

TOPIC

5E JAARGANG | NR 17 | OKTOBER 2018

Clustering zorg en onderzoek zeldzame
reumatische aandoeningen

Diagnostiek en behandeling van
osteoporose in beweging

Behandeling prothese-infectie kan door
onderzoek nog aanzienlijk verbeteren

REUMATOLOGIE

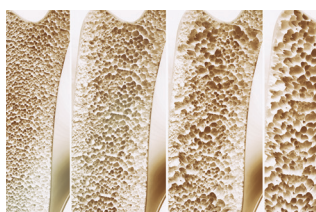
Ad

INHOUD



04

Clustering zorg en onderzoek zeldzame reumatische aandoeningen



08

Diagnostiek en behandeling van osteoporose in beweging



12

Behandeling prothese-infectie kan door onderzoek nog aanzienlijk verbeteren

WOORD VOORAF

Samenwerken maakt sterker. Die ervaring doen onderzoekers en behandelaars van zeldzame reumatische ziekten op. Door samen te werken, verbetert de zorg en komen meer patiënten beschikbaar voor klinisch onderzoek. Samenwerking binnen Arthritis Research and Collaboration Hub moet de zorg voor mensen met zeldzame reumatische aandoeningen uniformeren. Enkele hubs, gespecialiseerde centra, gaan digitaal en snel op gestandaardiseerde wijze informatie uitwisselen tussen artsen. De patiënt krijgt zo een optimale behandeling, hetzij in het eigen ziekenhuis, hetzij in een expertisecentrum. Ook op gebied van onderzoek werpt samenwerking haar vruchten af. Een klinische trial georganiseerd binnen het Dutch Autoimmune Registry voor SLE-patiënten droeg bij aan de vergoeding van een nieuw geneesmiddel voor deze ziekte.

Klinische trials op het gebied van osteoporose gaan een stap verder dan voorheen: ze vergelijken een middel niet met placebo, maar met een standaardbehandeling. Dit levert mensen met primaire of secundaire osteoporose een nieuwe behandeling op. Voor het eerst krijgt een nieuw middel botgroei voor elkaar, een unicum in de behandeling van osteoporose. Patiënten komen in aanmerking voor een behandeling zodra osteoporose met een DEXA-scan of een vertebraal fracture assessment is vastgesteld. Tot dan helpt alleen preventie middels een goede leefstijl.

Mocht de behandeling van osteoporose falen met een heupfractuur tot gevolg, dan rest vaak alleen het plaatsen van een kunstgewricht. Soms gaat dat mis, in zeldzame gevallen ontstaat een prothese-infectie. Die zeldzaamheid leidde tot veel variatie in de behandeling in de diverse ziekenhuizen. In de regio Leiden-Den Haag werken artsen nu met een regionaal protocol en multidisciplinair overleg. Dit leidde tot een grote verbetering van de kwaliteit van zorg en beter wetenschappelijk onderzoek.

Patrick Marx, wetenschapsjournalist

COLOFON

Deze gesponsorde themabijlage is een uitgave van Cross Media Nederland 2018.

Uitgeverij

Cross Media Nederland
Nieuwe haven 133
3116 AC Schiedam
Tel. 010-742 10 20
www.crossmedianederland.com

Projectmanagement

Clemens van Gessel Tekst- en webredactie

Foto's

iStock en Shutterstock

Coverfoto

iStock

Tekst

Patrick Marx, Daniël Dresden en Jenneke van de Streek

Disclaimer

De opzet van deze bijlage is door de auteurs gemaakt. De uitwerking van de artikelen heeft plaatsgevonden in overleg met de sprekers en op basis van (inter)nationale literatuur. De inhoud is op onafhankelijke wijze tot stand gekomen, zonder invloed van de sponsors die in deze bijlage adverteren. De auteurs hebben voor het schriftwerk een vergoeding van de

uitgever gekregen, de geïnterviewde specialisten hebben geen vergoeding gekregen.

Auteursrecht en aansprakelijkheid

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever, producent en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel

kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Algemene voorwaarden

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Cross Media Nederland zijn de voorwaarden van toepassing die zijn gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Rotterdam.

Clustering zorg en onderzoek zeldzame reumatische aandoeningen

Tekst: Patrick Marx

De aanpak van zeldzame reumatische aandoeningen vergt meer coördinatie, clustering van zorg en het delen van expertise. Waar het patiëntgebonden onderzoek naar het syndroom van Sjögren nu nog in individuele centra gebeurt, bundelen onderzoekers van systemische lupus erythematoses (SLE) hun krachten. Uiteindelijk moet alle zorg voor zeldzame reumatische ziekten een plek krijgen binnen de Arthritis Research and Collaboration Hub.



