

De achillespees van ontsteking

De achillespees van ontsteking

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Reumatologie, in het bijzonder
immuun-gemedieerde ontstekingsziekten
aan de Faculteit der Geneeskunde
van de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 15 februari 2013

door

D.L.P Baeten

 VOSSIUSPERS UVA

Dit is oratie 465, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto auteur: Jeroen Oerlemans

© Universiteit van Amsterdam, 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, 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.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de Rector Magnificus van de Universiteit van Amsterdam,
Mijnheer de Decaan van de Faculteit der Geneeskunde,
Leden van het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en van
de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum,
Hoogleraren van het AMC en de zusterfaculteiten,
Gewaardeerde collega's,
Geachte toehoorders,
Vrienden en familie,*

Vladimir Michailowitsch Bechterew

Vladimir Michailowitsch werd op 20 januari 1857 geboren in Sorali, een klein dorpje tussen de Wolga en het Oeral-gebergte. Na een moeilijke jeugd met ondermeer het verlies van zijn vader op jonge leeftijd, studeerde hij medicijnen in Sint-Petersburg. Hij specialiseerde zich verder in neurologie, neurofysiologie en psychiatrie, onder meer in Parijs bij Jean-Martin Charcot, bij de medici onder ons gekend van de Charcot-gewrichten. Terug in Sint-Petersburg, ontwikkelde hij een theorie over geconditioneerde reflexen, dit onafhankelijk van zijn tijds- en landsgenoot Iwan Pawlow. Hij beschreef tevens als eerste dat het geheugen deels wordt bepaald door de hippocampus, een deel van onze hersenen. Hij overleed op 24 december 1927. Vrij onverwachts, valt te noteren, want op 70 jarige leeftijd was hij nog volop aan het werk als onderzoeker en als clinicus, waarbij hij zelfs twee dagen voor zijn overlijden nog de diagnose 'paranoia' gesteld had bij een van zijn patiënten. Kwade tongen beweren dat zijn overlijden onverwacht maar niet onvoorspelbaar was, wat wordt bevestigd door het feit dat de twee dagen eerder gediagnosticeerde paranoia patiënt, een zekere Joseph Stalin, nadien ook de naam van onze neuropsychiater uit alle tekstboeken liet schrappen. Het is echter niet zijn dramatisch einde die onze neuro-psychiater beroemd heeft gemaakt; hij is slechts een van de geschatte 9 tot 20 miljoen mensen dat tijdens het bewind van Stalin een onnatuurlijke dood stierf, exclusief de 23 miljoen Russische doden tijdens de tweede wereldoorlog. Zijn naam is echter voor eeuwig gekoppeld aan de beschrijving in 1893 van een ziektebeeld gekenmerkt door ontsteking van Achillespezen en verstijving en verbening van de rug, wat sindsdien de ziekte van Bechterew heet.

Vladimir Michailowitsch Bechterew vertelt ons hier twee interessante verhalen. Ten eerste krijgt een medisch wetenschapper niet steeds de roem die hem of haar toekomt. Het werk van Bechterew over geconditioneerde reflexen was wellicht belangrijker en diepgaander dan dat van Pawlow. Niet Bechterew maar Pawlow werd echter opgemerkt en geciteerd door een toonaangevende Amerikaanse medische tekstboekschrijver. Daarom noemt niemand zijn hond 'Bechterew'. Anderzijds moet hij daar misschien ook niet te rouwig om zijn: de ziekte die nu zijn naam draagt werd niet door hem als eerste beschreven maar wel door de Fransman Pierre Marie en de Duitser Ernst von Strümpell. Ironie of gerechtigheid, ik laat het aan u over.

Psychische stigmata

De tweede belangrijke les is dat wij veel te leren hebben van neuropsychiaters. Te vaak hebben wij als 'somatische' artsen de neiging om onbegrepen ziektebeelden weg te zetten als psychosomatisch, psychisch of zelfs ronduit psychiatrisch. Ik citeer een artikel uit het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde van zaterdag 2 april 1938 over maagzweren in relatie tot psychische factoren: 'Ondervraging naar een rechtstreeksch verband tusschen het begin van de zweerklachten en zorg barenden omstandigheden toonde deze aan bij 84%.' De psychische aanleg voor maagzweren is, ik citeer opnieuw: 'meestal reeds aan het uiterlijk kenbaar, en in hoofdzaak gekenmerkt door voortvarendheid, werkdrang, krampachtigheid in het affect-leven, dat weinig tot het oppervlak van het bewustzijn komt; sterke gehechtheid aan levensgewoonten en een op verschillende wijze merkbare achtergrond van angst.'

Dertig jaar later, in 1967, wordt in the *Journal of Chronic Diseases* nog steeds met overtuiging gesteld dat: '... certain patterns of relationships were more common in ulcer-families. Thus the mothers of ulcer patients tended to have psychogenic symptoms, and to be striving, obsessional, and dominant in the home; fathers tended to be steady, unassertive, and passive. ... The description of these families emphasizes the conflict in duodenal ulcer patients between dependence engendered by a powerful mother and demands of adult roles.'

