

Wereldwijd komt reumatoïde artritis (RA) voor in 0.5 tot 1% van de bevolking. De oorzaak van RA is onduidelijk. Er zijn verschillende risicofactoren geïdentificeerd, zoals roken, koffie drinken, tekort aan vitamine D en gebrek aan selenium en koper. Voorst zijn risicogenen gevonden, hoewel onduidelijk is of deze alleen de ernst van de ziekte beïnvloeden of ook het krijgen van de ziekte.<sup>1</sup> Naast de bekende klachten wordt melding gemaakt van ernstige vermoeidheid.<sup>2</sup>

Door: Herman van Wietmarschen en Jan van der Greef

## Reumatoïde artritis

### Onderzoek naar een meer patiëntgerichte behandeling

**V**an voornamelijk pijnbestrijding en remmen van ontsteking heeft de behandeling van RA zich ontwikkeld naar een behandeling die gericht is op volledige remissie. Op foto's is te zien dat meer dan de helft van het aantal patiënten zichtbare afwijkingen ontwikkelt aan gewrichten binnen twee jaar na het begin van de ziekte. Om deze schade aan gewrichten te beperken en mogelijke handicaps hierdoor te voorkomen wordt tegenwoordig een agressieve behandelstrategie gehanteerd.

#### Behandeling

De behandeling begint met een DMARD (een ziekte modificerend anti-reuma medicijn), meestal methotrexaat, binnen drie maanden na de diagnose. Daarna wordt een step-up-benadering gevolgd: indien de respons op de eerste DMARD niet voldoende is (ongeveer 50% van de patiënten) wordt een tweede DMARD gegeven. Dit kan een moderne TNF-alpha remmer zijn waarop wederom circa 50% van de patiënten voldoende

respons geeft. Hierna worden andere combinaties van DMARDs uitgetoet. Tussen de 30-50% van de patiënten zal na verschillende combinaties nog steeds geen klinisch betekenisvolle respons vertonen; alleen experimentele behandelmethoden kunnen dan nog een uitweg bieden.<sup>3</sup>

---

*Met systeembioïologie kan  
een breed patiëntbeeld  
verkregen worden*

---

Deze step-up-benadering en het uitproberen van verschillende combinatietherapieën resulteert in 30-50% patiënten die uiteindelijk geen verbetering hebben ondervonden na een lang traject van behandeling; zij zijn wel blootgesteld aan de bijwerkingen. Tijdens de zoektocht naar uiteindelijk een effectieve combinatie zijn nog eens vele patiënten langdurig aan bijwerkingen blootgesteld zonder verbetering van de ziekte. Het is noodzakelijk methoden te ontwikkelen waarmee voorspeld kan worden welke patiënten baat gaan hebben bij welk medicijn.

#### Systeembioïologie

Het Sino-Dutch Centre for Preventive and Personalized Medicine (SD-PPM) richt zich op het ontwikkelen van nieuwe diagnostiek om een behandeling beter toe te snijden op de individuele patiënt. Aan de zoektocht naar de verschillen tussen patiëntengroepen of individuele



patiënten in relatie tot de verschillende behandelingen, ligt een zo compleet mogelijke beschrijving van de patiënt ten grondslag.

### **Profielen**

Systeembioogie heeft de laatste decennia instrumenten ontwikkeld waarmee een breder beeld van een patiënt verkregen kan worden. Gen-expressie profielen, gemeten in verschillende celtypen, zeggen iets over de actieve eiwitten en de betrokken biologische processen die een rol spelen. Recent ontwikkelde nieuwe omics-technologieën, zoals proteomics en metabolomics, resulteren in unieke nieuwe inzichten in het functioneren van organismes.<sup>4</sup> Zo kan van ieder individu een informatieprofiel worden verkregen. Daarna kunnen de profielen vergeleken worden of ingedeeld worden in groepen.

### **Cel-communicatie**

Naast het meten van vele metabolieten, genen en eiwitten heeft het systeembioogie de aandacht weten te verplaatsen naar relaties tussen de gemeten objecten en naar de kwaliteit van deze relaties. Complexe organismen zijn niet alleen een verzameling van componenten maar zijn op allerlei niveaus georganiseerd. Zo vormen groepen cellen een weefsel en kunnen verschillende weefsels samen georganiseerd zijn in een orgaan. Er is communicatie nodig tussen de cellen binnen een structuur om de samenhang in stand te houden en algemene taken te coördineren. Systeembioogie probeert meer inzicht te krijgen in deze relaties en de gevolgen die deze relaties hebben voor gezondheid en ziekte.