Het syndroom van Sjögren is een van de minder zeldzame, zeldzame ziekten. 'De prevalentie ligt, afhankelijk van de diagnostische criteria die je gebruikt, tussen de 0,01% en 0,7% van de populatie', zegt Gwenny

Verstappen, onderzoeker bij het Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research in Melbourne. Verstappen promoveerde in juli aan de Rijksuniversiteit Groningen op haar onderzoek bij het expertisecentrum Syndroom van Sjögren in het UMCG.¹ Sjögren kenmerkt zich door ontstekingen van de speeksel- en traanklieren, pijnlijke spieren en gewrichten, en vermoeidheid. Verstappen onderzocht de rol van diverse cellen van het immuunsysteem bij Sjögren en ontdekte dat T-folliculaire helpercellen (T_{FH} -cellen) een cruciale rol spelen. 'Bij gezonde mensen komen deze cellen voor in de follikels van de lymfeklieren en lymfoïde organen. Daar stimuleren ze B-cellen om antilichamen te maken. Bij Sjögren zien we de T_{FH} -cellen ook in de speekselklieren en in verhoogde aantallen in het bloed. De concentratie cellen in het bloed blijkt een maat te zijn voor de ziekteactiviteit.'

Subjectief

Vooralsnog biedt haar analyse van de T_{FH} -cellen vooral een mogelijkheid voor het analyseren van de ziekteactiviteit tijdens klinische trials. 'Tot nu toe werd de activiteit van een geneesmiddel gemeten met behulp van Visueel Analoge Scores waarbij de patiënt op een schaal van 0-10 aangeeft hoe ernstig de vermoeid, pijn en droogheid van mond en ogen is. Dat zijn subjectieve, lastige uitkomstmaten. Er is geen een-op-eenrelatie tussen deze symptomen en de immunologische ziekteactiviteit. Dit bemoeilijkt het vinden van een geneesmiddel dat zowel de symptomen als de immunologische,

**Dr. G.M.P.J. (Gweny) Verstappen**

2018 – heden
Postdoc-onderzoeker Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne

2018
NWO Rubicon, subsidie voor onderzoek naar Sjögren
Promotieonderzoek 'T cell-dependent B cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome', Rijksuniversiteit Groningen

**Prof. dr. A.E. (Alexandre) Voskuyl**

2015 – heden
Hoogleraar reumatologie, Amsterdam UMC, locatie VU

2011 – heden
Voorzitter DAiRE: Dutch Autoimmune Registry, Amsterdam

1997 – heden
Reumatoloog Amsterdam UMC, locatie VU

**Dr. H.J. (Hein) Bernelot Moens**

2016 – heden
Voorzitter Arthritis Research and Collaboration Hub, Utrecht

2015 – heden
Voorzitter Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht

2004 – heden
Reumatoloog ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

systemische activiteit vermindert. Daarom werken we internationaal samen aan een uitkomstmaat voor klinisch onderzoek die zowel patiëntgerapporteerde als laboratoriumwaarden combineert.' Hoe lastig het onderzoek naar een middel voor Sjögren is, blijkt uit drie klinische trials met de B-cel-remmer rituximab in Frankrijk, Engeland en Groningen. Waarschijnlijk vanwege de subjectieve uitkomstmaten zijn de resultaten niet eenduidig. Verstappen: 'Toch gebruiken artsen rituximab als er bijvoorbeeld ernstige betrokkenheid van nieren en longen bij de ziekte is.'

Samenwerken

Inmiddels lopen in Groningen en Utrecht twee single centre trials met respectievelijk de T-cel-remmer abatacept en een combinatie van hydroxychloroquine en leflunomide. 'We kiezen voor single center trials omdat de lastige score van de ziekteactiviteit dan door één multidisciplinair team van experts gebeurt. Dat kan omdat er in beide centra voldoende deelnemers voor zo'n trial zijn', zegt Verstappen. Voorzichtig voegt ze eraan toe: 'Met het oog op een grotere groep patiënten is het misschien handiger om zo'n studie in meerdere expertisecentra te doen. Het zou mooi zijn als we dergelijke studies (inter)nationaal kunnen aanpakken.'

De behandelaars van patiënten met SLE werken al geruime tijd samen via het Dutch Autoimmune Registry (DAiRE). Een van de initiatiefnemers van het register is hoogleraar reumatologie Alexandre Voskuyl van het Amsterdam UMC. 'Nederland telt tussen de 6.500 en 10.000 SLE-patiënten. De precieze aantallen kennen we niet,

omdat het in ons land heel moeilijk is om patiënten te registreren; patiënten worden door diverse specialismen gezien. De registratie van DBC's is onvoldoende om inzicht te krijgen in de aantallen. Daarnaast is er vaak een verschil tussen de klinische diagnose – wat vindt de dokter – en de diagnose volgens classificatiecriteria.'

