aandacht gekomen voor deze manier van behandelen. Wij gingen nog een stap verder door ook de behandeling weer af te gaan bouwen en zelfs te stoppen als de ontstekingen helemaal weg waren gedurende ten minste 6 maanden. Er is dan sprake van 'medicijnvrije inactieve

ziekte'. Het is dan wel zaak om de patiënten goed te blijven controleren, en als het nodig mocht zijn, de medicijnen toch weer op te starten.

Hoe zag het BeSt for Kids onderzoek eruit?

Vierennegentig kinderen met jeugdreuma die van hun kinderreumatoloog moesten starten met antireumamiddelen werden, na verkrijgen van toestemming, via loting ingedeeld in 3 behandelstrategieën:

Arm 1) Sequentiële monotherapie. De medicijnen worden één voor één geprobeerd, net zolang tot de ontstekingen helemaal onderdrukt zijn ('inactieve ziekte'). Daarna kan worden afgebouwd en gestopt. Als eerste medicijn werd methotrexaat (MTX) gegeven, of, als daar voorkeur voor was, eerst sulfasalazine (SSA).

Arm 2) initiële combinatietherapie met prednison: starten met MTX maar in de eerste 6 weken daarbij ook prednison. Als dat niet voldoende is, starten met een bDMARD, etanercept (Enbrel). Bij 'inactieve ziekte' worden de medicijnen afgebouwd en gestopt.

Arm 3) Initiële combinatietherapie met etanercept en MTX. Bij 'inactieve ziekte' wordt eerst de etanercept gestopt, en als de ontstekingen weg blijven wordt daarna ook MTX afgebouwd en gestopt.

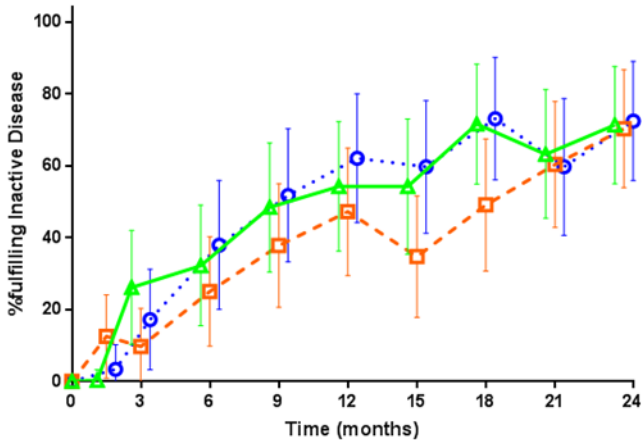
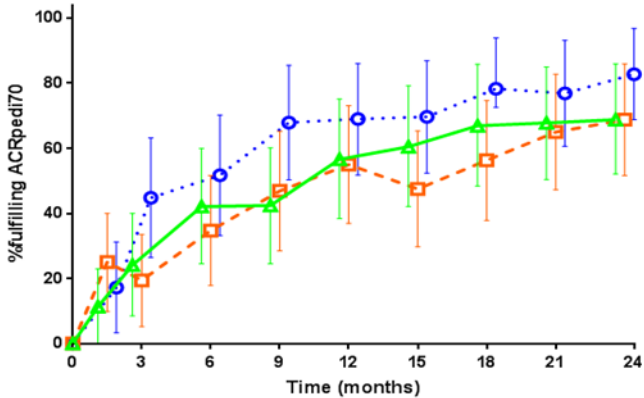
In arm 1 en 2 kregen de kinderen ook etanercept, als de eerste behandelingen niet resulteerden in inactieve ziekte.

Iedere 3 maanden werd op basis van onderzoek van de gewrichten en bloedonderzoek bepaald of er nog actieve ontsteking was, of niet. Als de patiënt nog actieve ontstekingen had moest de behandeling worden geïntensiveerd.