De ontdekking van *Helicobacter Pylori* als bacteriële oorzaak van maagzweren in 1982 door de Australiërs Robin Warren en Barry Marshall, samen Nobelprijs laureaten in 2005, heeft niet enkel ons begrip en daardoor ook de behandeling van maagzweren drastisch veranderd, maar heeft ook heel veel angstige ulcus-lijdens en hun ambitieuze moeders van psychiatrische stigmata behoed. De tweede les van Bechterew, Warren, Marshall en vele anderen her-

innert ons aan het essentieel belang om onbegrepen pathologie zorgvuldig te beschrijven eerder dan gemakzuchtig op te sluiten in psychische dogma's. Reumatologie is – of misschien moet ik zeggen: was – per uitstek een vak waar je naar de patiënt luistert en kijkt, net als Bechterew. Ook wij lijken echter geneigd om onze klinische vaardigheden uit te wisselen voor het technologisch geweld van scanners en moleculaire analyses. Ik vraag mij dan soms ook af of de exponentiële toename van het aantal patiënten met onbegrepen pijnsyndromen zoals fibromyalgie best past bij toenemende psychische decompensatie van onze maatschappij, bij een onvermoede microbiële epidemie, bij het gemak waarmee we zonder nadenken een MRI kunnen aanvragen, of bij ons chronisch gebrek aan tijd om een patiënt gedegen te onderzoeken?

Het fenotype

De zorgvuldige beschrijving van klachten en symptomen van een ziekte noemen we in ons vakjargon een fenotype. Het fenotype van de ziekte van Bechterew bestaat uit de eerder genoemde ontsteking van Achillespezen en uit verstijving en verbening van de rug. Maar ook uit ontsteking van grote gewrichten, ontsteking van een oog, de schilferende huidziekte psoriasis, of nog een inflammatoire darmziekte. Dat ontstekingsziekten zich op verschillende manieren kunnen manifesteren is op zich eerder regel dan uitzondering, vandaar ook het eerder aangehaald belang van een zorgvuldige klinische beschrijving. Het is echter wel vrij uniek dat die klinische manifestaties zodanig kunnen verschillen van de ene patiënt tot de andere dat het verschillende ziekten lijken en ook verschillende namen krijgen. Zo spreken reumatologen van een ziekte van Bechterew als voornamelijk de rug is aangetast, van een artritis psoriatica als de gewrichtsontsteking gepaard gaat met huid psoriasis, of van een reactieve artritis als het beeld wordt voorafgegaan door bloederige diarree, terwijl we toch naar een en dezelfde ziekte kijken. Pure semantiek, denkt u nu geamuseerd. Ja en nee. Ja semantiek, maar wel semantiek met grote gevolgen als het in de praktijk een majeur obstakel wordt voor innovatie in onderzoek en zorg. Bijvoorbeeld als bijzonder effectieve maar helaas dure medicijnen wel vergoed worden in een patiënt met 'Bechterew' maar niet in zijn of haar broer met 'reactieve artritis', terwijl beide in feite dezelfde ziekte hebben. In deze tijd waar de economische groei bijna uitsluitend voorkomt uit een exponentiële toename van het aantal controlerende bureaucraten en bureaucratische controleurs, wordt semantiek dus ook voor de simpele reumatoloog helaas een essentieel onderdeel van richtlijnen, registraties en zorg.

Het genotype

Anderzijds is semantiek hier niet de essentie. De essentie is dat onze klinische blik, het herkennen van een fenotype, helaas niet het hele verhaal vertelt, zeker in een tijd waar we ontstekingsziekten vroeger en vroeger willen diagnostiseren, liefst kort na het ontstaan van klachten en hopelijk in de nabije toekomst zelfs voor dat de ziekte klinische tot uiting komt, dus voor dat er überhaupt een fenotype is. Daarom hebben we onze aandacht over de laatste 10 jaar massaal gericht op de erfelijke achtergrond van de ziektes, het genotype. Laat u mij toe om ook hier de ziekte van Bechterew te gebruiken om te illustreren wat genotypering ons geleerd heeft en vooral wat het ons niet geleerd heeft. De ziekte van Bechterew kent een bijzonder sterke associatie met de aanwezigheid van het gen HLA-B27: 80 tot 90% van de Bechterew patiënten zijn HLA-B27 positief. U moet echter ook weten dat 8% van de West-Europese bevolking dit gen heeft en dat er daarvan slechts 1 op 20 de ziekte ontwikkeld. Natuurlijk is het een open deur dat erfelijkheid belangrijk maar niet voldoende is om een ziekte te ontwikkelen. Maar deze observatie wordt in mijn ogen wel intrigerend als u volgende feiten meeweegt:

1. De ontdekking van deze uitermate sterke associatie dateert, zoals veel goede dingen, uit het begin van de jaren zeventig van de vorige eeuw. Ondanks 40 jarig uitvoerig onderzoek begrijpen we echter nog steeds niet wat de rol van deze molecule is in het ziekteproces.
2. De kleine minderheid van de Bechterew patiënten die deze factor niet hebben, zijn klinisch en biologisch nauwelijks te onderscheiden van HLA-B27 positieve patiënten. Hoe belangrijk dit gen ook moge zijn, het kan dus blijikbaar ook zonder.
3. We kunnen uitrekenen dat HLA-B27 ongeveer 25% verklaart van het erfelijk risico op de ziekte. Dankzij nieuwe technologie hebben we nu een toenemende lijst aan andere erfelijke risico-factoren. Helaas, hoe dieper we gaan graven, hoe kleiner de relatieve bijdrage wordt van nieuwe erfelijke risico-factoren. Als we ze dan allemaal bij elkaar gaan optellen, dan nog komen we uit op een teleurstellend 40-50 % van het totaal genetisch risico. De echte vraag is dus wat er achter onze enorme blinde vlek van 50% schuilt.
4. Naast ontsteking, wordt de ziekte van Bechterew ook gekenmerkt door toegenomen aanmaak van nieuw bot waardoor rug en gewrichten gaan vastgroeien. Merkwaardig genoeg heeft geen enkel van de tot nog toe ontdekte erfelijke factoren iets te maken met botaanmaak.

Ik moet de genetica-fans dus helaas teleurstellen: het decoderen van het menselijk genoom, binnenkort voor ieder van ons beschikbaar voor een paar honderd dollar, is een uitzonderlijke prestatie maar de vertaalslag van erfelijke architectuur naar ziekte is echter nog een ander paar mouwen, zeker wat betreft immuun-gemedieerde ontstekingsziekten.

Het immunotype

Noch het fenotype noch het genotype vertelt ons het volledig verhaal. Over de laatste jaren hebben we daar een nieuwe dimensie aan toegevoegd: het immunotype. Het immunotype is het geheel van de cellulaire en functionele kenmerken van het immuunsysteem in een individu. Noem het de persoonlijk instellingen van je immunologische smart Phone. Dit is het best te illustreren aan de hand van extreme maar gelukkig heel zeldzame ziektebeelden.

IPEX is een syndroom gekenmerkt door een enkel genetisch defect in het gen FOXP3. Dit gen is essentieel voor het aandrijven van regulerende witte bloedcellen, de zogenaamde regulatory T cells. Als dit gen beschadigd is, kan u geen regulatoire T cellen vormen. Dit leidt tot ongecontroleerde activiteit en proliferatie van heel veel afweercellen, die een enorme ontsteking veroorzaken en daardoor aantasting van verschillende organen zoals pancreas, schildklier en darm. Deze dodelijke ontstekingsziekte uit zich dan ook op heel vroege leeftijd door diabetes, hypothyroidie en onbehandelbare diarree. Het genotype is FOXP3 deficiëntie, het immunotype is afwezigheid van regulatoire T cellen en ongecontroleerde activatie van lymfocyten, het fenotype is een poly-endocrinopathie en diarree.

Dit voorbeeld is vrij simpel omdat er een eenduidige relatie is tussen gen defect, immunologische afwijking en ziektebeeld. Bij de meeste ontstekingsziekten is dat niet het geval en hebben we maar een heel beperkte kennis van het immunotype. En toch zien we bepaalde patronen ontstaan. De ziekte van Bechterew en reumatoïde artritis, de best bekende en meest voorkomende vormen van ontstekingsreuma, geven beide ontsteking van gewrichten – het fenotype – maar hebben een heel ander immunotype. Zo is de aanwezigheid van antistoffen tegen lichaamseigen eiwitten een kenmerk van reumatoïde artritis maar niet van Bechterew. Andere ontstekingsziekten zoals type I diabetes of multiple sclerose hebben dan wel weer dergelijke antistoffen en, merkwaardig genoeg, delen ook een aantal erfelijke risico-factoren met reumatoïde artritis, wat aangeeft dat deze ziektes een deels overlappend immunotype hebben. Anderzijds vertoont de ziekte van Bechterew immunologische afwijkingen die we ook kunnen terugvinden bij huidpsoriasis en bij de ziekte van Crohn, een ern-

stige vorm van darmontsteking. Het stap voor stap ontrafelen van het immunotype laat ons dus in toenemende mate toe om immuun-gemedieerde ontstekingsziekten anders te gaan classificeren en benaderen, niet primair op basis van symptomen maar op basis van de onderliggende immunologische afwijkingen.