Om meer eenheid in de zorg voor SLE-patiënten te krijgen, startte DAiRE met een landelijke registratie waaraan tot nu toe alle academische ziekenhuizen en zes perifere ziekenhuizen meedoen. Zowel reumatologen, klinisch immunologen als nefrologen voeren gegevens in het register in. Voskuyl: 'In DAiRE werken we met uniforme afspraken over wat we SLE noemen. We leggen gegevens van patiënten vast zodat we inzicht krijgen in de incidentie en prevalentie van de ziekte, maar ook over de kwaliteit en uitkomsten van de behandeling en de schade die patiënten van de ziekte en de behandeling ondervinden. Het doel hiervan is het verbeteren van de zorg, doordat de uniform geregistreerde gegevens per patiënt inzicht geven in het verloop van zijn ziekte, en het faciliteren van wetenschappelijk onderzoek.'

Belimumab

Het eerste wapenfeit van DAiRE op wetenschappelijk gebied is de introductie van belimumab voor de behandeling van Nederlandse SLE-patiënten. Belimumab remt de binding van het B-lymfocyt stimulerende eiwit aan B-cellen. Bij SLE blijkt de concentratie van het eiwit verhoogd en gecorreleerd aan de ziekteactiviteit. Voskuyl: 'Uit klinische trials bleek al dat dit middel werkt bij SLE. Echter, het Zorginstituut Nederland wilde weten hoe het middel in de klinische

ARCH werkt haar aanpak als eerste uit voor patiënten met sclerodermie



praktijk functioneert. Via DAiRE startten we een observationele studie bij mensen die, via een tijdelijke vergoeding, belimumab kregen. Het onderzoek droeg eraan bij dat belimumab sinds dit jaar als behandeling van SLE vergoed wordt.'

Aanvankelijk wilde DAiRE ook de registratie van andere systemische auto-immuunziekten, zoals ANCA-geassocieerde vasculitis, op zich nemen. De nefrologen kozen er echter voor om zich bij het RUBRIC-register aan te sluiten (Rational Use of Biologics in rare Refractory Immune mediated inflammatory diseases Consortium). Inmiddels zag ook de Arthritis Research and Collaboration Hub of kortweg ARCH³ het levenslicht. Voskuyl is niet rouwig om het bestaan van meerdere registers: 'Onze doelen zijn hetzelfde: verbeteren van zorg en faciliteren van onderzoek. Daarnaast kan het nieuwe ARCH leren van de ervaringen van de twee andere registers.'

Belangstelling voor ARCH

ARCH dient als knooppunt voor zowel onderzoek als zorg rondom zeldzame ziekten. Reumatoloog van de Ziekenhuisgroep Twente en voorzitter van ARCH, Hein Bernelot Moens: 'Juist omdat de ziekten zo zeldzaam zijn, zie je dat we er te weinig kennis over ontwikkelen. Ook een expertisecentrum heeft geen enorme aantallen patiënten. In het landelijke ARCH-netwerk kunnen we op uniforme manier gegevens over patiënten samenbrengen voor wetenschappelijk onderzoek en klinische trials.'

Belangstelling voor ARCH is zeker aanwezig, merkt Bernelot Moens: 'Er is interesse voor een klinische trial bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis via het netwerk van ARCH. Deze

ziekte vormt samen met sclerodermie en het antifosfolipiden-syndroom een van de eerste ziekten waarvoor we ARCH gaan inzetten.' ARCH verzamelt de data via een digitaal knooppunt dat ook de zorg voor deze patiënten uniformeert. Bernelot Moens: 'Die zorg is nu versnipperd. Patiënten worden vaak doorgestuurd naar een expertisecentrum, dat meestal niet in de buurt ligt, en blijven daar dan onder behandeling. Via het digitale knooppunt creëren we netwerken van tweedelijnsziekenhuizen rondom een derdelijnsexpertisecentrum. De uniforme informatie-uitwisseling binnen het netwerk maakt naast snellere diagnostiek en behandeling ook de gegevensverzameling voor het wetenschappelijk onderzoek mogelijk.'

Toekomst

Bernelot Moens over de zorg nu en in de nabije toekomst: 'Als ik nu een patiënt zie bij wie ik sclerodermie vermoed, dan stuur ik een brief naar mijn collega in het expertisecentrum in Nijmegen. Elk ziekenhuis presenteert op zijn eigen manier de klinische gegevens van de patiënt, wat voor de expert extra werk met zich meebrengt. Vervolgens krijg ik soms het verzoek om extra onderzoek te doen, waarna een besluit volgt of de patiënt naar het expertisecentrum moet komen of niet. Doorgaans bedraagt de doorlooptijd van dit proces enkele maanden. Via ARCH meld ik de patiënt bij het netwerk aan. Ik krijg vanzelf de vraag om de relevante medische gegevens op geüniformeerde wijze in te voeren. De expert ziet meteen wat hij wil weten en kan snel besluiten of hij de patiënt zelf wil zien of behandelen, of dat ik het, met zijn advies, in eigen huis doe.' ARCH werkt haar aanpak als eerste uit voor patiënten met sclerodermie. Waarschijnlijk zijn hiervoor vier uniforme hubs nodig om landelijk dekkend te opereren. 'We brengen de expertise op een slimme manier naar de patiënt. Iedere reumatoloog of klinisch immunoloog kan de behandeling geven. De expert schakelen we in voor het bevestigen van de diagnose, bij problemen of voor een jaarlijks polibezook. De zorg blijft in het eigen ziekenhuis als het kan, maar als het beter is gaat de patiënt naar het expertisecentrum.'

