

afstudeerde en vrijwel direct daarna in Leiden promoveerde op een anatomisch onderwerp (in 1925). Na zijn specialisatie tot zenuwarts (bij prof. L. Bouman) ging hij met zijn vrouw in 1929 naar Java. Samen met Van Andel, die er de arbeidstherapie invoerde, werkte hij eerst in de inrichting te Magelang tot hij docent Psychiatrie en Neurologie aan de Artsenschool in Soerabaja werd. Van daaruit leidde en moderniseerde hij ook de psychiatrische inrichtingen te Malang en op Madoera. Na de kamptijd keerde hij in 1947 terug naar Nederland en werd geneesheer-directeur van het Coolsingelziekenhuis met onder meer de opdracht een afdeling Psychiatrie op te zetten. Die afdeling kwam er in 1951. Van meet af aan betrof hij hierbij enkele klinisch psychologen. Hij was nauw betrokken bij de planning en bouw van het Dijkzigt-ziekenhuis.

Van der Schaar was zelf opgeleid met het gedachtengoed van de Duitse nosoloog Kraepelin. In Indië had de zich op Simon (Gütersloh) oriënterende Van Andel met wie hij daar samenwerkte, grote invloed op hem. Later onderging hij in het doordenken van psychische problemen waar mensen aan lijden vooral de invloed van Binswanger, Jaspers en Thomas Mann. Bij de psychoanalyse bleef hij vraagtekens zetten. Hij onderstreepte daarentegen het belang van het natuurwetenschappelijke onderzoek (de biologische psychiatrie). En hij heeft heel wat gepubliceerd: vóór de Tweede Wereldoorlog in het *Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlands-Indië*, daarna onder meer in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* in de jaren 1948 tot 1965. Hypochondrie was een onderwerp waarmee hij zich vooral in zijn laatste klinische jaren bezighield. En zelfs tot kort voor zijn overlijden was hij nog bezig een artikel te schrijven over depressies bij Javanen. Zijn twee boeken *De geschiedenis van een ziekenhuis, uitgegeven ter gelegenheid van het 100-jarig bestaan van het Ziekenhuis Coolsingel* (Gemeentedrukkerij Rotterdam, 1951) en *Dynamik der Pseudologie: der psychologische Betrüger versus den grossen Täuscher Thomas Mann* (Ernst Reinhardt Verlag, Basel 1964) hebben toentertijd veel aandacht gekregen.

Van der Schaar was een vrij gesloten man. Van een aantal assistenten weet ik dat zij soms bang van hem waren, hoewel geen van hen zich ook maar iets kwetsends of krenkends kon herinneren. Integendeel: als men een schrobbering verwachtte, kwam er een glimlach.

De psychiatrie als medisch specialisme hangt ook vandaag de dag in haar ontwikkeling meer af van persoonlijke oordelen en opvattingen dan van het strikt wetenschappelijk vastgestelde. Het is mijns inziens dus terecht dat Van der Schaar naarmate hij ervarener werd, aan een kunstenaar (voor hem Thomas Mann) de voorrang gaf in zijn meningen over datgene waarmee hij zich als deskundige geconfronteerd zag: ons aller moeilijkheden waar wij op een bepaald moment niet uitkomen.

W. SENGERS

Rotterdam, maart 1993

Benoemd. Prof. dr. H. Lamberts, hoogleraar Huisartsgeneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam, is benoemd tot lid van de 'National Institute of Medicine' van de Verenigde Staten.

Overleden. Prof. dr. A. A. D. Derksen, emeritus hoogleraar gnathologie, op de leeftijd van 79 jaar (14 maart 1993), Zeist. F. G. W. M. Drabbe, arts, op de leeftijd van 84 jaar (8 maart 1993), Ellecom. Prof. dr. W. A. den Hartog Jager, emeritus hoogleraar Neurologie, op de leeftijd van 79 jaar (10 maart 1993), Amsterdam.

Promoties. BEVORDERD TOT DOCTOR: Te Amsterdam (Universiteit van Amsterdam) H. J. Hulsebosch op proefschrift *Huidziekten bij HIV infectie*; te Groningen mw. J. Meijer op proefschrift *Cellular resistance to adriamycin and cisplatin: the role of detoxifying systems*; te Groningen Th. P. G. M. de Vries op proefschrift *Presenting clinical pharmacology and therapeutics. Evaluation of a problem based teaching method for choosing drug treatments*; te Maastricht F. W. J. Otten op proefschrift *De rol van enige psycho-sociale risicofactoren in het ontstaan van een hartinfarct* en H. J. L. van Rossum op proefschrift *Effects of preventive home visits to the elderly*; te Nijmegen mw. J. F. J. Vernooij-Dassen op proefschrift *Dementie en thuiszorg. Een onderzoek naar determinanten van het competentiegevoel van centrale verzorgers en het effect van professionele interventie*; te Utrecht H. R. van den Brink op proefschrift *Steroid hormones in rheumatoid arthritis* en mw. S. Ebeling op proefschrift *Human CD5 B cells*.