Dit is niet enkel academische gepuzzel maar heeft op de dag van vandaag al directe klinische relevantie. Prof Veys, hier aanwezig, besloot midden de jaren negentig om als eerste in de wereld patiënten met Bechterew te gaan behandelen met een medicijn dat het krachtig ontstekingseiwit TNF blokkeert. Zijn reden daartoe was het deels overlappend immunotype van de ziekte van Bechterew en de ziekte van Crohn, wat toen reeds met TNF blokkers werd behandeld. Het effect van de behandeling in Bechterew bleek ongelooflijk spectaculair en heeft het leven van honderd duizenden patiënten wereldwijd grondig veranderd. De beste wetenschappelijke bewijsvoering hiervoor is de klacht van de echtgenote van een van onze eerste patiënten uit de Gentse studie: voor de behandeling zat hij hele dagen chagrijnig op de bank met rugpijn en stijfheid, na de behandeling was de man zodanig verbeterd dat hij elke avond weer naar de kroeg kon gaan.

Kennis van het immunotype helpt ons ook in de omgekeerde richting: het immunotype van Bechterew is fundamenteel verschillend van het immunotype van reumatoïde artritis, met name wat betreft de bijdrage van lymfocyten, een belangrijke subset van witte bloedcellen. Behandelingen gericht tegen deze lymfocyten zijn effectief in reumatoïde artritis. Onze kennis van het immunotype liet ons toe te voorspellen dat deze behandelingen wellicht niet effectief gingen zijn voor Bechterew, wat later ook het geval is gebleken. Kennis van het immunotype laat ons dus in toenemende mate toe op een rationele wijze keuzes te maken in behandeling. Dat we hier nog maar onze eerste wankel stappen zetten en nog heel veel moeten leren, blijkt uit onze recente ervaringen met een nieuw geneesmiddel, anti-interleukin-17, welke een ander belangrijk ontstekingseiwit blokkeert. We hebben heel wat immunologische aanwijzingen dat dit eiwit, interleukin-17, wel eens een belangrijke rol zou kunnen spelen in de deels overlappende ziekten psoriasis, Bechterew en Crohn. De gegevens uit de eerste studies leren ons dat het medicijn spectaculaire resultaten geeft in psoriasis en Bechterew, wellicht nog beter dan de eerder genoemde TNF blokkers, maar helemaal geen effect heeft in de ziekte van Crohn. Dit geeft aan dat onze kennis van de gelijkenissen en verschillen in het immunotype van deze drie ziektebeelden nog in zijn kinderschoenen staat. Dit geeft ook aan dat, hoe spannend en leerzaam het ook is om immunologische experimenten te doen in een laboratorium of muizenhuis, de meeste en belangrijkste kennis voortkomt uit innovatieve proof-of-concept studies in patiënten. Het zal u dan ook niet

verwonderen dat ik naar het AMC ben gelokt door een diepgewortelde cultuur van innovatieve klinische studies zoals ondermeer verricht door mijn voorganger Prof Tak, alsook door de aanwezigheid van bijzonder bekwame en gewaardeerde collega's IBD specialisten en dermatologen, ondermeer Professoren Spits, D'Haens, van den Brink en de Rie.

Complexe systemen

De vraag blijft open hoe een genotype zich via een immunotype vertaalt in een fenotype in complexe ziektebeelden. Ik wil hier vandaag voorstellen dat een deel van het antwoord ligt in het feit dat het immunotype deel uitmaakt van wij 'complexe systemen' noemen. Complexe systemen zijn systemen die gekenmerkt worden door een ongelooflijk aantal intense maar vaak niet gestructureerde interacties door een even ongelooflijk aantal onderdelen van het systeem. Complexe systemen zijn dus niet hiërarchisch of rationeel georganiseerd met een heldere oorzaak tot effect relatie. Integendeel, complexe systemen zijn in netwerken georganiseerd waarbij iedereen kris-kras door elkaar met iedereen interageert. Denkt u maar aan social media, aan een zwerm vliegende spreeuwen, het menselijk brein, een groep puberende hangjongeren, of het verkeer in de Randstad.

Complexe systemen vertonen een aantal merkwaardige kenmerken in hun gedrag. Een eerste kenmerk is dat complexe systemen als geheel vrij robust zijn. Ze zijn weinig afhankelijk van de individuele spelers. Als een speler uitvalt, zijn er nog altijd honderd andere interacties die overnemen en het systeem functioneel houden. Het globaal functioneren van het systeem wordt dus veel meer door de multiple interacties bepaald dan door de individuele spelers. Een tweede kenmerk dat hieruit voortvloeit, is dat complexe systemen ook moeilijk top-down door een gerichte interventie te beïnvloeden zijn. Wat je ook doet, ze lijken hun eigen leven te leiden waarop je als individuele speler weinig grip hebt. Het derde kenmerk is dat, ondanks de complexiteit en schijnbare anarchie, niet alle spelers even belangrijk zijn in het systeem. Elk complex systeem heeft een aantal knooppunten, dat onevenredig belangrijk zijn voor het totaal functioneren omdat ze in het centrum staan van een onevenredig aantal interacties. Als daar iets mis gaat, dan stopt het volledig systeem. Het identificeren van deze knooppunten is dus van essentieel belang als je een complex systeem wilt begrijpen en beïnvloeden. Let wel: het zijn knooppunten, niet de top van een hiërarchische cascade. Zij zijn niet de oorzaak maar eerder de katalysator van veranderingen van gedrag van het systeem.