Bernelot Moens en Voskuyl verwachten dat DAiRE in de toekomst opgaat in ARCH. Ook de behandelaars van Sjögren gaan hopelijk deel uitmaken van de hub. Hoewel deze ziekte minder zeldzaam is, is aansluiting bij ARCH geen overbodige luxe. In Melbourne zoekt Verstappen naar immuunprofielen die kunnen verklaren waarom sommige mensen goed, een beetje of helemaal niet op rituximab reageren. Dergelijke profielen kunnen helpen bij de keuze van de therapie. Echter, onderzoek aan kleine subpopulaties van zeldzame ziekten maakt nationale (en internationale) samenwerking onontkoombaar. ■

LITERATUUR

1. Verstappen, G. T cell-dependent B cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen; 2018.
2. www.dairegistry.nl
3. www.arch.nl

Ad

Diagnostiek en behandeling van osteoporose in beweging

Tekst: Daniël Dresden

De diagnostiek en behandeling van verschillende vormen van osteoporose is de laatste tijd flink in beweging. Zo is in juni op grond van een publicatie in *The Lancet Diabetes Endocrinology* van april jl., waarvan prof. dr. Willem Lems de laatste auteur is, de Europese registratie voor denosumab verruimd. Een belangrijke meerwaarde van die studie is dat er is vergeleken met een eerstelijns standaardbehandeling en niet met placebo. Dat geldt ook voor een onderzoek naar romosozumab. Overigens begint de behandeling met de juiste diagnostiek voor de juiste patiënt en met leefstijl.



Primaire osteoporose is een veelvoorkomende aandoening, vooral bij oudere vrouwen. Daarnaast kan sprake zijn van secundaire osteoporose, waarvan prednisongebruik de meest voorkomende oorzaak is. Glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose gaat gepaard met een geschatte jaarlijks fractuurrisico van 5%.¹

De behandeling van osteoporose begint met een gezonde leefstijl, bestaande uit voldoende inname van calcium en vitamine D en voldoende beweging. 'De invloed daarvan wordt nogal eens onderschat', vindt de hoogleraar Reumatologie in het Amsterdam UMC (locatie VUmc). 'De discussie gaat vaak over de vraag of je middel A of B moet gebruiken, maar gezond leven, zeker voor de preventie van osteoporose, is van groot belang. Je moet je wel realiseren dat patiënten met manifeste osteoporose daadwerkelijk osteoporose-medicatie moeten nemen. Zij hebben méér nodig dan alleen een gezonde leefstijl.'

Vergelijking met placebo of actief middel

Denosumab is sinds zo'n tien jaar beschikbaar voor de behandeling van osteoporose. Het blokkeert RANKL, een mediator die osteoclasten aanzet tot botresorptie. 'Het bijzondere van dit geneesmiddel is dat volstaan kan worden met slechts twee subcutane injecties per jaar', vertelt Lems. 'Vorig jaar verschenen de uitkomsten van de FREEDOM-studie na een follow-upperiode van tien jaar.² Daarin is aangetoond dat denosumab resulteert in minder wervel- en niet-wervelfracturen bij vrouwen met osteoporose', benoemt hij de uitkomsten. 'Onder andere traden minder heupfracturen op, wat de belangrijkste uitkomst was.'

In de grote FREEDOM-studie zijn achtduizend mensen behandeld met denosumab of placebo. Gedurende de follow-upperiode van


Prof. dr. W.F. (Willem) Lems

Sinds 2008

Hoogleraar Reumatologie, leerstoel Metabole botveranderingen bij patiënten met reumatische aandoeningen, Amsterdam UMC (locatie VUmc)

Sinds 1995

Reumatoloog, Reade, Amsterdam

1996

Promotie 'Corticosteroids and Bone', Universiteit Utrecht

1993 – 1995

Reumatoloog, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam

drie jaar traden in de denosumabgroep minder fractures op dan in de placebogroep. Het recente onderzoek (zie uitgebreider hierna)¹ telde bijna achthonderd patiënten en duurde één jaar. Een ander belangrijk verschil is dat in de FREEDOM-studie denosumab is vergeleken met placebo, terwijl in het recent onderzoek een actief vergelijkingsmiddel is gekozen (risedronaat).