De mate van ontsteking en veranderingen ten opzichte van de vorige keer kan via ingewikkelde berekeningen worden uitgedrukt in zogenaamde 'ACRPedi-responsgetallen' waarmee volgens internationale afspraken kan worden berekend of, en hoeveel verbetering er is opgetreden sinds start van de behandeling: 30% verbetering, of 50%, 70% of zelfs 90% verbetering. (ACRPedi30/50/70/90 scores). Voor jeugdreuma is er een variant op de DAS bij volwassenen ontwikkeld: de JADAS-10 score, die ook steeds gemeten werd. In

de figuur hieronder staan deze resultaten over de tijd aangegeven voor de 3 verschillende behandelarmen.

Grafiek: resultaten van het BeSt for Kids onderzoek



Arm 1 één voor één, eerst MTX of SSA

Arm 2 begin met combi MTX+prednison

Arm 3 begin met MTX+etanercept

Na 3 maanden behandelen was meer belangrijke verbetering (ACRPedi70%) in arm 3, de combinatiebehandeling met etanercept en MTX. Maar na 2 jaar behandelen en consequent aanpassen van de behandeling gericht op onderdrukken van de ontstekingen, zagen we dat in alle 3 de armen even vaak 'inactieve ziekte' is gehaald. Ook werd in vergelijkbare aantallen sterke verbetering (ACRPedi70% of 90%, JADAS-10 daling) gevonden. Om dat te bereiken moest in arm 1 wel vaker van medicijn worden gewisseld dan in arm 3 (maar met arm 2 weinig verschil). Bovendien kregen patiënten in arm 1 en 2 soms extra prednison toegediend, als kuurtje of per injectie in het gewricht of in een spier, al mocht dat volgens het protocol eigenlijk niet.

Als er langer dan 6 maanden geen ontstekingsactiviteit was, werden de medicijnen afgebouwd en uiteindelijk gestopt. In arm 1 konden 19 van de 61 stoppen, in arm 2 16 van de 50 en in arm 3 19 van de 66. Maar sommige patiëntjes moesten later toch weer beginnen met medicijnen, omdat de ziekte weer (meestal niet heel erg) actief werd. Dat waren er in arm 1 6 van de 19 die waren gestopt, in arm 2 3 van de 16 en in arm 3 5 van de 19. Gemiddeld werden in deze patiënten de medicijnen 3 maanden na het stoppen weer gestart. Gelukkig werkten ze dan weer goed en werd de ziekte snel weer rustig.

Na 2 jaar zijn dankzij het volgen van het protocol de uitkomsten in alle 3 de armen ongeveer gelijk. In het algemeen zijn de resultaten heel gunstig. Bij ongeveer 70% van de patiëntjes is er helemaal geen ontstekingsactiviteit na 2 jaar, en tussen de 31 en 45% gebruikt daarbij ook geen medicijnen meer.

Tijdens de duur van het onderzoek hebben ook veel kinderen in arm 1 en 2 etanercept gekregen omdat de eerste behandeling met methotrexaat, sulfasalazine en eventueel prednison niet voldoende effectief was. Gelukkig werden alle medicijnen goed verdragen en waren er weinig bijwerkingen.

De kwaliteit van leven gemeten met de CHAQ-vragenlijst, toonde in de loop van het onderzoek steeds verdere verbetering, tot uiteindelijk waarden werden bereikt die vergelijkbaar zijn met 'normaal'. Daarnaast hebben we gezien dat er bij de start van de studie op de röntgenfoto bij bijna alle patiënten, geen schade was aan de pols van patiënten waarbij de pols ontstoken was. Tijdens de 2 jaar van het onderzoek is er ook geen schade aan de botten van de polsen ontstaan.

Wij vinden het dus beter om de medicijnen aan te passen aan de patiënt, dan om je leven aan te passen aan de jeugdreuma.

Het 'treat to target'-principe wordt meer en meer toegepast binnen en buiten het LUMC, voor de behandeling van jeugdreuma. Op basis van het BeSt for Kids onderzoek kunnen we zeggen: je kunt beter de medicijnen aanpassen dan je leven aanpassen aan jeugdreuma!