Wat is dan wel de oorzaak van veranderingen in een complex systeem? Uit medeleven voor velen van jullie, zal ik hier niet ingaan op de wiskundige onderbouwing maar de essentie is dat er in een complex systeem geen lineair verband is tussen oorzaak en gevolg: het lineair opdrijven van de oorzaak lijkt een hele tijd helemaal geen gevolg te hebben, tot er plots een dramatische verandering van het systeem plaats vindt. Laat mij toe om dit uit te leggen aan de hand van een concreet voorbeeld: het verkeer in de Randstad. Met elke auto die 's ochtends de weg op gaat, neemt de dichtheid van het verkeer evenredig toe. Dit heeft echter geen effect op de gemiddelde snelheid op de weg. Iedereen blijft netjes 100 km/uur rijden. Op bepaald moment echter wordt de dichtheid te groot, wordt het systeem instabiel, komt er nog een auto bij en ontstaat er plots file. Op enkele ogenblikken valt de snelheid van 100 km/uur naar 0. Dit wordt een fase-transitie genoemd. Dit is geen geleidelijk overgang van de ene toestand naar de andere, lineair gecorreleerd met in dit geval dichtheid van het verkeer. Nee, integendeel: er gebeurt eerst blijkbaar niets – behalve dat het systeem geleidelijk aan instabiel wordt – en dan loopt het plots volledig fout. Het exact moment van de fase-transitie is enorm moeilijk te voorspellen, omdat het behouden of niet van de instabiele toestand niet enkel afhangt van in dit geval de verkeersdichtheid, maar ook van kleine toevallige gebeurtenissen die in andere omstandigheden totaal geen impact hebben maar hier voldoende zijn om het hele systeem te doen kantelen: een regenbui, de zon die opkomt, een verstrooide bestuurder die zijn mobieltje opneemt. De toename van de verkeersdichtheid maakt het systeem dus instabiel maar het zijn vaak andere toevallige en op zich niet zo relevant fluctuaties van het systeem die uiteindelijk de oorzaak zijn van plotse veranderingen. Merkwaardig hierbij is dat fase transitie in de ene richting en terug in de andere richting vaak niet op hetzelfde kantelpunt gebeuren. Eenmaal dat er file is (wat weer een stabiel systeem is), moet de verkeersdichtheid weer dramatisch naar beneden voordat je weer kan gaan rijden en de snelheid terug 100 km/uur wordt. Dit zijn dus drie sleutelkenmerken van veranderingen in complexe systemen: het systeem wordt geleidelijk instabiel, als het systeem instabiel is kan een kleine en toevallige fluctuatie leiden tot een fase-transitie, en de fase-transitie naar de andere richting gebeurt niet op hetzelfde kantelpunt.

Dit soort fenomenen observeren we elke dag. Niet enkel in het verkeer maar ook als water verandert in ijs, of als een opstand in Tunis aanleiding geeft tot de Arabische lente. Idem dito voor de huidige Europese crisis: niemand kan wellicht voorspellen of de Eurozone dit jaar onherroepelijk uit elkaar spat in een veelheid aan economische, sociale en persoonlijke drama's of, integendeel, een stabiele doorstart kan maken naar meer welvaart. Dit is niet te wijten aan de onkunde van economen en geopolitieke deskundigen, maar wel aan de in-

trinsieke eigenschappen van een complex systeem. Iedereen weet dat het systeem actueel in een instabiele toestand verkeerd maar het is zelfs voor politieke leiders onmogelijk om alle kleine fluctuaties te controleren die het systeem net over de rand kunnen duwen: het omvallen van een megalomane Utrechtse bank, ruzie over een aantal rosten in de Chinese Zee of het overlijden van een populistische olie-president uit Zuid-Amerika. De essentie ligt niet in die toevallige fluctuaties, maar wel in het feit dat complexe systemen instabiel kunnen worden.

Ontstekingsziekten als complexe systemen

Wat gebeurt er als we dit concept toepassen op onze immunologische ziektebeelden? Het eerder aangehaald voorbeeld van IPEX gedraagt zich duidelijk niet als een complexe ziekte. Er is bijna een een-op-een, lineaire relatie tussen genotype, immunotype en fenotype. Er bestaan een hele reeks van dergelijke immunologische ziekten die worden veroorzaakt door een enkel gen defect. Zo zijn er de beelden waarbij een gen defect aanleiding geeft tot het volledig ontbreken van een specifieke witte bloedcel populatie waardoor het afweersysteem verzwakt is en de patiënt recidiverende infecties krijgt. Recent zijn we in een Europees samenwerkingsverband gestart met het systematisch bekijken van alle witte bloedcel populaties in gezonde mensen. Tot onze verbazing vinden we met enige regelmaat ook gezonde mensen, mensen die dus niet abnormaal gevoelig zijn voor infecties met bacteriën of virussen, bij wie ook een witte bloedcel populatie volledig ontbreekt. Wat het onderliggende defect is, weten we niet, maar de les is hier dat het immunotype aanwezig is zonder het fenotype. Blijkbaar ontbreekt een van de cruciale spelers in het systeem, maar wordt het systeem daardoor niet instabiel en kantelt het niet van gezondheid naar ziekte.