Middel A of B

Terwijl denosumab al jarenlang geregistreerd is voor de behandeling van primaire osteoporose, was dat tot kortgeleden niet het geval voor glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose. Daarom is Lems samen met prof. Kenneth Saag uit Birmingham (Verenigde Staten) tien jaar geleden een internationale studie met bijna achthonderd patiënten gestart. Dat gebeurde in samenspraak met onder andere de Amerikaanse en Europese geneesmiddelenautoriteiten. De FDA en EMA hadden destijds aangegeven dat in geval van positieve uitkomsten dit middel voor deze indicatie geregistreerd zou worden. Er waren twee groepen: patiënten die onlangs waren gestart met glucocorticoïden en patiënten die die middelen al langere tijd gebruikten. Zij kregen willekeurig denosumab of risedronaat. De autoriteiten eisten dat gebruikgemaakt werd van eenmaal daags risedronaat. 'Tegenwoordig geven we risedronaat eenmaal per week, omdat dat wat patiëntvriendelijker is. Er is niet vergeleken met placebo, maar met een actief vergelijkingsmiddel', benoemt Lems een sterk punt van dit onderzoek. 'De vraag was of denosumab leidt tot een toegenomen botmineraaldichtheid (BMD), wat een krachtige aanwijzing is voor een betere botsterkte. Zowel in de heup als in de wervelkolom was bij behandeling met denosumab vs. risedronaat een hogere BMD aanwezig.' Om precies te zijn, was de BMD van de lumbale wervelkolom in de denosumab- en risedronaatsgroep na een jaar:

- in de groep die doorging met de glucocorticoïden (4,4% versus 2,3%; $p < 0,0001$)
- in de groep die startte met de glucocorticoïden (3,8% versus 0,8%; $p < 0,0001$).¹

Snelle goedkeuring en vergoeding

De resultaten van bovengenoemde studie¹ waren kennelijk zo goed dat denosumab voor de nieuwe indicatie, dat wil zeggen glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose, is goedgekeurd door de Europese geneesmiddelenautoriteit (EMA). 'Daarnaast is het

vergoedingendossier in Nederland rond', voegt Lems toe, 'dus in ons land kunnen dokters denosumab voorschrijven aan patiënten met glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose.' Het goedkeurings- en vergoedingstraject is snel gegaan: in april de onlinepublicatie en sinds juni kunnen Nederlandse artsen denosumab voor deze nieuwe indicatie voorschrijven, wat tevens vergoed wordt.

Tot kort geleden kregen patiënten een oraal bisfosfonaat, alendronaat of risedronaat. 'Deze middelen worden even vaak voorgeschreven', bemerkt Lems. 'Denosumab leidt tot meer botaanmaak in de wervelkolom en heupen. Daardoor kun je aannemen dat de botten sterker worden en het risico op fractures afneemt. Daarnaast is de toedieningsfrequentie prettig voor de patiënt. Het zijn namelijk vaak reuma- en astmapatiënten die daarvoor reeds medicatie moeten gebruiken, en bovendien calciumtabletten en tot nu toe wekelijks alendronaat of risedronaat moesten nemen. Denosumab hoeft slechts twee keer per jaar geïnjecteerd te worden. Je kunt je voorstellen dat dat gunstig kan zijn voor de therapietrouw.' Daarom vindt Lems denosumab een belangrijke aanvulling voor de osteoporosebehandeling.

Implicaties

Terwijl denosumab in dit onlangs verschenen onderzoek¹ is bestudeerd bij een specifieke categorie, te weten met glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose, is het al langere tijd beschikbaar voor de behandeling van primaire osteoporose. 'Daarbij is het stappenplan om te beginnen met alendronaat of risedronaat, dus de goedkoopste middelen', benoemt Lems. 'Als dat werkt en de patiënt het goed verdraagt, dan is iedereen tevreden. Als het bijwerkingen geeft of de patiënt ermee stopt, dan kun je als tweede keus denosumab geven. De helft van de mensen stopt namelijk binnen een jaar met alendronaat of risedronaat. Als de patiënt die medicatie niet goed verdraagt, wat vrij vaak voorkomt, dan volgt de tweede behandellijn, waarbij er een keuze is uit verschillende geneesmiddelen die wat duurer en wellicht wat beter zijn. Denosumab, en ook zoledronaat, zit in de tweede stap, maar soms kunnen er redenen zijn om daarmee te beginnen bij patiënten met ernstige osteoporose.'

Op basis van de recente studie naar glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose zou volgens Lems bij die patiëntencategorie overwogen kunnen worden om te beginnen met denosumab, en niet met een bisfosfonaat. Er zit wel enig verschil tussen beide indicaties, geeft hij aan: 'Bij primaire osteoporose is het standaardbeeld om te beginnen met

'Romosozumab bleek te leiden tot een lager risico op fracturen dan alendronaat'



een bisfosfonaat. Daar hebben we een consensusafpraak over. Bij glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose is dat nog niet uitgewerkt. Dus daarbij kun je denosumab als eerste of tweede keus gebruiken.'