Verder onderzoek

Natuurlijk is 2 jaar op een heel leven maar kort. We zijn daarom bezig om ook voor de BeSt for Kids studie een RECALL programma op te stellen. Dankzij de eerste resultaten weten we dat het om gaat om een bijzondere groep patiënten, waarbij de ziekte uitzonderlijk goed onderdrukt is geweest, waar uitzonderlijk weinig schade is opgetreden, en waarover uitzonderlijk veel informatie beschikbaar is. Natuurlijk zijn we erg benieuwd hoe het nu met ze gaat. Een deel is nog onder behandeling bij ons, maar een deel ook niet, ontslagen vanwege langdurige remissie of inmiddels volwassen geworden en dus over naar de (volwassenen) reumatoloog. Misschien ontvangt u binnenkort een oproep van ons om nog een keer terug te komen vertellen hoe het met u of met uw kind gaat.

Recent hebben we een nieuw onderzoek gestart, de CHAMP studie (Children with Arthritis, Monotherapy or Polytherapie). Dit onderzoek is erop gericht om uit te zoeken of door het gecombineerde gebruik van MTX, SSZ en plaquenil vanaf het begin van de behandeling, minder kinderen MTX hoeven te gaan gebruiken met injecties en minder kinderen over hoeven te stappen op een kostbare biological die ook met injecties toegediend moet worden. Uiteraard wordt ook in deze studie de medicatie zo nodig aangepast volgens het treat-to-target principe. Op dit moment zijn er 40 deelnemers voor dit onderzoek en er kunnen nog nieuwe deelnemers meedoen.



Treat to target: welk behandeldoel?



Dr. S.A. Bergstra

In de afgelopen 20 jaar is de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis enorm veranderd, met betere behandelresultaten als gevolg. Zo kunnen we bij steeds meer patiënten de ziekteactiviteit goed onderdrukken, waardoor we structurele schade aan de gewrichten en fysieke beperkingen zoveel mogelijk kunnen voorkomen. Het doelgericht behandelen speelt daarbij een belangrijke rol.

Iedereen die aan de BeSt, IMPROVED of BeSt for Kids heeft meegedaan is doelgericht behandeld en inmiddels is doelgerichte behandeling ook gebruikelijk in de dagelijkse praktijk. In de reumatologie noemen we dit treat-to-target. Hierbij wordt het aanpassen van de behandeling gebaseerd op het al dan niet bereiken van een vooraf vastgesteld behandeldoel. Nadat een patiënt een medicijn een afgesproken tijd heeft geprobeerd, gaat hij/zij naar de reumatoloog om de ziekteactiviteit te laten meten. Als het behandeldoel nog niet is bereikt, moeten de medicijnen aangepast worden, naar een hogere dosis, of een ander medicijn (eventueel erbij). Als het behandeldoel wel is bereikt, kunnen we proberen om medicatie af te bouwen.

Om de ziekteactiviteit te meten, is het in een onderzoek vooral belangrijk dat een uitgebreid geteste en 'goedgekeurde' maat wordt gebruikt. Zo kunnen we veranderingen betrouwbaar meten, en weten we ook dat een gemeten waarde bij de ene of de andere patiënt ook een zelfde mate van ziekteactiviteit weergeeft. In het BeSt en IMPROVED onderzoek gebruikten we de DAS, de Disease Activity Score. Ook in de dagelijkse praktijk wordt deze gebruikt.

Figuur: Mogelijke resultaten van treat-to-target behandelen met DAS (verhoogd of verlaagd) als maat van ziekteactiviteit.