Verenigingsverslagen

(De redactionele verantwoordelijkheid voor vorm en inhoud berust bij de secretaris van de desbetreffende vereniging)

Nederlandse Vereniging van Reumatologen

Vergadering gehouden op 31 oktober 1992 te Amsterdam

T. E. W. Feltkamp (Amsterdam), *De rol van HLA-B27 bij reactieve artritiden en de ziekte van Bechterew*

De ziekte van Bechterew en de reactieve artritiden ten gevolge van Gram-negatieve bacteriën of *Chlamydia* zijn dermate sterk met HLA-B27 verbonden, dat men een pathogenetische rol van dit molecuul heeft gesuggereerd. HLA-B27-positieve patiënten

zijn vaker mannen, hun ziekte is ernstiger, meer chronisch, en wordt vaker gecompliceerd door acute anterieure uveïtis, terwijl zij vaker een familielid met dezelfde ziekte hebben dan hun HLA-B27-negatieve lotgenoten. Dit laatste heeft duidelijk gemaakt dat ook andere genetische factoren een pathogenetische rol moeten spelen. De genlokalisatie van deze factoren is onbekend.

Een belangrijk argument voor de pathogenetische rol van HLA-B27 is het feit dat de samenhang bij alle tot nu toe onderzochte etnische groepen voorkomt. Hoe hoger de frequentie van HLA-B27 in een populatie, hoe sterker de samenhang.

Nederlandse Vereniging van Reumatologen, p/a Academisch Ziekenhuis, afd. Reumatologie, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.
Prof. dr. J. W. J. Bijlsma, wetenschappelijk secretaris.

Er kunnen 7 verschillende subtypen van HLA-B27 worden onderscheiden. Waarschijnlijk heeft geen van deze subtypen een speciale samenhang met de genoemde ziekten.

Daar HLA-B27, net als andere HLA-klasse I-moleculen, als taak heeft om peptiden (nonameren) van endogene eiwitten aan cytotoxische T-lymfocyten (CTL) te presenteren, kan men zich voorstellen dat HLA-B27 bepaalde peptiden van intracellulair groeiende organismen op een bijzondere manier presenteert. Het is thans duidelijk dat niet alleen virussen, doch ook Gram-negatieve bacteriën zich intracellulair kunnen vermenigvuldigen. Naar alle waarschijnlijkheid zal het elueren van peptiden uit de groeve van HLA-B27 van cellen van HLA-B27-getransfekteerde dieren die met dergelijke bacteriën besmet zijn, ons meer kunnen leren over de rol die het HLA-B27-molecule speelt bij de pathogenese van de reactieve artritiden en de ziekte van Bechterew.

A.H.L.Mulder, G.Horst, M.A.van Leeuwen, P.C.Limburg en C.G.M.Kallenberg (Groningen), *Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen bij reumatoïde artritis, karakterisering en functionele betekenissen*

Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) zijn uitvoerig beschreven als kenmerkend voor gegeneraliseerde vasculitis en 'crescentic' glomerulonefritis. Recentelijk zijn ANCA echter ook beschreven bij inflammatoire darmaandoeningen (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), auto-immuun-leverziekten (primaire scleroserende cholangitis, auto-immune chronisch actieve hepatitis en primaire biliëaire cirrose) en ook bij reumatoïde artritis. Het antigeen dat door deze auto-antistoffen bij reumatoïde artritis herkend wordt, is nog niet bekend; wel weet men dat het niet gaat om de bekende ANCA-antigenen proteïnase 3 en myeloperoxydase.

Bij onderzoek van sera van 94 patiënten met reumatoïde artritis werden door ons in de sera van 66 patiënten (70%) ANCA gevonden. Het voorkomen van een ANCA hing niet samen met de ziekteduur, leeftijd, geslacht, aanwezigheid van extra-artculaire manifestaties, het gebruik van immunosuppressiva en (of) activiteit van de ziekte. ELISA- en Western Blotting-onderzoeken toonden dat 21 sera (22%) antistoffen tegen lactoferrine bevatten, 1 serum bevatte antistoffen tegen myeloperoxydase en 1 serum was positief voor anti-cathepsine G-antistoffen. Verder vertoonden respectievelijk 7 en 9% van de sera reactiviteit met nog onbekende polypeptiden van 67/66 kD en 63/54 kD. ANCA van patiënten met inflammatoire darmaandoeningen, auto-immuun-leverziekten en juveniele chronische artritis vertoonden een identiek reactiepatroon. De twee nieuwe ANCA-antigenen moeten nog nader gekarakteriseerd worden.

