

M 63

TNO-rapport
96.066

Het Nederlandse reumaonderzoek in de jaren tachtig en begin jaren negentig

TNO Preventie en Gezondheid
Divisie Collectieve Preventie

Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

Telefoon 071 5 18 18 18
Fax 071 5 18 19 20

auteurs:
H.S. Miedema
J.J. Rasker *

datum:
September 1996

* Vakgroep Reumatologie Twente

Medisch Spectrum Twente
Postbus 50.000
7500 KA Enschede

Telefoon 053 - 4 87 24 50
Fax 053 - 4 87 30 71

TNO Preventie en Gezondheid
Garterbibliotheek

10 OKT 1996

Postbus 2215 - 2301 CE Leiden

Alle rechten voorbehouden.
Niets uit deze uitgave mag worden
vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt
door middel van druk, fotokopie, microfilm
of op welke andere wijze dan ook, zonder
voorafgaande toestemming van TNO.

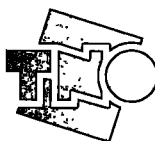
Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
Algemene Voorwaarden voor onderzoeks-
opdrachten aan TNO, dan wel de
betreffende terzake tussen partijen
gesloten overeenkomst.
Het ter inzage geven van het TNO-rapport
aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© 1996 TNO

Stamboeknummer

15640

Nederlandse Organisatie voor toegepast-
natuurwetenschappelijk onderzoek TNO.



Miedema, HS
Rasker, JJ

90-6743-441-8

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 34,65 (incl. BTW) op postbankrekeningnr. 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer 96.066.

INHOUD	pagina
VOORWOORD	vii
1 INLEIDING	1
1.1 Aanleiding tot de inventarisatie van het reumaonderzoek in Nederland	1
1.2 Doelstelling van deze inventarisatie	2
1.3 Financiering van het reumaonderzoek in Nederland	2
1.4 Reumaonderzoeksbeleid en -coördinatie in Nederland	3
1.5 Plaatsbepaling van deze inventarisatie in relatie tot andere recente overzichten	6
2 WERKWIJZE	10
2.1 Gehanteerde indeling van het reumaonderzoek	10
2.2 Kwalitatief overzicht van het reumaonderzoek	13
2.3 Kwantitatief overzicht van het reumaonderzoek	14
3 REUMAONDERZOEKSGROEPEN EN -LIJNEN IN NEDERLAND	16
3.1 Inleiding	16
3.2 Landelijke en regionale samenwerkingsverbanden en initiatieven	16
3.3 Reumaonderzoeksgroepen en -lijnen in Nederland	18
3.3.1 Groningen	18
3.3.2 Twente	20
3.3.3 Amsterdam	23
3.3.4 Utrecht	25
3.3.5 Leiden	28
3.3.6 Nijmegen	31
3.3.7 Rotterdam	33
3.3.8 Maastricht	35
3.3.9 Overige lokaties	36
3.3.10 Samenvatting van de belangrijkste onderzoeksrichtingen per lokatie	37

INHOUD (vervolg)	pagina
4 OVERZICHT PER DEELGEBIED VAN HET REUMAONDERZOEK	40
4.1 Onderzoek met betrekking tot Reumatoïde Artritis (RA)	40
4.1.1 Inleiding en epidemiologie van RA	40
4.1.2 Pathofysiologie van RA	41
4.1.2.1 De ontstekingsreactie bij RA	42
4.1.2.2 Genetische factoren die een rol spelen bij RA	48
4.1.3 Ernst en prognose van RA	49
4.1.3.1 Determinanten, prognostische factoren en beloop van RA	49
4.1.3.2 Extra-articulaire manifestaties bij RA	50
4.1.3.3 Osteoporose ten gevolge van RA/behandeling met corticosteroïden	51
4.1.4 Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij RA	52
4.1.4.1 Verklarend psychosociaal onderzoek	52
4.1.4.2 Ontwikkeling van meetinstrumenten	54
4.1.5 Diagnostiek van RA	54
4.1.6 Klinische interventies bij RA	55
4.1.6.1 Onderzoeksmethodologie	55
4.1.6.2 Medicamenteuze interventies bij RA	57
4.1.6.3 Fysiotherapie bij RA	61
4.1.6.4 Kunstgewrichten (prothesen) bij RA	61
4.1.6.5 Orthopaedische chirurgie aan diverse gewrichten	63
4.1.6.6 Hulpmiddelen bij RA	64
4.1.6.7 Badkuren bij RA	64
4.1.6.8 Psychosociale interventies bij RA	64
4.1.6.9 Zorginterventies bij RA	65