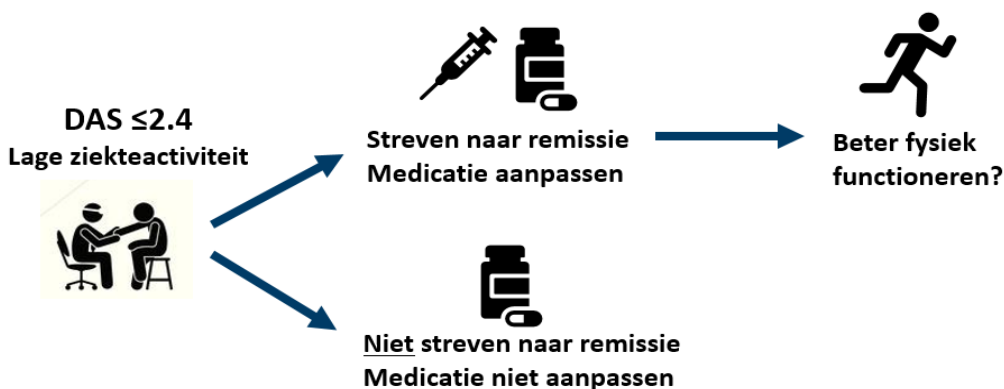


In het BeSt onderzoek was het behandeldoel lage ziekteactiviteit (DAS 2,4 of lager). In het IMPROVED onderzoek gingen we nog een stapje verder en was het behandeldoel remissie (DAS lager dan 1,6). De huidige richtlijn is om bij voorkeur te streven naar remissie, maar op zijn minst naar lage ziekteactiviteit. We weten namelijk dat patiënten die in remissie zijn minder gewrichtsschade hebben en makkelijker alledaagse taken uit kunnen voeren dan patiënten in lage ziekteactiviteit. Het is overigens niet gezegd dat de patiënten die remissie bereiken *daardoor* minder schade en betere functie hebben. Het kan aan iets anders liggen waardoor èn minder schade optreedt, de functie beter is, èn remissie wordt bereikt.

Het is daarom de vraag of het bij iedereen die al in lage ziekteactiviteit is altijd nodig en zinvol is om de medicijnen nog verder aan te passen om te proberen remissie te bereiken. Hoe vaak lukt het eigenlijk om dan remissie te bereiken? En schiet de patiënt er in termen van functioneren veel mee op? Je zou moeten loten om wel of niet de medicijnen te intensiveren als er al lage ziekteactiviteit is bereikt, maar dat is nooit gedaan.

In de IMPROVED studie konden we wel iets anders doen. We hebben daar namelijk gezien dat in sommige gevallen wel, maar in sommige gevallen niet een medicijnaanpassing werd gedaan als de DAS wel onder 2,4 maar niet onder 1,6 was. Dit gaf ons de mogelijkheid om te kijken hoe het met de patiënten bij wie de medicijnen wel waren aangepast nou veel beter was gegaan dan met de patiënten bij wie dat niet was gebeurd.

Figuur: Leidt het streven naar remissie in patiënten die al in lage ziekteactiviteit zijn tot een beter fysiek functioneren?



Er waren 479 patiënten bij wie we dit konden onderzoeken. Eerste vraag was: als de medicijnen wèl waren aangepast, werd dan inderdaad vaker remissie bereikt dan als dat niet was gebeurd? Antwoord: 'ja', als de medicijnen waren aangepast was daarna 59% van de patiënten in remissie, en als de medicijnen niet waren aangepast was dat 38%. De HAQ score, als maat voor het dagelijks functioneren, verbeterde met 0.08 punten als de medicijnen wèl waren aangepast en met 0.002 punten als de medicijnen niet waren aangepast. Een verbetering in HAQ van 0,21 wordt in het algemeen beschouwd als klinisch relevant, dus merkbaar voor de patiënt. In het algemeen was de HAQ verbetering ook nog eens kleiner naarmate al langer werd behandeld.

Op basis van deze gegevens, kunnen we zeggen dat het weinig opbrengt in dagelijks functioneren als de medicijnen worden aangepast in de hoop om remissie te bereiken, als iemand al in lage ziekteactiviteit is. Er kunnen echter nog wel voordelen zijn als de medicijnen toch worden aangepast en remissie wel wordt bereikt. In het algemeen gaan we de medicijnen pas afbouwen als iemand in remissie is, niet als er ('slechts') lage ziekteactiviteit is. En hoewel de HAQ verbetering over het algemeen erg weinig was, voor individuele patiënten kan het wel degelijk uitmaken als één handeling eerst moeilijk ging, en na het bereiken van remissie zonder problemen kan worden uitgevoerd.