De pathofysiologische rol van ANCA is nog onbekend. Onderzoek leerde ons dat anti-lactoferrine-antistoffen, die zowel in plasma als in synoviaal vocht konden worden aangetoond, granulocyten na een lichte preactivering aan kunnen zetten tot de productie van zuurstofradicalen en degranulatie van lysosomale enzymen, welke vooral in combinatie ernstige weefselschade veroorzaken. ANCA zouden op deze manier de ontstekingsreactie bij reumatoïde artritis kunnen onderhouden.

H.R.van den Brink, W.F.Lems, A.A.van Everdingen, M.J.van Wijk, J.W.G.Jacobs en J.W.J.Bijlsma (Utrecht), *Oestrogenen als adjuvante therapie bij postmenopauzale vrouwen met reumatoïde artritis*

Reumatoïde artritis (RA) komt veel vaker bij vrouwen voor dan bij mannen. Toch zijn er aanwijzingen dat exogene oestrogenen

het ziektebeeld gunstig kunnen beïnvloeden. Tijdens zwangerschap vermindert de ziekteactiviteit bij 75% van zwangere vrouwen, bijna altijd treedt er een exacerbatie van de reumatoïde artritis op enkele weken na de bevalling. Bij adjuvante artritis in diermodellen hebben oestrogenen een ontstekingsremmende werking. In epidemiologisch onderzoek is vastgesteld dat het gebruik van orale anticonceptie de kans op het ontstaan van de ernstiger vormen van RA vermindert.

In een gerandomiseerd, met placebo-gecontroleerd onderzoek werd het effect onderzocht van oestrogenen (2 mg estradiolvaleraat) gedurende 1 jaar bij postmenopauzale vrouwelijke patiënten met RA op klinische ziekteactiviteit en op de botstofwisseling. Aan het onderzoek deden 40 patiënten mee (20 in iedere groep). De toediening van alle overige gebruikte anti-reumatica bleef onveranderd. Na vergelijking van beide groepen aan het eind van het onderzoek bleek dat adjuvant gegeven oestrogenen geen invloed hadden op de ziekteactiviteit, gemeten met 5 parameters (pijnschaal, Ritchie- en Thompson-gewrichtsscores, BSE, score bij Vragenlijst Dagelijks Functioneren (VDF)). Wel werd een gunstig effect van oestrogenen gezien op de botstofwisseling. In het serum van patiënten die oestrogenen kregen, werd een significante daling van het oestrocalcinegehalte gezien en een stijging van het gehalte van geslachtshormoon-bindend globuline. De botdichtheid, gemeten door middel van 'dual energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA), nam zowel in de lumbale wervelkolom als in de femurhals beiderzijds significant toe bij patiënten in de oestrogeengroep ten opzichte van de placebogroep.

G.P.J.van Kampen en R.J.van de Stadt (Amsterdam), *Een in vitro-model voor artrose*

Tijdens de ontwikkeling van artrose ontstaan er afwijkingen in de twee belangrijkste bouwstenen van het gewrichtskraakbeen: de vezels die zijn opgebouwd uit collageen en de sterk negatief geladen eiwit-suikermoleculen, de proteoglycanen. Wij denken dat artrose ontstaat doordat er minder functionele proteoglycanen worden gemaakt die het collageen netwerk onvoldoende beschermen, met als gevolg dat breuken in de vezels ontstaan.

Bij proefdieren kunnen op artrose lijkende veranderingen in het kraakbeen worden opgewekt door een abnormaal belastingsregime. Als wij gewrichtskraakbeen in vitro intermitterend belasten (1 MPa, 0,2 Hz, 7 dagen), treden er veranderingen in het weefsel op. Dezelfde veranderingen worden ook gezien in artrotisch gewrichtskraakbeen van de mens.