Nieuw voor ernstige primaire osteoporose

Vorig jaar verscheen een trial naar een nieuw middel dat is onderzocht bij vrouwen met ernstige primaire (dus niet: glucocorticoïd-geïnduceerde) osteoporose. Het werkingsmechanisme is evident anders dan van denosumab, vertelt Lems: 'Terwijl denosumab, net als de bisfosfonaten, primair de botafbraak remt, leidt romosozumab tot aanmaak van nieuw botweefsel, dus een anabool effect.'

In een eerdere placebogecontroleerde studie leidde romosozumab tot minder fracturen bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen.³

In een daaropvolgende studie is romosozumab vergeleken met een ander actief middel, in dit geval alendronaat (in bovengenoemde denosumabstudie is vergeleken met risedronaat). 'Romosozumab bleek te leiden tot een lager risico op fracturen dan alendronaat, bijvoorbeeld 48% minder wervelfracturen (6,2 vs. 11,9%; $p < 0,001$) en 27% minder klinische fracturen (9,7 vs. 13,0%; $p < 0,001$).⁴ Het is heel bijzonder dat in vergelijking met een eerstekeusmiddel bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose een nieuw middel tot

minder fracturen leidt.' Overigens is romosozumab momenteel (nog) niet geregistreerd en wordt romosozum (nog) niet vergoed (status ten tijde van het gesprek op 2-10-2018).

Een derde recente studie die Lems noemenswaardig vindt, gaat over teriparatide. Deze VERO-studie stond begin dit jaar in *The Lancet*. Bij behandeling van postmenopauzale vrouwen met ernstige primaire osteoporose ging de behandeling met teriparatide gepaard met een lager fractuurrisico dan risedronaat, dus eveneens een actief vergelijkingsmiddel.⁵

Screening

De screening op osteoporose vond tot nu toe meestal plaats met een DEXA-scan. Meestal wordt gestart met behandelen in geval van een lage DEXA, dat wil zeggen een T-score van $< -2,5$. Sinds de CBO-richtlijn van 2011 wordt geadviseerd om naast de DEXA-scan ook een *vertebral fracture assessment* (VFA) uit te voeren. 'Dat doen we sinds ongeveer tien jaar en steeds vaker. Bij een VFA worden de wervelhoogten gemeten. Dat kan namelijk ook een reden zijn om te gaan behandelen. Als iemand een normale BMD heeft, maar twee wervelinzakkingen, dan moet je wel behandelen. Maar als je de VFA niet meet, dan weet je dat niet.'

Take home messages

Voor de preventie en behandeling staat leefstijl voorop, vindt Lems. 'Bij de meeste patiënten met manifeste osteoporose start je met een bisfosfonaat, alendronaat of risedronaat, en als dat niet lukt, met denosumab. In bijzondere gevallen, bijvoorbeeld bij glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose, kan de behandeling met denosumab naar voren geschoven worden. In geval van heel ernstige osteoporose kan gestart worden met romosozumab. Ook geldt: de juiste diagnostiek voor de juiste patiënt.' ■

REFERENTIES

1. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:445-454.
2. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513-523.
3. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375:1532-1543.
4. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377:1417-1427.
5. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:230-240.

Ad

Behandeling prothese-infectie kan door onderzoek nog aanzienlijk verbeteren

Tekst: Jenneke van de Streek

De diagnostiek en behandeling van prothese-infecties is veelal gebaseerd op retrospectief onderzoek. Er liggen daarom heel veel vragen die op een antwoord wachten, aldus Henk Scheper en Robert van der Wal, internist-infectioloog en orthopedisch chirurg in het Leids Universitair Medisch Centrum. De heilige graal, een optimale behandeling, is nog ver van de klinische praktijk.



Laatst bespraken alle experts op het gebied van prothese-infecties tijdens een congres in Philadelphia de ontwikkelingen in hun vakgebied. 'Er liggen wel zevenhonderd vragen', duidt Van der Wal de omvang van de onduidelijkheid omtrent prothese-infecties. Waar zie je aan dat er sprake is van een prothese-infectie? Wat is de beste profylaxe? Wat is de beste chirurgische strategie? Wat is de beste antibiotische strategie? Hoe lang is de antibioticabehandeling nodig? Het is maar een greep uit de hoofdonderwerpen, waar weer een grote aantallen subvragen onder vallen.'

Zeldzaam

Het gebrek aan bewijs heeft te maken met de zeldzaamheid van de aandoening: 2 tot 3% van de patiënten met een kunstgewricht krijgt kort of soms wel jaren na de operatie een infectie aan het kunstgewricht. In Nederland raken naar schatting duizend knie- en heupprothesen per jaar geïnfecteerd. Van der Wal schetst wat dit betekent voor het onderzoek: 'Duizend operaties zorgen voor twintig infecties. Daarvan is geen enkele patiënt hetzelfde: het gaat om verschillende gewrichten, om een acute of chronische verwekker, een variatie aan verwekkers, meerdere verwekkers tegelijkertijd, immuungecompromitteerde patiënten ...' Om voldoende data van patiënten voor onderzoek te krijgen, is dus samenwerking van vele ziekenhuizen, nationaal en internationaal, nodig.