INHOUD (vervolg)

pagina

4.2	Onderzoek met betrekking tot juveniele chronische artritis (JCA)	66
4.2.1	Inleiding en epidemiologie van JCA	66
4.2.2	Pathofysiologie van JCA	67
4.2.3	Manifestaties van JCA	68
4.2.4	Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij JCA	69
4.2.5	Klinische interventies bij JCA	70
4.3	Onderzoek met betrekking tot spondylartropathieën	71
4.3.1	Inleiding en epidemiologie van spondylartropathieën	71
4.3.2	Pathofysiologie van spondylartropathieën	73
4.3.3	Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij SA	76
4.3.4	Diagnostiek van spondylartropathieën	76
4.3.5	Klinische interventies bij spondylartropathieën	77
4.4	Onderzoek met betrekking tot systeem- of bindweefselziekten	79
4.4.1	Inleiding en epidemiologie van systeemziekten	79
4.4.2	Pathofysiologie	80
4.4.3	Manifestaties, ernst en prognose van systeemziekten	82
4.4.4	Klinische interventies bij systeemziekten	84
4.5	Onderzoek met betrekking tot artrose	85
4.5.1	Inleiding en epidemiologie van artrose	85
4.5.2	Kraakbeenonderzoek	86
4.5.3	Pathofysiologie van artrose	88
4.5.4	Risicofactoren en prognose van artrose	90
4.5.5	Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij artrose	91
4.5.6	Klinische interventies bij artrose	91
4.6	Onderzoek met betrekking tot weke delen reuma	93
4.6.1	Inleiding en epidemiologie van weke delen reuma	93
4.6.2	Pathofysiologie van weke delen reuma	94
4.6.3	Diagnostiek van weke delen reuma	94
4.6.4	Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij weke delen reuma	95
4.6.5	Klinische interventies bij weke delen reuma	96

INHOUD (vervolg)	pagina
4.7 Onderzoek met betrekking tot overige artritiden	98
4.7.1 Inleiding en epidemiologie	98
4.7.2 Beschrijving van het onderzoek naar Lyme arthritis	99
4.7.3 Beschrijving van het onderzoek naar jicht	100
4.7.4 Beschrijving van het onderzoek naar infectieuze arthritis	100
4.8 Onderzoek, dat betrekking heeft op het totaal van reumatische aandoeningen	102
4.8.1 Inleiding	102
4.8.2 Beeldvorming over reumatische aandoeningen bij het algemene publiek	102
4.8.3 Beroepsgebonden etiologie van aandoeningen van het bewegingsapparaat	104
4.8.4 Medische/maatschappelijke kosten door aandoeningen van bewegingsapparaat	105
4.8.5 Problemen ten aanzien van arbeidssituatie en -participatie	107
5 LITERATUUROVERZICHT	108
5.1 Inleiding	108
5.2 Chronologische ontwikkeling van het aantal artikelen	109
5.3 Overzicht van artikelen naar aandoening	111
5.4 Overzicht van artikelen naar onderzoekscategorie	113
5.5 Aandeel van artikelen in gerenommeerde tijdschriften	115
5.6 Overzichten van proefschriften	118
6. SAMENVATTING EN AANBEVELINGEN	120
6.1 Samenvatting van de vorderingen in het Nederlandse reumaonderzoek	120
6.1.1 Inleiding	120
6.1.2 Resultaten uit de diverse deelgebieden van het reumaonderzoek	121
6.1.2.1 Klinisch onderzoek	121
6.1.2.2 Epidemiologisch onderzoek	124
6.1.2.3 Onderzoek naar oorzaken/ziekteprocessen (etiologie/pathofysiologie)	126
6.1.3 Kwaliteit van het Nederlandse reumaonderzoek	128