Wij hebben de 3 soorten proteoglycanen die door kraakbeenweefsel worden gesynthetiseerd nauwkeurig bestudeerd. Zowel de aggrecans als de beide kleine proteoglycanen decorin en biglycan worden door mechanische belasting beïnvloed. Het aantal nieuw gesynthetiseerde moleculen neemt bij alle drie de typen toe. De aggrecans die in het weefsel een complex vormen met hyaluronzuur, zijn ook groter dan de tijdens het leven van het dier gemaakte moleculen. Dit wordt veroorzaakt doordat de chondroïtinesulfaat-suikerketens van het molecule gemiddeld langer zijn dan in controlekweken. Bovendien zijn de suikerketens van de nieuw gesynthetiseerde proteoglycanen anders. De hoeveelheid kleine proteoglycanen decorin en biglycan neemt ook toe in belast weefsel. Decorin is betrokken bij de regulatie van de vorming van collageenvezels. Behalve met biochemische methoden werkten wij met immunohistochemische technieken. De daarvoor noodzakelijke antilichamen werden ons door verschillende onderzoeksgroepen ter beschikking gesteld. In samenwerking met deze onderzoekers hebben wij onder andere gevonden dat er breuken in het collageen netwerk optreden en dat de kerataansulfaatketens (de andere suikerketens van aggrecan) langer worden. Deze veranderingen

gen treden alle ook op in menselijk artrotisch weefsel. Mechanische belasting van gekweekt gewrichtskraakbeen leidt tot veranderingen in het weefsel die grote overeenkomsten vertonen met de veranderingen tijdens het ontstaan van artrose bij de mens. Met behulp van dit model kunnen wij het kraakbeenmetabolisme en de samenstelling van het weefsel bestuderen in samenhang met het vroegste begin van artrose.

F.G.J. Oosterveld, J.J. Rasker en J.W.G. Jacobs (Enschede), *De invloed van thermotherapie op de temperatuur van de knie bij patiënten met reumatoïde artritis*

Bij 39 patiënten met reumatoïde artritis (RA) werd het effect van lokale warmte en koude onderzocht.

Methode. De patiënten werden willekeurig in 4 groepen verdeeld. De eerste groep werd gedurende 30 minuten behandeld met lokale applicatie van ijsschilfers met een temperatuur van 0°C. De patiënten in groep 2 kregen 15 minuten ultrakorte golf (UKG)-therapie zonder effectieve output (placebo). De knieën van de patiënten in groep 3 werden gekoeld met een koude-luchtbehandeling met stikstof in dampvorm van -160°C. Groep 4 werd gedurende 10 minuten behandeld met 'Paraligno'-pakkingen van 47°C. Om de intra-artculaire temperatuur te kunnen meten werd in het kniegewricht onder steriele omstandigheden vanaf lateraal een temperatuurprobe ingebracht. Een tweede probe werd gebruikt om de huidtemperatuur te registreren. De kamertemperatuur gedurende het onderzoek was gemiddeld 21,4°C.

Resultaten. Na applicatie van ijsschilfers en koude lucht daalde de gemiddelde huidtemperatuur van 32,6°C naar 16,4°C en van 33,1°C naar 10,2°C ($p \leq 0,01$). De gemiddelde intra-artculaire temperatuur daalde respectievelijk van 35,9°C naar 29,5°C en van 36,1°C naar 32,9°C ($p \leq 0,01$). Behandeling met Paraligno verhoogde de huidtemperatuur 7,5°C ($p \leq 0,01$); de temperatuurstijging intra-articulair was 1,7°C ($p \leq 0,01$). Placebo UKG-therapie gaf gedurende ca. 30 minuten een voorbijgaande stijging van huid- en gewrichtstemperatuur van 0,7°C ($p \leq 0,01$) en 0,4°C ($p \leq 0,01$).

Beschouwing. De resultaten van ons onderzoek geven aan dat bij acute of subacute en eventueel zelfs bij chronische artritiden mogelijk eerder voor cryotherapie dan voor temperatuurverhogende behandelingen als die met Paraligno gekozen moet worden.

A.F.W. Barnaart en P.M. Rozing (Amersfoort), *De 'total condylar' knieprothese*

De 'total condylar' knieprothese wordt sedert 1979 in het Academisch Ziekenhuis te Leiden op de afdeling Orthopedie met succes gebruikt. De resultaten van 196 primaire totale knieartroplastieken, die in de periode 1979-1985 waren geïmplant, werden in een prospectief klinisch en radiologisch onderzoek geanalyseerd. Bij 34 patiënten werd in één operatiesessie zowel links als rechts een knieprothese geplaatst. Bij 90% van de patiënten bleek bij zowel 1-jaars als 4-jaars-follow-up een goed tot uitstekend resultaat te zijn bereikt. Postoperatieve complicaties kwamen in geringe frequentie voor; infectie trad op bij 2%, mechanische loslating bij 1%, diep veneuze trombose bij 1% en cardiale complicaties traden op bij 3%. Zowel het totale bloedverlies als de hematoomvorming bleek bij arthrosispatiënten significant groter te zijn dan bij patiënten met reumatoïde artritis ($p = 0,02$), evenals de frequentie van het doorbuigen onder narcose ongeveer 3 weken na de operatie in verband met een beperkte flexie.