Het laatste woord over het beste behandeldoel is daarom nog niet gezegd.

Redenen van compliantie



Dr. C.F. Allaart

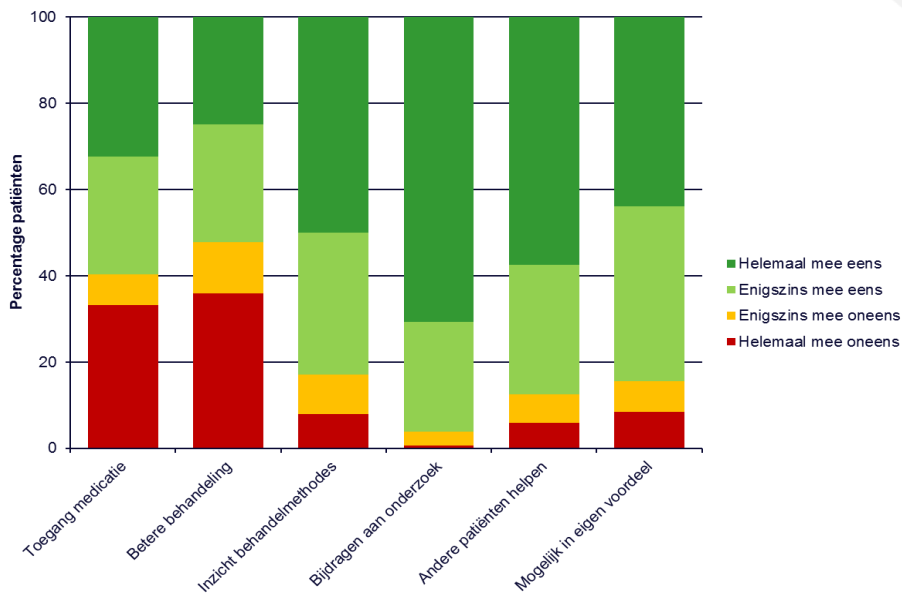
Met de term compliantie wordt in de medische wereld bedoeld de bereidheid van patiënten om zich aan een behandeladvies te houden. In dit hoofdstuk staat compliantie voor de bereidheid om aan een onderzoek mee te blijven doen.

De medische wetenschap komt niet vooruit als patiënten niet bereid zijn om mee te doen aan wetenschappelijk onderzoek. Maar meedoen aan wetenschappelijk onderzoek vraagt veel van patiënten, vooral als het gaat om een langlopend onderzoek zoals BeSt. Sommige patiënten vallen af voordat het onderzoek is afgerond. Belangrijke informatie kan daarmee verloren gaan. Het is daarom belangrijk om te weten waarom mensen voortijdig stoppen, en waarom anderen volhouden.

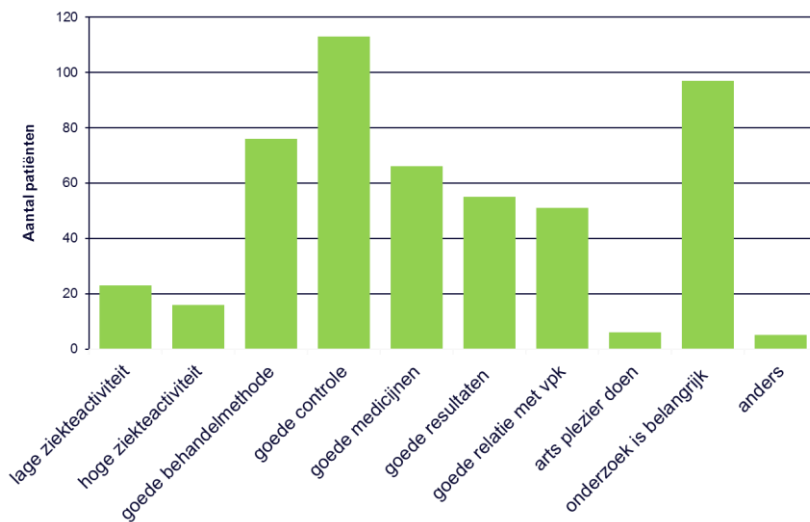
Er waren twee belangrijke redenen om voortijdig te stoppen met het BeSt onderzoek: verslechtering van de medische situatie waardoor deelname niet meer mogelijk is, ofwel langdurige remissie zonder medicijnen, waardoor patiënten het nut niet meer inzien om nog naar de onderzoeksvisites te komen.