INHOUD (vervolg)	pagina
6.2 Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek	129
6.2.1 Inleiding	129
6.2.2 Aanbevelingen per deelgebied van het reumaonderzoek	129
6.2.2.1 Klinisch onderzoek	129
6.2.2.2 Epidemiologisch onderzoek	132
6.2.2.3 Onderzoek naar oorzaken/ziekteprocessen (etiologie/pathofysiologie)	133
6.2.3 Conclusie	134
 LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR	 135
 BIJLAGEN	 137
BIJLAGE 1 GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN	139
BIJLAGE 2 ARTIKELEN	143
Reumatoïde artritis	145
Juveniele chronische artritis	158
Spondylartropathieën	159
Systeem- of bindweefselziekten	162
Artrose	170
Weke delen reuma	172
Overige artritiden	174
Niet aandoeningsgebonden onderzoek	176
Prothesiologie	177
BIJLAGE 3 PROEFSCHRIFTEN	179
BIJLAGE 4 ARTIKELEN GESELECTEERDE GERENOMMEERDE TIJDSCHRIFTEN	185

VOORWOORD

Voor u ligt de rapportage over een inventarisatie van de vorderingen in het Nederlandse reumaonderzoek van de afgelopen ruim 15 jaar (1978-1995). Reuma is een verzamelbegrip voor een groot aantal, meestal pijnlijke ziekten en aandoeningen van het bewegingsapparaat. Reumatische aandoeningen komen zeer veel voor, naar schatting bij 3 miljoen mensen. In deze zin is er dus sprake van een groot volksgezondheidsprobleem. Vaak gaan de klachten vanzelf of met eenvoudige behandeling over. Een deel van de reumatische aandoeningen is chronisch van aard en vereist een meer intensieve behandeling en zorg. Naar schatting gaat het hierbij om een ½ miljoen patiënten, waarvan ruim de helft specialistische behandeling nodig heeft.

Gezien het grote aantal aandoeningen, dat onder de noemer 'reuma' valt, bestrijkt het reumaonderzoek een breed terrein. Om informatie te verkrijgen over de vorderingen zijn interviews gehouden met 20 deskundigen op verschillende gebieden van het reumaonderzoek (zie bijlage 1) en is een uitgebreid literatuuronderzoek verricht van in nationale en internationale tijdschriften gepubliceerde artikelen en proefschriften. Dit heeft geleid tot:

1. een overzicht van de verschillende lijnen van onderzoek, dat in de diverse ziekenhuizen, universiteiten en instituten in Nederland in de afgelopen 15 jaar is verricht (hoofdstuk 3);
2. een inhoudelijk overzicht van de vorderingen in de verschillende deelgebieden van het reumaonderzoek in Nederland in de afgelopen 15 jaar (hoofdstuk 4);
3. een cijfermatig overzicht van artikelen en proefschriften, die zijn voortgekomen uit de verschillende deelgebieden van het reumaonderzoek in Nederland in de afgelopen 15 jaar (hoofdstuk 5);
4. een hoofdstuk, waarin een samenvatting wordt gegeven van de resultaten en kwaliteit van het Nederlandse reumaonderzoek, alsmede aanbevelingen worden gedaan voor toekomstig onderzoek.