Zowel preoperatieve als postoperatieve röntgenfoto's werden in detail geanalyseerd. Ook bij knieën met preoperatief een ernstige standsafwijking kon in vrijwel alle gevallen een total condylar knieprothese met succes geïmplant worden. Het gebruik van een zogenaamde scharnierknieprothese bleek bij geen enkele patiënt nodig te zijn. Röntgenologische kenmerken van loslating van de knieprothese werden slechts sporadisch gezien.

De resultaten bij 68 dubbelzijdig in één operatiesessie ingebrachte totale knieprothesen verschilden niet wezenlijk van de overige resultaten. Door deze procedure verliep de revalidatie sneller dan bij patiënten met symmetrisch slechte knieën bij wie de knieën met een aantal weken tijdsinterval werden geopereerd. Ook onze ervaringen met het gebruik van de total condylar knieprothese als revisieprothese zijn positief. De gemiddelde functionele score was slechts weinig lager dan die van de voor de eerste keer geopereerde groep patiënten.¹

LITERATUUR

¹ Barnaart AFW. De total condylar knieprothese. Een klinische en radiologische studie. Leiden, 1992. Proefschrift.

P.J.S.M. Kerstens, A.M.T. Boerbooms, E.P. Brummelkamp en L.B.A. van de Putte (Nijmegen), *Methotrexaat voor recalcitrante reumatoïde artritis: resultaten na 4 jaar*

Methotrexaat (MTX) wordt veelvuldig gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis (RA). Gegevens over effectiviteit en toxiciteit op lange termijn van MTX voor deze indicatie zijn nog beperkt. In een open prospectief onderzoek hebben wij effect en toxiciteit van lange-termijnbehandeling met MTX bestudeerd. De resultaten van korte-termijnbehandeling in deze groep werden eerder gerapporteerd.¹

Er werden 16 patiënten met RA die niet voldoende reageerden op behandeling met hydroxychloroquine (13/16), aurothioglucose (16/16), penicillamine (16/16), azathioprine (15/16) of cyclofosfamide (2/16) behandeld met MTX, 7,5 mg per week. Afhankelijk van effect of toxiciteit werd de dosis aangepast (maximaal 15 mg/week). Voor MTX 1, 2 en 4 jaar na start werden dezelfde graadmeters vastgelegd. Na 4 jaar gebruikten nog 8 (50%) patiënten MTX, gemiddelde dosis (SD) 9,8 (4,6) mg/week. Redenen om gebruik van MTX te staken waren maag-darmbezwaren (4 patiënten), transaminasestijging (1), stomatitis (1) en progressieve nodulosis (1). Er was 1 patiënt overleden aan een Pancoast-tumor. In de groep die MTX bleef gebruiken, stabiliseerde zich de in de eerste maanden bereikte verbetering van vrijwel alle klinische verschijnselen en laboratoriumgegevens. Patiënten die na 4 jaar nog MTX gebruikten ('MTX+') en zij die het gebruik van MTX binnen 4 jaar hadden moeten staken ('MTX-') werden vergeleken. Vóór het begin van het MTX-gebruik hadden de patiënten in de eerste groep een wat langere ziekteduur (MTX+: 17 jaar, MTX-: 14), waren vaker HLA-DR4-positief (6 vs. 3), hadden meer gewrichtsprothesen (MTX+: 5 bij 3 patiënten, MTX-: 0), gebruikten vaker prednison (6 vs. 1) en hadden een slechtere functionele toestand (functionele capaciteit klasse 3 bij MTX+: 6; MTX-: 2). In beide groepen waren de meeste klinische verschijnselen en laboratoriumgegevens na 4 jaar in ongeveer gelijke mate verbeterd, hoewel een gunstiger tendens in de MTX+-groep werd waargenomen. In beide groepen werden gedurende de 4-jaars-follow-up ongeveer evenveel prothesen geplaatst. In de MTX+-groep werd de prednison-dosis bij 2 patiënten verlaagd, bij 2 verhoogd en bij 2 niet veranderd. In de MTX--groep werd bij 3 patiënten met toediening van prednison begonnen en bij 1 patiënt werd de dosis verhoogd. In de MTX+-groep verbeterde de functionele

klasse bij 7, in de MTX-groep bij 2. Alle uitvallers werden behandeld met sulfasalazine; bij 3 van hen gebeurt dit nu al langer dan 1 jaar met succes.

Wij concluderen dat behandeling van recalcitrante RA met MTX ook na 4 jaar veilig en effectief is. De snel na het begin van de therapie bereikte verbetering van klinische verschijnselen en laboratoriumgegevens blijft gedurende deze periode gehandhaafd. Bij patiënten die MTX-gebruik moesten staken, werd een redelijke beheersing van de ziekteactiviteit bereikt met sulfasalazine en prednison. Wel was na 4 jaar de functionele toestand bij deze groep slechter dan bij hen die MTX-gebruik konden voortzetten.