Er waren veel belangrijke redenen om door te gaan: deelnemers aan het BeSt onderzoek zagen het belang voor de wetenschap en toekomstige patiënten, maar vonden het ook een goede manier om de beste informatie te krijgen over RA en de behandeling van RA, en merkten bovendien dat ze baat hadden bij de BeSt aanpak. Er was meestal een goede band met de onderzoeksverpleegkundige. En mensen waren trots op hun bijdrage aan het onderzoek. Die trots is terecht. Door mee te doen aan deze onderzoeken hebben de patiënten de behandeling van RA, UA en JIA verbeterd. Wij hebben slechts geholpen door de resultaten te analyseren en aan reumatologen van de wereld bekend te maken.

Figuur: redenen om aan het BeSt onderzoek mee te doen.



Figuur: redenen om door te gaan met deelname aan BeSt



Het meest bezwaarlijk van deelname aan het BeSt onderzoek vonden mensen de grote hoeveelheid vragenlijsten die elke keer weer moesten worden ingevuld. Helaas, vragenlijsten horen bij medisch wetenschappelijk onderzoek. Veel effecten van een behandeling zijn niet te meten met een of andere test, maar kunnen we alleen in kaart brengen door de mening van de patiënt te vragen. Om daar vervolgens mee te kunnen rekenen en vergelijkingen onderling of over de tijd te kunnen maken, moeten we gebruik maken van vragenlijsten die uitvoerig getest zijn en geschikt, relevant en betrouwbaar zijn gebleken. Apart ontwikkelde vragenlijsten hebben soms deels overlappende vragen. Toch geven ze allemaal net iets andere informatie, zodat het niet mogelijk is om de ene of andere vragenlijst over te slaan als ze deels dezelfde vragen bevatten. Iedere vragenlijst moet compleet worden ingevuld, anders zijn de resultaten niet betrouwbaar.

Ook in toekomstige onderzoeken, inclusief de RECALL studie, zullen er dus weer vragenlijsten moeten worden ingevuld. We zullen proberen het tot een minimum te beperken. Bovendien proberen we zoveel mogelijk online te gaan werken, zodat patiënten ze thuis via een beveiligde site kunnen invullen. Leuker kunnen we het niet maken...





Toekomstplannen: de RECALL studie

Drs. J.M. Maassen

In het BeSt en IMPROVED onderzoek werden patiënten vijf tot tien jaar gevolgd. Dat lijkt een lange tijd, maar is in het licht van een chronische (levenslange) aandoening toch betrekkelijk kort. Om die reden is het altijd in het achterhoofd van de onderzoekers blijven spelen: we moeten *nóg* langer kijken hoe het met de patiënten uit het BeSt en IMPROVED onderzoek gaat.

Daarom is het RECALL (Engels voor ‘terugroepen’) onderzoek opgezet. Voor dit onderzoek willen we alle patiënten die ooit aan BeSt en IMPROVED hebben deelgenomen om mee te doen, met als doel de gezondheidsstatus van deze unieke groep patiënten te actualiseren. Voor patiënten die nog onder controle zijn bij hun reumatoloog geldt dat veel van de gegevens die we willen verzamelen al te vinden zijn in het dossier. Dit zijn gegevens die vastgelegd zijn door de reumatoloog als deel van de behandeling of controle op het effect van de behandeling. We vragen uw toestemming om die ‘routine informatie’ voor het RECALL onderzoek te gebruiken.