Vooralsnog bestaan er forse lokale verschillen in de behandeling. Zo zal het LUMC bij een infectie die zes weken na de protheseplaatsing



H. (Henk) Scheper
2009 – 2016
Opleiding tot internist

2016 – heden
Internist-infectioloog, Leids
Universitair Medisch Centrum

2017 – 2018
Lid werkgroep Nationale richtlijn
Fractuur-gerelateerde infecties

2015 – heden
Lid Regionale werkgroep Prothese-
infecties Leiden/Den Haag



R.J.P. (Robert) van der Wal
2015 – heden
Orthopedisch Chirurg, Leids
Universitair Medisch Centrum

2009 – 2015
In opleiding tot orthopedisch
chirurg in achtereenvolgens Albert
Schweitzerziekenhuis, LUMC en
Medisch Centrum Haaglanden.

wordt geconstateerd in elk geval een revisie-operatie verrichten, maar daarbij afhankelijk van de situatie voor een 1-staps- of 2-staps-operatie kiezen. Een ander UMC kan in dit geval beslissen om het gewricht te spoelen met behoud van de prothese. En zo variëren ook de duur van de antibioticabehandeling, de middelenkeuze en het spoelmiddel.

Om in het LUMC de zorg te verbeteren, hebben de internist-infectioloog, een orthopedisch chirurg en een arts-microbioloog wekelijks een multidisciplinair overleg. 'Dat heeft de kwaliteit enorm verbeterd', aldus Scheper. 'Elke week bespreken we tien patiënten en iedere infectiepatiënt wordt minimaal een keer besproken.' Ook kijken de artsen in elkaars praktijk mee. Zo zal Scheper niet meer zo snel vanuit zijn professie zeggen dat elke geïnfecteerde prothese eruit moet worden gehaald om de infectie te bestrijden. Hij heeft bij Van der Wal in de OK gezien dat dit verre van eenvoudig is. Andersom heeft Van der Wal van Scheper geleerd dat antibiotica verschillen in wijze van inname.

In de regio's Leiden en Den Haag gebruiken ziekenhuizen een regionaal protocol, ondersteund met een website en een register waarin patiëntengegevens en uitkomsten worden vastgelegd. Dat maakt terugkoppeling over het handelen mogelijk en biedt zo nodig grond om de werkwijze aan te passen. Dergelijke samenwerkingsverbanden zijn er in steeds meer regio's en op landelijk niveau opereert een werkgroep orthopedische infecties.

Prothese-infectie

De incidentie van gewrichtsprothese-infecties zal de komende jaren toenemen vanwege de veroudering. Het aantal protheseplaatsingen neemt toe en daaraan gekoppeld ook het aantal revisies van protheses. Een prothese-infectie ontstaat door bacteriën die zich met een biofilm hechten aan het kunstmateriaal. De bekendste bacteriën zijn *Staphylococcus Aureus*, coagulase-negatieve stafylokokken (CNS), *Pseudomonas aeruginosa* en *Cutibacterium acnes*. De bacteriën produceren een matrix van eiwitten, polysachariden en aminozuren waarin ze zich kunnen profileren en zich beschermen tegen het immuunsysteem en antibiotica. Ze geven daarbij toxinen af die de hechting tussen de prothese en het bot of tussen botcement en bot kunnen aantasten. Prothesedelen kunnen loslaten en door microbeweging voor pijn zorgen.

Afhankelijk van de pathogeniteit van de bacterie en de giftigheid van diens toxine, ontstaat in de eerste twee weken na de protheseplaatsing een acute infectie of maanden tot zelfs drie jaar na de implantatie een chronische infectie.

De wijze waarop een infectie ontstaat en blijft voortbestaan, brengt de nodige problemen met de diagnostiek met zich mee. Acute infecties zijn redelijk eenvoudig vast te stellen omdat er pus uit het gewricht kan komen, het gewricht rood en pijnlijk is, de patiënt koorts heeft en de ontstekingsparameters zijn toegenomen. Scheper: 'Als er veel leukocyten in de gewrichtsvloeistof zitten en twee van de zes kweken hetzelfde micro-organisme bevatten of één kweek een heel virulente stam, is de infectie aangetoond.' Een chronische infectie kan daarentegen vrij onopgemerkt blijven, zegt hij. 'De patiënt heeft meestal geen koorts en de ontstekingswaarden in het bloed zijn niet verhoogd. Bovendien zijn de bacteriën niet altijd in het gewrichtsvocht aan te tonen omdat ze soms alleen in de biofilm zitten.'