LITERATUUR

¹ Boerbooms AMT, Jeurissen MEC, Westgeest AAA, Theunisse H, Putte LBA van de. Methotrexate in refractory rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1988; 7: 249-56.

M.J. van der Veen, A.A. Kruize, A. van der Heide en J.W.J. Bijlsma (Utrecht), *Toename van infecties tijdens behandeling van reumatoïde artritis met methotrexaat*

Eén van de mogelijke nadelen van het gebruik van methotrexaat (MTX) bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis (RA) is de veronderstelde immunosuppressieve werking, die zou kunnen leiden tot een toename van het aantal infecties. Het doel van ons onderzoek was om de frequentie en de aard van infecties en het gebruik van antibiotica te inventariseren in een groep RA-patiënten die MTX (5-15 mg/week) gebruikten ($n = 77$) en deze gegevens te vergelijken met die van een groep RA-patiënten die geen MTX gebruikten ($n = 165$). Infecties en antibioticagebruik werden retrospectief gescoord voor het jaar voorafgaand aan het onderzoek en vervolgens prospectief elke 3 maanden gedurende 1 jaar. In beide groepen gebruikte 90% van de patiënten niet-steroïde anti-inflammatoire middelen en 12% een lage dosis corticosteroiden (≤ 10 mg dd). De patiënten in de MTX-groep scoorden significant slechter qua functionele klasse dan die in de controlegroep. Alle medicatie werd bij de apotheek van de deelnemende patiënten gecheckt. In het retrospectieve onderzoek werden significant meer luchtweginfecties (17% vs. 5%) gevonden in de MTX-groep. In het prospectieve onderzoek werden in de MTX-groep significant meer infecties (62% vs. 47%) gevonden, vooral van de huid (12% vs. 3%). Prospectief was het verschil in luchtweginfecties statistisch niet significant, maar mogelijk was het wel van klinisch belang (23% in de MTX-groep vs. 15% in de controlegroep). Herpes zoster-infecties werden vaker gezien in de MTX-groep dan in de controlegroep ($n = 3$ vs. $n = 1$). Voor beide groepen gold dat prospectief significant meer infecties werden gemeld dan retrospectief. Gedurende beide onderzoeksperiodes was het percentage patiënten dat antibiotica gebruikte significant groter in de MTX-groep. Het antibioticagebruik was gedurende de hele onderzoeksperiode stabiel. Er werd geen relatie gevonden tussen frequentie van infecties en antibioticagebruik enerzijds en duur van de MTX-behandeling, functionele klasse en corticosteroidgebruik anderzijds.

D. van Zeben, J.M.W. Hazes en F.C. Breedveld (Leiden), *Het verloop van reumatoïde artritis*

Om de ernst van de ziekte reumatoïde artritis (RA) vast te stellen moet niet alleen de gezondheidstoestand na verloop van tijd, maar ook het lijden gedurende de gehele ziekteperiode in beschouwing worden genomen. Om hiervan een indruk te krijgen werd het verloop van de ziekteactiviteit bestudeerd.

Ons onderzoek betrof 132 vrouwelijke patiënten met definitieve RA die zich binnen 5 jaar na begin van de klachten aanmeldden bij de polikliniek Reumatologie in de periode 1982-1986. Deze patiënten werden jaarlijks (gedurende gemiddeld 6 jaar) onderzocht. Het verloop van de ziekteactiviteit werd vastgesteld aan de hand van het aantal gezwollen gewrichten. Groepen van gewrichten, zoals de metacarpofalangeale gewrichten van één hand, werden beschouwd als één gewricht. Bij 67 patiënten (50,8%) was het aantal gezwollen gewrichten altijd ≤ 4 (continu lage ziekteactiviteit), bij 23 patiënten (17,4%) was het aantal gezwollen gewrichten altijd ≥ 4 (continu hoge ziekteactiviteit), bij 10 patiënten (7,6%) was er afname van hoge naar lage ziekteactiviteit, bij 8 patiënten (6,1%) was er een toename van lage naar hoge ziekteactiviteit en bij 24 patiënten (18,2%) was er fluctuerende ziekteactiviteit (van hoog naar laag en vice versa). De functionele capaciteit, gemeten met een Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score en de Steinbrocker-classificatie, was tijdens het laatste polikliniekbezoek bij patiënten met continu lage ziekteactiviteit lager, gemiddeld 0,49 en 1,30 voor de HAQ-score en Steinbrocker-classificatie respectievelijk, dan bij de andere groepen, waarbij waarden van 0,80 en 1,90 (groep met fluctuerende ziekteactiviteit) tot 1,47 en 2,38 (groep met toenemende ziekteactiviteit) werden gevonden. Ook de erosiescore die werd gemeten bij het laatste polikliniekbezoek, was lager bij de groep patiënten met continu lage ziekteactiviteit (gemiddeld 14,3) dan bij de andere groepen, waarbij waarden gevonden werden van 49,2 (groep met fluctuerende ziekteactiviteit) tot 82,1 (groep met continu hoge ziekteactiviteit). Hetzelfde patroon werd gevonden voor de gemiddelde pijnscore (Ritchie-index) gedurende de vervolperiode. Van de patiënten met continu lage ziekteactiviteit werd 37% niet behandeld met tweedelijnsantirheumatica (DMARD), 54% werd behandeld met 1 DMARD en 9% werd behandeld met 2 of meer DMARD's. Van de andere groepen werd 9-17% niet behandeld met een DMARD, 30-42% met 1 DMARD en 42-60% met 2 of meer DMARD's. Er werd geconcludeerd dat RA voor de helft van de vrouwelijke patiënten die een reumatologische polikliniek bezoeken een mild verloopende ziekte is met een lage ziekteactiviteit en redelijk behoud van de functionele capaciteit.