De belangrijkste onderzoeksvragen zijn:

1. *Is er een toename van röntgenschade opgetreden, en is dit in alle groepen hetzelfde of zijn er verschillen?*

Om deze vraag te kunnen beantwoorden willen we opnieuw röntgenfoto’s verzamelen. Door deze ‘nieuwe’ foto’s te vergelijken met de foto’s die destijds zijn gemaakt kunnen we zien of er een toename van schade is opgetreden. Op die manier zouden we iets kunnen zeggen over de mate waarin de ziekte de afgelopen jaren al dan niet onder controle is geweest. Want we weten dat een actieve ziekte (dus gewrichtsontsteking) leidt tot schade, waar een lage ziekte

activiteit, of zelfs remissie, tot weinig toename van schade leidt zoals we ook in de eerste studies hebben kunnen zien.

2. Hoe is nu het dagelijks functioneren voor patiënten uit het BeSt en IMPROVED onderzoek? Dit zullen we in kaart brengen aan de hand van de HAQ vragenlijst. Voor allerlei alledaagse handelingen wordt daar gevraagd of het mogelijk is deze zonder moeite, met enige of veel moeite of met hulpmiddelen, of helemaal niet kunnen worden uitgevoerd. De antwoorden worden bij elkaar opgeteld en verrekend, en uiteindelijk komt daar een score uit tussen 0 (kan alles zonder moeite) en 3 (kan heel veel dagelijkse handelingen niet zelfstandig).

In zowel de BeSt als de IMPROVED studie werd gezien dat de gemiddelde HAQ in het eerste jaar na starten van de behandeling sterk daalde en daarna voor de duur van de studie stabiel bleef. We zijn benieuwd hoe het nu met de patiënten gaat, en of er in het dagelijks leven beperkingen zijn als gevolg van de reuma, of misschien door artrose ('gewrichtsslijtage') of algemeen 'bij het ouder worden'. Daarom zullen we alle deelnemers vragen nogmaals de HAQ vragenlijst, en enkele andere vragenlijsten over algeheel welbevinden in te vullen. Ook werk, hobby en andere activiteiten, en eventuele belemmeringen hierin, zullen met vragenlijsten worden geïnventariseerd.

De huidige technieken maken het mogelijk dat alle vragenlijsten per e-mail naar de deelnemers worden toegestuurd en online via een beveiligde computerverbinding kunnen worden ingevuld. Voor wie die dit toch liever op papier doet: dat kan natuurlijk ook! We sturen dan de vragenlijsten met de post en een antwoordenvolp naar het huisadres.

3. Hoe is de overleving van patiënten uit het BeSt en IMPROVED onderzoek ten opzichte van hun leeftijdsgenoten in de algemene Nederlandse bevolking? Vroeger was RA een dodelijke ziekte waardoor patiënten een kortere levensverwachting hadden. Na 10 jaar BeSt onderzoek vonden we dat de overleving van de patiënten die daar volgens het principe 'behandelen gericht op bereiken van een lage ziekteactiviteit' gelijk was aan de overleving in de algemene Nederlandse bevolking. Dit was een opvallend en positief resultaat.

We hopen hetzelfde te zullen vinden in de groep patiënten uit het IMPROVED onderzoek, én dat het resultaat voor de BeSt patiënten ook nu zoveel jaar later overeind blijft!

4. Werd behandelen op geleide van de DAS volgehouden? Het succes van het BeSt en IMPROVED onderzoek zat voor een belangrijk deel in het ‘DAS gestuurd’ behandelen. Hiervoor werd iedere 3 of 4 maanden de reuma ziekteactiviteit bepaald door middel van de DAS (Disease Activity Score).

We verwachten dat na het stoppen van de studie(s) de DAS berekeningen zijn doorgegaan en de behandeling, zo nodig, hierop is aangepast. Om te onderzoeken of dit inderdaad het geval is willen we deelnemers toestemming vragen om in hun zorgdossier te kijken.