### **Klinische kenmerken en moleculen**

In de reumawereld hebben deze gedachten geleid tot een groeiend onderzoeksveld waarin gezocht wordt naar klinische kenmerken en moleculen die een verschil in respons op medicatie kunnen voorspellen. Onderzoekers hebben aangetoond dat anti-citrullinated protein antibody (ACPA) positieve en negatieve RA-patiënten een verschillend RA-risicoprofiel hebben.<sup>5</sup> ACPA-positieve RA-patiënten hadden meer ontstoken gewrichten en meer gewrichtsschade.<sup>6</sup> Andere onderzoekers vonden grote verschillen in genexpressie-profielen tussen RA-patiënten met een hoog of laag INF-1 gehalte in het



bloed. Helaas konden deze profielen niet gekoppeld worden aan duidelijke klinische verschillen tussen de twee groepen.<sup>7</sup> Tot nog toe heeft het onderzoek naar subtypes niet geleid tot meer patiëntgerichte behandelstrategieën in de kliniek.

### **Systeemdiagnose**

In de Chinese geneeskunde wordt een systeembenadering gehanteerd voor het behandelen van mensen. De focus ligt op het verbeteren van de gezondheid in plaats van op het bestrijden van ziekten. Hierdoor heeft de Chinese geneeskunde unieke mogelijkheden om mensen met chronische aandoeningen te ondersteunen. Het is interessant om te bestuderen hoe Chinese artsen te werk gaan en wat de resultaten van de behandeling zijn. Reumatoïde artritis evenals andere vormen van reuma vallen onder de Bi-syndromen, een groep syndromen die gekenmerkt wordt door pijn en door 'blokkade van Qi en Bloed in de Kanalen en Collateralen'.<sup>8</sup> In de Chinese concepten wordt de diagnose gesteld door te kijken naar de relaties tussen symptomen. Zowel symptomen die te maken hebben met ontstoken gewrichten, als symptomen gerelateerd aan emoties, spijsvertering, ademhaling of reacties op het weer zijn belangrijk. In deze systeemdiagnose wordt de gehele persoon in zijn context bekeken.

De behandeling van onder meer reumapatiënten is gebaseerd op het patroon van symptomen van de desbetreffende de patiënt: gezocht wordt dus naar een optimale behandeling voor het individu. De respons van het individu wordt regelmatig gecontroleerd, zodat de behandeling geoptimaliseerd kan worden.

De patiënt/arts-relatie verbetert waardoor de arts een steeds beter inzicht krijgt van het ziekteverloop, de wensen van de patiënt en de behandel mogelijkheden.

# Integrative Care for the Future

A major international conference on  
Integrative Medicine in Cancer Care

Arnhem, 11 - 12 March 2011  
Papendal Conference Centre

Integrative Care for the Future is an international organization devoted to the support, study and dissemination of evidence-based, complementary therapies that are used to control symptoms associated with cancer and other serious illnesses.

Integrative Medicine faces challenges as it attempts to develop a larger presence. This first international conference will address the economic, political, regulatory, educational and professional health care landscape in a diverse group of nations.

There will be a special emphasis of the impact of complementary therapies on patient compliance and the cost of cancer care.

Major sponsors

GABRIELLE'S  
ANGEL FOUNDATION  
FOR CANCER RESEARCH



RELIABLE CANCER THERAPIES



Eastern Division

Supplement<sup>+</sup>

Sponsors

BONUSAN

aov<sup>®</sup>  
natuurlijk gezond

ORTHICA

Springfield

TIMM HEALTH CARE  
Psychology Supplements Herbs

VitOrtho

For more information visit:

[www.integrativecareftfuture.org](http://www.integrativecareftfuture.org)

[www.integrativecareftfuture.org](http://www.integrativecareftfuture.org)



## Subtypering

In het Sino-Dutch Centre wordt geprobeerd deze kennis te gebruiken om een betere behandeling van reumatoïde artritis te bewerkstelligen. Door westerse diagnose te laten vooraf gaan aan een verdere Chinese subtypering kunnen mensen ingedeeld worden in Koude en Hitte, een algemene indeling beschreven in de basis theorie Ba-Gang. In een studie werden de biologische verschillen tussen deze twee subtypen bestudeerd.<sup>9</sup>