Zo ook bij de ziekte van Bechterew: wellicht weten we nog steeds niet hoe HLA-B27 de ziekte veroorzaakt, omdat HLA-B27 niet 'de oorzaak' is van de ziekte. HLA-B27 bepaalt mede de multiple functionele interacties tussen duizenden cellen en eiwitten, zoals de weginfrastructuur mede de interacties tussen duizenden auto's bepaalt. HLA-B27 maakt je niet ziek, maar het is een van de factoren die kan bijdragen tot het instabiel maken van je immunotype, zoals een slecht aangelegd wegnnet kan bijdragen tot het ontstaan van files. En als je immunotype instabiel is, dan kan een infectie, een trauma, of om het even welke andere kleine schommeling voldoende zijn om ziek te worden, net zoals een hagelbui of een lekke band file kan veroorzaken als de verkeersdichtheid te hoog wordt. Er is dus geen een-op-een relatie tussen HLA-B27 en Be-

chterew, zoals er geen een-op-een relatie is tussen het wegnen en files. De relatie ontstaat pas als het systeem instabiel wordt.

Ik wil dus voorstellen om de immuun-gemedieerde ontstekingsziekten niet te benaderen in termen van ziek of gezond, responder of non-responder op een bepaalde behandeling, genezen of niet. Als we dat doen, riskeren we de essentie niet te vatten en veel tijd en energie nutteloos te verspelen. Stel u voor dat we een uitgebreide analyse doen van het eerder genoemd verkeersinfarct en tot de conclusie komen dat die veroorzaakt is doordat een bestuurder even in zijn binnenzak moest duiken om zijn zonnebril uit te halen en daarbij even op zijn rem is gaan staan. Denkt u dat het dan zinvol is om honderden in vitro proeven met zonnebrillen te gaan doen? Of om vanaf heden zonnebrillen te verbieden voor autobestuurders? Wellicht niet, maar dit is toch nog steeds wat we elke dag doen als we ontstekingsziekten bestuderen. We proberen de fase transitie te bestuderen en denken dat we 1 of enkele factoren kunnen bepalen die de fase transitie uitlokken. De essentie ligt echter niet in de toevallige schommelingen die de fase transitie veroorzaakt, zelfs niet in de fase transitie op zich, maar wel in het feit dat het systeem instabiel wordt. De echte uitdaging die voor ons ligt is dus niet het incident, in dit geval ontsteking, maar het meten en begrijpen van het immunotype zodat we kunnen voorkomen dat het instabiel wordt.

Zorg en complexiteit

Complexiteit is niet enkel een kenmerk van de biologie van ontstekingsziekten maar ook in toenemende mate van hun klinische zorg. De diagnose wordt vroeger en vroeger gesteld, wat niet enkel kennis van de klinische beelden vereist maar ook kennis van hun immunologische oorzaak, het immunotype. Dit vereist eveneens adequate verwijzingsstrategieën vanuit de eerste en tweede lijn. Het herkennen en aanpakken van verschillende orgaanmanifestaties en comorbiditeit vergt intense interacties met collega specialisten. Zoals steeds brengt toenemende complexiteit ook gevaren met zich mee: patiënten die tussen de mazen van het net vallen, medische fouten door slechte communicatie tussen de verschillende spelers in het zorgpad, of nog patiënten die het systeem misbruiken voor third, fourth en fifth opinions. Dit gaan we met z'n allen niet oplossen met het klassiek antwoord van de beleidsmakers: toenemende regel-druk, registratie, administratie en centralisatie. Dit gaan we ook niet oplossen door de universitaire specialisten-opleiding, wat gericht is op het ontdekken en herkennen van complexe patronen te midden van een enorme veelheid aan klachten en symptomen, in te korten tot een drie-jarige vakschool opleiding

gewrichtsmechanica. De toenemende complexiteit van de zorg kan enkel aangepakt worden door toenemende specialisatie, laagdrempelige en directe interactie tussen specialisten en, nog veel belangrijker, een centrale rol van de patiënt in het zorgproces, zodat hij het knooppunt kan worden van zijn eigen complex zorgprogramma. In de vroege jaren tachtig schreef een rapport van het Pentagon dat de snel toenemende complexiteit van ICT ging resulteren in het bundelen van alle computers in een beperkt aantal mega-super computers bedient door mega-super experts. Exact het tegenovergestelde is gebeurd: ieder van ons heeft zijn eigen kleine smartphone die geconnecteerd is aan een wereldwijd netwerk van gedetailleerde informatie en specialistische diensten. Ik pleit er dus hartstochtelijk voor om de zorg voor immuun-gemedieerde ontstekingsziekten te organiseren vanuit de patiënt die zich autonoom en verantwoordelijk kan bewegen in dergelijk netwerk van specialistische zorgverleners. Of onze huidige financierings-systematiek daaraan zal bijdrage, durf ik in twijfel te trekken.