A.E. Voskuyl, M.A.F.J. van de Laar, H.J. Bernelot Moens en J.K. van der Korst (Amsterdam), *Extra-articulaire manifestaties van reumatoïde artritis: risicofactoren voor met NSAID-gebruik samenhangende ulcera?*

Het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) is een risicofactor voor gastro-intestinale complicaties (GC), zoals ulcera in het proximale deel van de tractus digestivus. Er zijn aanwijzingen dat GC vaker voorkomen bij reumatoïde artritis (RA). De samenhang met de aanwezigheid van extra-articulaire manifestaties (EAM) is niet eerder onderzocht.

Doel van dit onderzoek was na te gaan of bij patiënten met RA de aanwezigheid van EAM een risicofactor is voor GC.

Methoden. GC-patiënten werden geïdentificeerd door middel van een databestand bestaande uit klinische gegevens en follow-up-gegevens. De volgende variabelen werden geëvalueerd: geslacht, leeftijd, American College of Rheumatology (ACR)-criteria, medicijngebruik en EAM. Vervolgens werd een controle-onderzoek gedaan waarbij gematcht werd voor geslacht, leeftijd, aantal ACR-criteria en ziekteduur. De ziektegeschiedenis werd nader geëvalueerd op voorafgaande GC, medicijngebruik en EAM.

Resultaten. Van de 2315 patiënten met de klinische diagnose RA voldeed 67% aan de ACR-criteria (1987). Er waren 106

patiënten met een GC (4,6%), bevestigd met endoscopie, röntgenonderzoek, chirurgie of macroscopische bloeding. Het betrof 47 ulcera ventriculi en 48 ulcera duodeni; 11 maal was de lokalisatie onbepaald. Het vóórkomen van GC bleek samen te hangen met een aantal factoren, te weten: leeftijd \geq 70 jaar, artritis \geq 3 gewrichten, symmetrische artritis, reumafactoren, \geq 4 ACR-criteria, erosies, amyloidosis, Sjögren-syndroom, corticosteroidgebruik. Er was geen verschil in onderzoeksuit-slag tussen mannen en vrouwen. Na stratificatie van de ernst van de gewrichtsaantasting, aanwezigheid van EAM en corticoste-roïdgebrauk bleef het risico van elk van deze variabelen verhoogd. Bij de vergelijking van patiënten en controleperso-nen bleek in beide groepen een zelfde aantal patiënten NSAID's te hebben gebruikt. Minstens één EAM bleek te zijn voorgekomen bij 35 GC-patiënten en bij 5 controlepersonen (relatief risico 10,1). Dit verhoogde risico bleek onafhankelijk te zijn van het corticosteroidgebrauk. De samenhang met GC wordt sterker naarmate meer EAM bestaan.

Conclusie. De aanwezigheid van extra-articulaire manifesta-ties geeft een mogelijk 5- tot 10-voudige verhoging van de kans op gastro-intestinale complicaties bij RA-patiënten.

H.H.Kuper, M.Prewoo, M.A.van Leeuwen, P.L.C.M.van Riel, P.M.Houtman, L.B.A.van de Putte en M.H.van Rijswijk (Groningen), *Tijdsbeslag als maat voor ziektelast ten gevolge van reumatoïde artritis*

Reumatoïde artritis (RA) is voor veel patiënten een tijdrovende aandoening. Niet alleen is sprake van een reductie van de verwachte feitelijke levensduur met 5-10 jaar, maar ook is een RA-patiënt vele uren per jaar kwijt aan de gevolgen van zijn ziekte. Bij de gemiddelde RA-patiënt wordt de reductie van zijn effectief te besteden levensduur geschat op 32%. Getracht werd een indruk te krijgen van de tijd die RA-patiënten met een ziekte-duur van 2,5-7,5 jaar kwijt zijn aan hun ziekte.