Vanwege het grote aantal artikelen en proefschriften, dat geraadpleegd moest worden voor het samenstellen van het inhoudelijke overzicht van hoofdstuk 4, is ervoor gekozen om in de tekst van dit hoofdstuk niet telkens te refereren aan het artikel of proefschrift, waarop een bepaalde uitspraak is gebaseerd. Bijlage 2 geeft per deelgebied van het reumaonderzoek een lijst van de artikelen, die vanaf 1978 tot en met 1995 gepubliceerd zijn. De kopjes komen steeds overeen met de paragrafen in hoofdstuk 4. Bijlage 3 bevat een opsomming van de proefschriften, die in een bepaald jaar in de periode 1978 tot en met 1995 zijn verschenen. Deze artikelen en proefschriften hebben naast de interviews met de deskundigen als basis gediend voor de tekst. De literatuur die gebruikt is naast de in de bijlagen genoemde referenties is aangegeven in de lijst van geraadpleegde literatuur, die volgt op hoofdstuk 6.

De 20 deskundigen, genoemd in bijlage 1, die hun medewerking hebben verleend door middel van een interview en het becommentariëren van stukken en het concept rapport willen wij hartelijk bedanken. Ook zijn wij erkentelijk voor de ondersteuning door het Nationaal Reumafonds, met name mevr.drs A.M. Meines-Hazebroek. Verder willen wij mevr. L.M. Ouwehand bedanken voor de ondersteuning bij het onderzoek van de literatuur, mevr.dr H.C. Boshuizen voor het geven van commentaar bij het concept rapport en mevr.drs M. Spanjer voor enkele tekstuele suggesties bij hoofdstuk 6.

Wij hopen dat dit rapport bijdraagt tot inzicht in de resultaten, die uit het Nederlandse reumaonderzoek zijn voortgekomen en de gevolgen daarvan voor diagnostiek, behandeling en zorg van reumapatiënten.

H.S. Miedema en J.J. Rasker,

Leiden / Enschede, september 1996.

1 INLEIDING

1.1 Aanleiding tot de inventarisatie van het reumaonderzoek in Nederland

De laatste decennia is wereldwijd veel voortgang geboekt in het onderzoek op het gebied van ontstaan en behandeling van reumatische aandoeningen. Het Nederlandse onderzoek heeft daar naar verhouding veel toe bijgedragen; internationaal staat het hier verrichte onderzoek in hoog aanzien. Hoewel dit voor ingewijden en betrokkenen overduidelijk is, is deze vooruitgang voor het grote publiek grotendeels onopgemerkt gebleven.

Reuma heeft nog altijd niet de aandacht die het verdient, gelet op de grote aantallen patiënten en de gevolgen van reumatische aandoeningen voor de patiënt en zijn familie en de maatschappij. De duidelijke verbeteringen in diagnostiek en behandeling, die grotendeels voortvloeien uit het verrichte reumaonderzoek, krijgen evenmin aandacht. In de publieke opinie heerst in het algemeen een vrij negatief beeld van reuma en reumatische aandoeningen. Ze worden beschouwd als ziekten, die veel lichamelijke beperkingen en vermindering van kwaliteit van leven tot gevolg hebben, maar waar weinig aan te doen valt. Ook als men behandelaars en betrokkenen vraagt waaruit nu de vooruitgang in onderzoek en behandeling van reuma bestaat krijgt men vaak een onvolledig beeld. Het blijft dan vaak bij algemene uitspraken, bijvoorbeeld dat het aantal rolstoelen, krukken en kromgebogen patiënten toch duidelijk is afgenomen en dat sommige (wat betreft aantallen patiënten vaak minder belangrijke) aandoeningen nu goed behandelbaar of zelfs volledig te genezen zijn. Het is niet eenvoudig, gezien de veelheid aan reumatische aandoeningen en de breedte van het reumaonderzoek - van basaal laboratoriumonderzoek tot onderzoek van klinische toepassingen en psychosociale aspecten - om een overzicht samen te stellen van alle nieuwe ontwikkelingen. Toch is dit belangrijk, omdat nog veel werk gedaan moet worden en nog vele verbeteringen mogelijk en nodig zijn. Op vele terreinen bestaan goede mogelijkheden om tot meer effectieve behandeling te komen, om resultaten van laboratoriumonderzoek te vertalen naar klinische toepassingen en om de gevolgen van reumatische aandoeningen te verlichten. Om voor dit onderzoek voldoende middelen te verkrijgen moet duidelijk worden wat het reumaonderzoek heeft opgeleverd en of het de moeite waard is om deze inspanningen voort te zetten. Bovendien is het voor donateurs, subsidiegevers en opdrachtgevers van belang om te weten waaraan hun geld besteed is en wat mede daardoor kon worden bereikt. Daarom is een inventarisatie uitgevoerd van de vorderingen in het Nederlandse reumaonderzoek van de afgelopen 15 jaar. Deze inventarisatie wordt ondersteund door het Nationaal Reumafonds (NRF), die in die jaren de belangrijkste subsidieverstrekker voor het reumaonderzoek in Nederland is geweest.