### Koude

Het Koude patroon kan worden omschreven door ernstige pijn in een gewricht of spier waardoor comfortabele beweging wordt beperkt. De pijn verplaatst zich niet naar andere plaatsen en wordt verzacht door warmte aan te brengen op de pijnlijke plaats. De pijn wordt erger door het aanbrengen van koude. Bovendien wordt dit patroon gekenmerkt door losse stoelgang, heldere en veel urine en de afwezigheid van dorst. Het tongbeslag is dun en wit en de pols is draderig en strak.

### Hitte

Het Hitte patroon wordt gekenmerkt door ernstige pijn met warme, rode, gezwollen en ontstoken gewrichten. De pijn wordt over het algemeen minder door koude aan te brengen op de pijnlijke plaats. Andere symptomen zijn onder andere koorts, dorst, een rood gezicht, geïrriteerdheid, rusteloosheid, constipatie en een diep gekleurde urine. De tong kan rood zijn met een geel beslag en de pols kan snel zijn.<sup>10</sup>

### Studieresultaten

In de studie werden 33 RA-patiënten van het Instituut van Chinese Geneeskunde in Beijing opgenomen. Een Chinese arts classificeerde de patiënten in Koude of Hitte, twijfelgevallen werden niet in de studie opgenomen. Er werd bloed afgenomen voor een genexpressie en een metabolomicsanalyse. De analyses toonde onder andere aan dat er een verschil is in de regulatie van apoptose van bepaalde immuuncellen tussen de twee patiëntengroepen. Dit biologische proces speelt een belangrijke rol bij ontstekingsprocessen in het lichaam. Deze bevinding laten zien dat een classificatie op basis van een Chinese diagnose ondersteund kan worden met meetbare biologische verschillen.

## Toekomst

Na het aantonen van biologisch meetbare verschillen tussen twee groepen RA-patiënten is het belangrijk om te weten of deze verschillen ook relevant zijn voor de keuze van een behandeling. In de Chinese geneeskunde wordt het Koude en Hitte onderscheid algemeen gebruikt voor de behandelkeuze. Wellicht is er dus ook een relevantie voor een westerse behandeling.

### *De systeemdiagnose is gericht*

#### *op de patiënt als geheel*

Uit recente studies blijken ziekten met Koude te maken te hebben met verstoringen van de hormoonhuishouding, terwijl Hitte-ziekten meer gerelateerd worden aan verstoringen van het immuunsysteem. Medicijnen voor RA grijpen in verschillende mate aan op het immuunsysteem of in de hormoonhuishouding. In komende studies zal worden uitgezocht of het type RA-patiënt voorspellend kan zijn voor een goede respons op een medicijn.

Het kunnen voorspellen van een effectieve therapie zou patiënten enorm veel bijwerkingen kunnen besparen en kan een grote besparing van de kosten betekenen. <

[www.tno.nl](http://www.tno.nl)

[www.sinodutchcentre.nl](http://www.sinodutchcentre.nl)

### Referenties

- MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. In: Rheumatology. Ed. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. St Louis, MO: Mosby Elsevier Limited; 2008.
- Brasington RD et al. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. Ed. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. St Louis, MO: Mosby Elsevier Limited; 2008.
- Giles JT and Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. Ed. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. St Louis, MO: Mosby Elsevier Limited; 2008.
- Van der Greef J, Martin S, Juhasz P, et al. The art and practice of systems biology in medicine: mapping patterns of relationships. J Proteome Res. 2007;6(4):1540-59.
- Van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ, de Vries RRP, et al (2007) Emerging patterns of risk factor make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 56(6):1728-35.
- Van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, et al (2005) Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy 7(5):R949-58.
- Van der Pouw Kraan TCTM, Wijbrandts CA, van Baarsen LGM, et al (2007) Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. Annals of the Rheumatic Diseases 66(8):1008-14.
- Vangermeersch (1994) L. Bi-syndromes. Brussels: Satas.
- Van Wietmarschen H, Yuan K, Lu C, et al. Systems biology guided by Chinese medicine reveals new markers for subtyping rheumatoid arthritis patients. J Clin Rheumatol. 2009;15(7):330-337.
- Jiang 2005.