Van 1985 tot 1989 werden in de academische ziekenhuizen van Groningen en Nijmegen 200 opeenvolgende patiënten met een recentelijk opgetreden (< 1 jaar) RA (1958 American Rheumatism Association (ARA)-criteria) opgenomen in een prospectief onderzoek naar ziekteactiviteit en prognostische factoren bij RA. Gedurende de eerste 3 jaren vonden maandelijks en daarna 3 maandelijks protocollaire controles plaats. In 1991 werd begonnen met een inventarisatie van de ziektelast bij RA. Hierbij is een van de onderdelen het tijdsbeslag door de RA voor de patiënten. Retrospectief en prospectief werden de volgende items onderzocht: het aantal opnamedagen in ziekenhuizen, het aantal bezoeken aan een reumatoloog, aan andere specialisten en aan eerstelijnsbehandelaars, vooral de met RA samenhangende bezoeken. Er werd 2 maal per jaar gevraagd naar de extra tijd die de patiënten dagelijks kwijt waren aan ochtendstijfheid en een aantal activiteiten van het dagelijks leven en naar de tijd die de bezoeken aan eerste en tweede lijn gekost hadden.

Resultaten betreffende 76 van de 114 in Groningen gevolgde RA-patiënten: 52 vrouwen, 24 mannen; gemiddelde leeftijd bij opnemen in het onderzoek 47,5 jaar (16-75); gemiddelde follow-up-duur 5,2 jaar (2,5-7,5). In totaal vonden 181 opnamen plaats met 4200 opnamedagen. De meeste opnamen vonden plaats in het eerste ziektejaar. Er trad een verschuiving van opname-indicaties op; van activiteit van de RA naar handchirurgie en later gewrichtsvervangende chirurgie. Ondanks het grote aantal protocollaire bezoeken aan de reumatoloog bleek voor een deel van de patiënten behoefte te bestaan aan meer bezoeken. Het dagelijks tijdsbeslag ten gevolge van de RA bedroeg gemiddeld 2,3 uur. Dit kwam voornamelijk voor rekening van de ochtendstijfheid en de extra bedrust overdag en (of) 's nachts. Ca. 0,3 uur was toe te schrijven aan de behandelingen in de eerste en tweede lijn, exclusief ziekenhuisopnamen.

M.Boers namens de OMERACT-commissie (Maastricht), *OMERACT: verslag van een internationale conferentie over uitkomstmaten bij reumatoïde artritis*

In Maastricht kwamen 92 reumatologen en andere experts uit de hele wereld 3 dagen bijeen voor een internationale conferentie. De onderwerpen waren de validiteit van uitkomstmaten, criteria voor minimumverbetering van patiënten in trials en het nut van samengestelde uitkomstmaten, zogenaamde indices. Diverse technieken werden gebruikt om in plenaire bijeenkomsten en groepsbijeenkomsten meningen en voorkeuren te peilen: directe vragen, beoordelen van korte profielen van patiënten en trials, en interactief stemmen voor en na discussie. De volgende conclusies werden getrokken:

– *Reumatoïde artritis (RA) 'core set'*. De conferentie bereikte overeenstemming over een minimumset uitkomstmaten die in elke klinische trial met betrekking tot RA zou moeten worden gebruikt. Deze uitkomstmaten zijn: acute-fase-eiwit, activiteiten van het dagelijks leven (ADL; physical disability), algemene evaluatie arts (global assessment), algemene evaluatie patiënt, pijn, telling van gezwollen gewrichten, telling van pijnlijke gewrichten en röntgenfoto's van de gewrichten bij trials die een jaar of langer duren.

– *Criteria voor minimumverbetering van patiënten in trials; indices*. Voorlopige analyses van de verkregen resultaten per discussiegroep toonden dat de deelnemers per maat een verbetering van ca. 30% verwachten (uiterste waarden 13 en 50%). De meeste deelnemers zouden het gebruik van een valide en zinnige index steunen, zowel bij het beoordelen van trials als in de patiëntenzorg.

Een internationale commissie zal prospectieve onderzoeken organiseren om de validiteit van de gekozen maten te beoordelen, om verschillende meetmethoden met elkaar te vergelijken, om bij te dragen tot verdere ontwikkeling van criteria voor minimumverbetering en om de waarde van indices te vergelijken.