1.2 Doelstelling van deze inventarisatie

De doelstelling van dit onderzoek is het inventariseren van de vorderingen in het reumaonderzoek in Nederland van de afgelopen 15 jaar. Deze inventarisatie zal zowel kwalitatief als kwantitatief van aard zijn. De kwalitatieve aspecten betreffen de onderzoeksgroepen die zich de afgelopen 15 jaar in Nederland met reumaonderzoek hebben beziggehouden, het type en de vraagstellingen van het onderzoek zelf, de verkregen resultaten uit dit onderzoek en de gevolgen hiervan voor de diagnostiek en behandeling van reumapatiënten. Bij de kwantitatieve aspecten gaat het vooral om het aantal publikaties in belangrijke tijdschriften en dissertaties van de afgelopen 15 jaar, die zijn voortgekomen uit de verschillende deelgebieden van het Nederlandse reumaonderzoek. Daarbij worden chronologisch overzichten gegeven, uitgesplitst naar de diverse deelgebieden.

1.3 Financiering van het reumaonderzoek in Nederland

Het Nederlandse reumaonderzoek wordt sinds jaar en dag gestimuleerd door het Nationaal Reumafonds (NRF), dat onder andere vele reuma-onderzoeksprojecten subsidieert. Verder zijn gedurende lange tijd vanwege het NRF aan drie universiteiten bijzondere leerstoelen in de reumatologie ingesteld geweest, waarvan er onlangs twee zijn omgezet in een gewone leerstoel. Aan alle vakgroepen reumatologie wordt ook structurele ondersteuning verleend. Daarnaast wordt bijgedragen aan buitenlandse reizen, dissertaties en (internationale) symposia en congressen.

De ministeries van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen (OCW) en van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) dragen bij aan het reumaonderzoek van de universitaire afdelingen, die zich met reumatische aandoeningen bezighouden (met name reumatologie, maar ook onderdelen van orthopaedie, neurologie, kindergeneeskunde, revalidatie etc.) via de budgetten van faculteiten en academische ziekenhuizen. Vanwege een bij de overheid gesignaleerde achterstand in patiëntgebonden reumaonderzoek is dit type onderzoek van 1986 tot 1991 gestimuleerd vanuit het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO). Daarnaast heeft VWS nog subsidie verleend ten behoeve van psychosociaal onderzoek aan de Universiteit Twente en ten behoeve van epidemiologisch onderzoek van TNO Preventie en Gezondheid.

Incidenteel, maar in toenemende mate, wordt reumaonderzoek gefinancierd vanuit andere fondsen, zoals de organisatie voor natuurwetenschappelijk onderzoek (NWO), Ontwikkelingsgeneeskunde (Ziekenfondsraad), het vroegere Praeventiefonds (nu Zorg-Onderzoek Nederland (ZON)) en de Nationale Commissie Chronisch Ziekten (NCCZ).