5. Zijn er in de loop van de tijd andere ziekten ontstaan en/of bijwerkingen van de medicijnen opgetreden? Ook dit willen we met toestemming van de deelnemers in hun dossier bekijken, of navragen met een gerichte vragenlijst als deelnemers niet meer bij een reumatoloog onder controle zijn gebleven. Onder deze vraag valt ook een inventarisatie van osteoporose (botontkalking). Hiervoor zal een botdichtheidsmeting worden gedaan.

In de loop van de onderzoeken zijn er natuurlijk, om verschillende redenen patiënten uitgevallen. We gaan echter proberen, voor zover mogelijk, iedereen te benaderen voor de RECALL studie. Voor patiënten die nog regelmatig bij een reumatoloog komen zal het onderzoek behalve extra vragenlijsten weinig impact hebben; de onderzoeken vinden dan plaats rondom de policonrole, of zijn wellicht zelfs nog recent verricht. Dit hoeft dan niet opnieuw.

Sommige deelnemers zijn misschien al jaren in remissie, gebruiken geen medicijnen meer en komen zelfs niet meer bij een reumatoloog. Deze patiënten willen we uitnodigen voor een éénmalige visite om de gewrichten te onderzoeken en de aanvullende onderzoeken zoals röntgenfoto's en bloedonderzoek te doen.

Onze hoop is dat we einde van dit kalenderjaar de eerste patiënten uit het LUMC kunnen uitnodigen voor de RECALL studie, en dat de andere ziekenhuizen in het begin van 2019 ook zullen volgen. Uiteraard verheugen we ons nu al op een volgende patiënteninformatiedag waar we de deelnemers van de resultaten van dit onderzoek op de hoogte zullen brengen!



Dankwoord

Allereerst willen we natuurlijk alle deelnemende patiënten van de BeSt, IMPROVED en BeSt for Kids onderzoeken bedanken. Daarbij horen zeker ook hun partners en verwanten die het fysiek mogelijk maakten om alle studievisites aanwezig te zijn, en die in de spreekkamer of op de achtergrond de patiënten hebben gesteund bij hun deelname aan de onderzoeken, en bij hun aandoening en behandeling daarvan.

Daarna ook dank aan de (kinder)reumatologen die aan de basis stonden van de onderzoeken door de vraagstelling en de protocollen vast te leggen. Ze hebben daaraan hun vrije uren besteed, en waren bereid om die protocollen ook te volgen. Ze hebben in hun drukke agenda's tijd ingeruimd om patiënten voor deze onderzoeken iedere drie of vier maanden te zien, en daarbij zelf ook extra vragenlijsten in te vullen. Bij de organisatie van alle visites en aanvullende onderzoeken waren de secretaresses van de poliklinieken en röntgenafdelingen van onschatbare waarde. Daarnaast vergeten we niet alle onderzoeksverpleegkundigen en kinderfysiotherapeuten, die zoveel werk hebben verricht om alle gegevens te verzamelen die de patiënten en (kinder)reumatologen hebben aangeleverd. Ook een groot aantal medische studenten heeft in de loop van de jaren meegewerkt om de verzamelde gegevens over te zetten in de computer, zodat we er mee konden rekenen. En tenslotte dank aan de onderzoeksartsen en wetenschapsstudenten die alle computeranalyses hebben gedaan. Zij hebben de onderzoeken begeleid en gecontroleerd, en de bevindingen opgeschreven in medische tijdschriften en gepresenteerd op medische congressen, zodat (kinder)reumatologen in de hele wereld kennis hebben kunnen nemen van de bijzondere resultaten van alle onderzoeken. De onderzoeken waren mogelijk dankzij er een overheidssubsidie van het College van Zorgverzekeringen, extra geld uit onderzoeksfondsen van de afdeling reumatologie het LUMC en de Stichting Toegepast Reuma Onderzoek, en steun van de farmaceutische industrie.

De patiënten hebben de behandeling van reuma, en daardoor de ziekte zelf, veranderd. De anderen hebben ervoor gezorgd dat dit bekend werd gemaakt. Daardoor hebben we met z'n allen de wereld voor patiënten met reuma verbeterd.