Invalidierend

De behandeling van een prothese-infectie is zeer ingrijpend. Bij acute infecties is het streven om de prothese te behouden. Omdat de biofilm nog niet rijp is, is het nog goed mogelijk om deze met goed poetsen van de prothese te verwijderen. Scheper: 'Soms lukt dat niet. De grote protheses van oncologische patiënten poets je niet zomaar schoon. Dan halen we in een tweede operatie de prothese eruit en plaatsen in een derde operatie een nieuwe prothese.' Een dergelijke aanpak is bij chronische infecties altijd aan de orde, zegt Van der Wal: 'Dan móét de prothese eruit om de bacterie weg te krijgen. We maken de omgeving van het gewricht schoon en plaatsen in dezelfde operatie een nieuwe prothese.' Zo'n one-stage revisie lukt echter niet altijd. 'Als het om een moeilijke bacterie gaat, of de weke delen het niet toelaten, doen we een two-stage revisie en plaatsen de nieuwe prothese in een tweede operatie.' In de tussenperiode leeft de patiënt zonder heup of knie. 'Dat kan soms twee maanden zijn en maakt de aandoening enorm invaliderend.'

Aansluitend op de operatie krijgt de patiënt een antibioticakuur van zes tot twaalf weken. Deze antibioticakuur verloopt niet altijd effectief, geeft Scheper aan. 'In de biofilm verkeren sommige bacteriën

Om voldoende data van patiënten voor onderzoek te krijgen, is samenwerking van vele ziekenhuizen, nationaal en internationaal, nodig



Wond Zorg App

De Wond Zorg App verbetert de patiëntenzorg en levert data die bruikbaar zijn voor wetenschappelijk onderzoek. Met een goede controle van de wond na plaatsing van een gewrichtsprothese kunnen postoperatieve infecties in een vroeg stadium worden opgespoord en ernstige complicaties worden voorkomen. Omdat patiënten vaak al snel na de operatie naar huis gaan, raakt het zicht op de wond buiten beeld van de arts. Met de Wond Zorg App kan de patiënt zelf de wond in de gaten houden en zo nodig hulp inroepen. Patiënten vullen vanaf de operatie gedurende 30 dagen een aantal eenvoudige vragen in over de operatiewond en maken een foto van de wond. De antwoorden worden met een algoritme omgerekend in een score. Bij een te hoge score krijgen patiënten het advies om binnen 24 uur hun behandelend arts te waarschuwen.

In een pilot hebben de patiënten de app op gebruiksvriendelijkheid en nut beoordeeld. Patiënten waren erg tevreden over de app. Met een subsidie uit het Innovatiefonds Zorgverzekeraars wordt het komende jaar het nut van de app in een multicenterstudie verder onderzocht. De gegevens uit de app zijn ook bruikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. Een van de onderzoeksvragen is vanaf welk moment wondlekkage op een infectie wijst. Met de antwoorden over de duur van de wondlekkage en het optreden van een prothese-infectie kan dit verband getoetst worden.

in een slaapstand. Deze persisters overleven de antibiotica altijd, omdat antibiotica alleen op delende cellen werken. Het lukt ons wel om het weefsel rondom de prothese te behandelen, maar als we de antibiotica stoppen, zien we de infectie terugkomen.' Daarom is het zo belangrijk om de biofilm zo goed mogelijk van de prothese te verwijderen. Als het echt niet meer lukt om de infectie te genezen, krijgen patiënten langdurig, soms levenslang, een suppressieve behandeling.

Heilige graal

In alle fases van de behandeling valt nog veel winst te behalen, aldus Van der Wal. Zo kijken Engelse onderzoekers in een klinische trial of het resultaat van een one-stage of two-stage aanpak gelijk is. De studie loopt over twee jaar af. 'Wij verwachten eenzelfde succes. En dat gaat een enorm verschil maken. Niet alleen vanwege de kosten,

maar vooral in de kwaliteit van leven. Mensen hoeven dan niet wekenlang in een rolstoel te zitten.'

In het LUMC experimenteren onderzoekers met antimicrobiële peptiden die persisterende bacteriën in de biofilm eradiceren. *In vitro* zijn al mooie resultaten gevonden. Scheper: 'Wij sluiten aan bij onderzoek van collega's waarbij wij een model willen ontwikkelen waarbij de *in vitro*-biofilm zo veel mogelijk overeenkomt met de biofilm van een geïnfecteerde prothese. We kunnen hiermee meer stoffen testen die uiteindelijk gebruikt kunnen worden in de kliniek.' Van der Wal 'Als je echt iets kunt verzinnen om de infectie weg te halen, ben je spekkoper.' Maar deze heilige graal is nog ver weg. Vooralsnog zou hij ook tevreden zijn met een spray die de biofilm zichtbaar maakt. 'Als we precies zien waar we moeten poetsen, zou het behandelingsucces al enorm toenemen.' ■

Ad

Ad