Farmaceutische industrieën dragen vooral bij aan klinisch patiëntgebonden onderzoek, vooral als daarbij eigen geneesmiddelen onderzocht worden, bijvoorbeeld in het kader van tweede en derde fase klinisch onderzoek ten behoeve van registratie.

1.4 Reumaonderzoeksbeleid en -coördinatie in Nederland

Sinds 1971 bestaat de Commissie voor Reumaonderzoek (CR-TNO), die onder de vlag van TNO opereert. Het coördinerend bureau van deze commissie is momenteel ondergebracht bij de divisie Collectieve Preventie (COP) van TNO Preventie en Gezondheid (TNO-PG). In de CR-TNO hebben deskundigen op het gebied van reumaonderzoek zitting uit de meeste betrokken disciplines, te weten reumatologie, orthopaedie, huisartsgeneeskunde, psychologie, epidemiologie, immunologie, experimentele reumatologie en farmacologie.

De CR-TNO adviseert het NRF en andere instanties over de kwaliteit van subsidieaanvragen en geeft regelmatig haar visie op het reuma(onderzoeks)beleid in Nederland. Soms wordt hiertoe een openbaar rapport opgesteld. In april 1990 heeft de CR-TNO aan staatssecretaris Simons van WVC het rapport 'Reumaonderzoek in Nederland: een strategische verkenning voor de jaren negentig' aangeboden. In dit rapport werd een groot deel van de geldstromen naar het Nederlands reumaonderzoek geanalyseerd en werden aan de hand van drie scenario's toekomstige ontwikkelingen op het gebied van reumaonderzoek geschetst. Het toekomstig belang van kwalitatief goed reumaonderzoek in Nederland werd hierin onderstreept.

Als vervolg op de strategische verkenning van de CR-TNO is in 1991 door het Platform Tripartite Overleg - dit is een regulier overleg tussen het NRF, de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Reumapatiëntenbond - de projectorganisatie 'Reuma Onderwijs, Zorg en Onderzoek Nederland (ROZON) ingesteld om de algemene beleidslijnen verder invulling te geven. De ROZON-werkgroep 'Patiëntenzorg' heeft in 1995 een rapport uitgebracht, getiteld 'Stappen naar een nieuw tijdsgewricht'. In dit rapport wordt nogmaals de omvang van de reumaproblematiek en de gevolgen daarvan voor patiënt en maatschappij onderstreept. Aanbevelingen worden gedaan ter verbetering van medische, paramedische en verpleegkundige zorg en opleidingen. De ROZON-werkgroep 'Onderzoek en Onderwijs' heeft in 1993 het NRF geadviseerd een overzicht te laten maken van de vorderingen in het reumaonderzoek en de verbeteringen in de reumazorg die daarvan het gevolg zijn. Dit rapport komt aan dat advies tegemoet. Ten tweede beveelt zij aan om een databestand bij te houden van lopend reumaonderzoek en de financiering daarvan.

De CR-TNO heeft onder meer tot taak om het NRF van wetenschappelijk onderbouwd advies te voorzien. Jaarlijks vinden twee projectbeoordelingsronden plaats, waarin aanvragen voor subsidiëring van wetenschappelijke onderzoeksprojecten worden beoordeeld op hun kwaliteit en relevantie. Op basis hiervan stelt de CR-TNO een advies op welke projecten voor subsidiëring in aanmerking kunnen komen. Om ook maatschappelijke argumenten nadrukkelijk in de besluitvorming over wetenschappelijk onderzoek naar voren te laten komen heeft het NRF eind 1995 de Adviesraad Reumaonderzoek (ARO) ingesteld, die een advies geeft over de maatschappelijke relevantie van ingediende projecten en de inpassing binnen het beleid van het NRF. Vervolgens neemt het bestuur van het NRF op basis van de adviezen van de CR-TNO en de ARO, gestelde prioriteiten en beschikbare middelen een beslissing over de honorering van subsidieaanvragen. Elk project dat langer dan één jaar duurt wordt jaarlijks aan de hand van een voortgangsverslag door referenten uit de CR-TNO beoordeeld, voordat de subsidie wordt gecontinueerd.