Zorg en kost

Dat brengt mij bij de tweede grote uitdaging na complexiteit: kost. We hebben met z'n allen in Nederland 90 miljard Euro aan zorg besteed in 2012. Met een kostprijs van ongeveer 12 000 Euro per patiënt per jaar dragen medicijnen zoals TNF blokkers hier substantieel aan bij. Ik zal mij hier beperken tot twee opmerkingen. Ten eerste maak ik mij ongerust. Ongerst omdat ik als arts medisch, ethisch en juridisch een zorgplicht heb. Die zegt dat ik als arts elke patiënt zo goed als mogelijk moet behandelen. Die zegt niets over het maatschappelijk belang en waarde van deze behandeling, of het draagvlak hiervoor, laat staan de macro-economische haalbaarheid. De beleidsmakers in dit land durven en kunnen om politieke redenen de maatschappelijke discussie echter niet aan en daarom wordt indirect via de zorgverzekeraars de discussie op ons bordje geschoven. Het lijkt mij essentieel dat wij als arts een scherpe lijn blijven trekken tussen enerzijds onze medische en ethische beslissing, die enkel kan gedreven worden door het belang van de patiënt, en anderzijds een brede maatschappelijke discussie waar we als beroepsgroep onze stem luid en duidelijk moeten laten horen maar waar de uiteindelijke beslissing ligt bij de door ons gekozen beleidsmakers.

Ik maak mij dus zorgen, maar ik voel mij tevens schuldig. Er wordt telkens weer gesproken over de snel oplopende kosten van de gezondheidszorg. Als arts hebben we het echter nagelaten om ook luid en duidelijk te laten horen wat we er voor terugkrijgen in termen van gezondheid. Daardoor beseft een

buitenstaander niet of onvoldoende welke ongelooflijke vooruitgang wij elk jaar boeken. Toen ik in 1995 afstudeerde als basisarts werd mij geleerd dat het kantelpunt – daar heb je het weer: ook hier een complex systeem – voor het gezond overleven van een premature baby rond de 1500 gram lag. Actueel ligt dat kantelpunt veel lager, getuige hiervan de hier aanwezige trotse ouders van 3 extreem premature baby's die nu alle drie zijn uitgegroeid tot prachtige gezonde kleuters. Vertellen we dit verhaal wel genoeg als er wordt gesproken over kosten? Vertellen we, als arts, genoeg aan iedereen die het maar horen wilt dat je een bijna normaal leven kan leiden als je HIV positief bent, dat actueel de gemiddelde heupprothese langer meegaat dan de gemiddelde heupprothese-patiënt, dat je ondanks je Bechterew gewoon zoals ieder normaal mens elke avond naar de kroeg kan in plaats van bij je vrouw thuis te blijven zitten.

Zorg en chroniciteit

Een groot deel van de kost heeft te maken met het chronisch karakter van de ontstekingsziekten. We kunnen deze ziektes nu goed behandelen door ontsteking te onderdrukken, maar we kunnen ze niet genezen. Chroniciteit is dus onze derde grote klinische uitdaging, maar het is tevens de achillespees van ontsteking. Mede vanuit het perspectief van complexe systemen begrijpen we nu dat na de fase transitie van gezond naar ziek, ons immunotype een nieuw stabiel evenwicht zoekt in zijn nieuwe 'zieke' toestand. We begrijpen ook dat we niet de toevallige kleine fluctuaties die fase transitie hebben uitgelokt moeten gaan behandelen. Ten slotte begrijpen we dat het onvoldoende is om het immunologisch systeem weer in zijn oude toestand terug te brengen van net voor de ziekte, omdat we weten dat deze toestand instabiel was en weer zal kantelen naar ziekte. Krachtig ontsteking onderdrukken, wat we actueel met onze dure – of misschien is een beter woord: kostbare – medicijnen heel goed kunnen, is dus niet voldoende om onze patiënten te genezen. Maar we weten nu wel welke richting we uitmoeten om deze ziekten daadwerkelijk te genezen. Ik noem er drie.

Ten eerste, het aanpakken van de echte centrale spelers die het immunotype instabiel maken eerder dan de secundaire spelers die de ontsteking veroorzaken op het moment dat het kantelpunt bereikt wordt. In de ziekte van Bechterew en psoriasis zijn er aanwijzingen dat dit misschien geen onbereikbaar doel meer is. We zien dat een enkele behandeling met nieuwe medicijnen zoals de eerder genoemde interleukin-17 blokkers of de verwante interleukin-23 blok-

kers soms vele maanden effect hebben, dit in scherpe tegenstelling tot de TNF-blokkers die met strikte regelmaat moeten worden toegediend.

Ten tweede, kunnen we in bepaalde ziekten zoals reumatoïde artritis de preklinische instabiele fase herkennen en op dat moment al gaan interveniëren, dus voordat we een fase transitie naar ziekte doormaken. Ik kijk met veel ongeduld uit naar de resultaten van deze studies, welke in Amsterdam als eerste ter wereld lopen.