De CR-TNO coördineert, samen met het NRF, de activiteiten op het gebied van reumaonderzoek in Nederland. Het onderzoeksbeleid is gericht op concentratie van een bepaald type onderzoek op één of enkele lokaties. Op deze wijze kan de benodigde expertise worden opgebouwd, zodat de kwaliteit en kansen op succes worden geoptimaliseerd.

De CR-TNO zal op verzoek van het NRF in de nabije toekomst ook advies gaan uitbrengen over top-down uit te zetten onderzoek, naast de rondes van projectaanvragen waarbij het initiatief voor een aanvraag bij de indiener ligt (bottom-up). Ook de ARO zal vanuit het gezichtspunt van maatschappelijke relevantie het NRF over top-down onderzoek adviseren.

Bij zowel het NRF als de CR-TNO is een coördinator wetenschappelijk onderzoek werkzaam. De coördinator van het NRF houdt zich bezig met de activiteiten rondom aanvragen en uitvoering van wetenschappelijk onderzoek, dat door het NRF wordt gesubsidieerd. Verdere activiteiten betreffen het leiden van onderwijsvernieuwingsprojecten en beleidsvoorbereiding. De functionaris van TNO is belast met de coördinatie van de projectbeoordelingen door de CR-TNO en van de activiteiten op het gebied van beleidsontwikkeling voor het wetenschappelijk reuma-onderzoek. De gezamenlijke activiteiten van het NRF en de CR-TNO hebben tot doel het reumaonderzoeksbeleid zo adequaat mogelijk vorm te geven.

De CR-TNO heeft in 1978 een landelijke diagnose-registratie in reumatologische praktijken opgezet, de Standaard Diagnose-registratie van Reumatische Ziekten (SDR). Het doel van deze registratie is het verkrijgen van inzicht in de morbiditeit van patiënten, die de reumatoloog bezoeken, zowel lokaal (in de praktijken) als nationaal.

Daarnaast verschaft de SDR een basis voor patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek, doordat snel groepen patiënten met een bepaalde (zeldzame) diagnose geformeerd kunnen worden. Aan de registratie neemt thans ongeveer 80% van de in Nederland werkzame reumatologen deel. De SDR wordt beheerd in de divisie COP van TNO-PG en gesubsidieerd door VWS en het NRF.

Onder de CR-TNO vallen verder nog een tweetal werkgroepen, die tot doel hebben de samenwerking op bepaalde gebieden stimuleren en coördineren. Dit is ten eerste de werkgroep Standaardisatie Reumaserologie (SRS). Deze werkgroep staat onder auspiciën van de Stichting Referentie Laboratorium Reumaserologie (RELARES), welke in 1980 door de CR-TNO en het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) is opgericht. Het doel van deze stichting is de bevordering van de kwaliteit, de vergelijkbaarheid en de eenvoud van reumaserologische bepalingen. Daartoe is de stichting ook lid van de Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek in de gezondheidszorg (CCKL) en de European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS). Activiteiten van de werkgroep bestaan uit het bevorderen van het goed gebruik van internationale standaarden, het doen vervaardigen en verspreiden van nationale standaarden, het doen controleren van reagentia voor reumaserologie, en het stimuleren van onderzoek op dit gebied.

Ten tweede is de landelijke werkgroep SLE (Systemische Lupus Erythematoses) ingesteld om uitvoering en samenwerking van het onderzoek op het gebied van SLE en andere relatief zeldzame autoimmuunziekten te stimuleren en coördineren. Een vergelijkbaar samenwerkingsverband is de Sjögren werkgroep, die niet onder auspiciën staat van de CR-TNO.

Ten aanzien van de organisatie en coördinatie van het reumaonderzoek zijn nog een aantal andere werkgroepen en samenwerkingsverbanden van belang. Dit zijn ten eerste de klinische werkgroepen die opereren onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), bijvoorbeeld op het gebied van osteoporose en infectieuze artritis.