Ten derde, begrijpen we beter en beter de rol van regulatoire cellen en moleculen die het immuuntype stabiliseren, alsook het falen van deze mechanismen in ontstekingsziekten. Het stimuleren van deze mechanismen kan er voor zorgen dat het immuunsysteem niet in de instabiele gevarenzone komt of blijft. En ook deze strategie is nu binnen realistisch handbereik. Het aanpakken van het chronisch karakter van ontstekingsziekten zal dus onze belangrijkste focus zijn in onderzoek en zorg. Mijn diepe overtuiging is dat innovatieve behandelingen die hierop gericht zijn onze patiënten en de maatschappij meer gaan helpen dan reactionaire kostenreducties of bureaucratische reorganisaties van de zorg.

Conclusie

Hooggeleerde collega's, geachte toehoorders,

In deze rede heb ik u meegenomen van de ontsteking van de achillespees, als prototype van een immuun-gemedieerde ontstekingsziekte, naar de achillespees van ontsteking. Hiervoor heb ik een bepaald perspectief gehanteerd, dat van het immuuntype en de complexe systemen. Of dit perspectief juist is, weet ik niet. Dat dit zeker niet het enig perspectief is om naar deze ziektenbeelden en hun complexe, chronische en dure medische zorg te kijken staat boven alle twijfel. Ook ik maak mij dus helaas weer schuldig aan over-simplificatie, mede doordat de complexiteit van leven, gezondheid en ziekte niet enkel mijn petje maar vanaf heden ook mijn baret te boven gaat. De aanspreektitel 'hooggeleerd' welke ik vandaag openbaar aanvaard, vat ik daarom dan ook niet zo zeer op als een erkenning van opgedane kennis en kunde, maar wel als een uitdaging om elke dag opnieuw verder te kijken dan de comfortabele grenzen van onze kennis en als een uitnodiging om deze kennis uit te dragen en toe te passen, zodat de patiënten van morgen nog beter behandeld mogen worden dan die van vandaag.

Dankwoord

Aan het einde van deze rede wens ik mijn oprechte dank te betuigen aan de Rector magnificus van de Universiteit van Amsterdam, het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam, en de Raad van Bestuur van het AMC, voor het vertrouwen die ze in mij stellen. Hooggeleerde Prof Gunning en Prof Levi, beste Louise en Marcel: het AMC heeft een hoog 'jong Ajax' gehalte, wat a priori geen vanzelfsprekende match was met mijn achtergrond, karakter en opvoeding. Jullie hebben echter slechts een handvol korte gesprekken nodig gehad om mij te besmetten met jullie ongelooflijke gedrevenheid en om mij thuis te laten voelen in deze ambitieuze en enthousiaste organisatie.

Prof Romijn, divisie voorzitter en hoofd van de afdeling interne, beste Hans: er is veel veranderd sinds onze eerste ontmoeting in een koloniaal hotel aan de andere kant van de wereld. Veel ... maar niet jouw eruditie, bescheidenheid en droge humor, welke ik alle drie bijzonder kan waarderen.

Elke vorm van wetenschap, maar zeker ook geneeskunde, leer je van je supervisors, opleiders en collega's, door het delen van goede en helaas soms ook minder goede ervaringen. Velen hebben daarbij hun stempel gedrukt op mijn academische loopbaan, elke op hun eigen manier, en ik ben er allen dankbaar voor.

Een heel bijzondere dank gaat hierbij uit naar Prof Veys, beste Eric: jij stond aan het begin van mijn academische loopbaan en zonder jouw onvoorwaardelijke steun, blijvende aanmoediging maar vooral ook inspirerend voorbeeld had ik hier vandaag niet gestaan. Van jou heb ik geleerd dat luisteren krachtiger en belangrijker is dan spreken. Ik hoop dat we nog vele jaren naar elkaar mogen luisteren.

Ik wil ook al mijn actuele medewerkers bedanken, stafleden, artsen, onderzoekers, verplegend en ondersteunend personeel. Academische geneeskunde is een avontuur dat wij samen aangaan. Ik sta hier vandaag dankzij jullie maar ook voor jullie.

Beste vrienden en familie, ik ben bijzonder dankbaar dat ik een beroep mag uitoefenen dat uitermate boeiend, leerzaam en wellicht ook nuttig is. Ik ben op zijn minst even dankbaar dat ik dit spannende maar ook stresserende beroep af en toe volledig achter mij kan laten dankzij jullie vriendschap en genegenheid.

Ten slotte wil ik jou bedanken, Leen. Samen met Juliette en Felix, die nog te klein zijn om deze plechtigheid bij te wonen, en nummer 3 in wording, die nog te klein is om deze plechtigheid niet bij te wonen, vormen jullie mijn zwakte en mijn sterkte tegelijk. Ik had mij geen mooiere achillespees kunnen bedenken.

Ik heb gezegd.