Voor kinderen met reumatische ziekten is de landelijke werkgroep juveniele chronische artritis (JCA) van belang, waarin alle op dit gebied in Nederland belangrijke centra zijn vertegenwoordigd. Binnen deze werkgroep wordt niet alleen de klinische behandeling, maar ook enig wetenschappelijk onderzoek op dit gebied gecoördineerd.

Om het onderzoek op het terrein van psychosociale factoren op elkaar af te stemmen en doublures te voorkomen is in Nederland een werkgroep ingesteld, getiteld 'Sociaal Wetenschappelijk Onderzoek bij Reumatische Aandoeningen' (SWORA). In Nederland zijn de mogelijkheden voor dit type onderzoek gunstig, omdat er tussen klinici en sociaal wetenschappelijk onderzoekers een goede samenwerking bestaat.

In psychosociaal onderzoek kunnen door de samenwerking van de verschillende disciplines medische parameters (ziekteactiviteit, laboratorium- en röntgenuitslagen en dergelijke) worden betrokken. Omgekeerd kunnen in klinisch en soms fundamenteel onderzoek psychologische en sociale factoren (mede) worden bestudeerd en kan gebruik worden gemaakt van meetinstrumenten voor lichamelijke beperkingen en kwaliteit van leven.

Voor onderzoek en samenwerking op het gebied van reumachirurgie is de Nederlandse Vereniging voor Reumachirurgie (NERASS) opgericht.

Tenslotte zijn met betrekking tot de organisatie van het reumaonderzoek nog zes regionale samenwerkingsverbanden van belang, die onder meer onderzoek van relatief zeldzame ziektebeelden of complicaties mogelijk maken. Vier hiervan zijn gegroepeerd rond de universitaire vakgroepen Reumatologie van Utrecht, Leiden, Nijmegen en Groningen. In de stad Amsterdam is recent een samenwerkingsverband met de naam 'Arthron' opgericht. Deelnemers zijn het Jan van Breemen Instituut, het Slotervaart Ziekenhuis, het academisch ziekenhuis van de Vrije Universiteit, het Academisch Medisch Centrum en het CLB. In Twente bestaat een samenwerking tussen de vak-groep Reumatologie Twente, bestaande uit alle Twentse reumatologen (hoofdlocaties het Medisch Spectrum Twente te Enschede en het Twenteborg ziekenhuis te Almelo), en de vakgroep Psychologie van de faculteit Wijsbegeerte en Maatschappijwetenschappen van de Universiteit Twente.

1.5 Plaatsbepaling van deze inventarisatie in relatie tot andere recente overzichten

Vanaf 1990 zijn een aantal overzichten verschenen, die voor een deel of in zijn geheel over onderzoek van reumatische aandoeningen gaan. De referenties staan in de lijst van geraadpleegde literatuur. In deze paragraaf wordt beschreven in welk opzicht die publicaties verschillen van dit rapport.

In 1985 is in het blad 'in Beweging' van de Reumapatiëntenbond een tweetal artikelen verschenen, waarin in het kort een globaal overzicht werd gegeven van de verschillende aandachtsgebieden binnen het reumaonderzoek en de lokaties waar dit wordt uitgevoerd.

In 1990 heeft de Commissie voor Reumaonderzoek TNO een beleidsnota over het reuma-onderzoek uitgebracht, getiteld 'Reumaonderzoek in Nederland, een strategische verkenning voor de jaren negentig: tot op het bot, bewegen of naar een nieuw tijdsgewricht.' Dit rapport geeft een beknopt overzicht van de inhoud van het reumaonderzoek en gaat vooral in op de lokaties van reumaonderzoek en de geldstromen daarnaartoe. Vervolgens worden drie scenario's geschetst, waarmee de stand van zaken van reumaonderzoek, -onderwijs en -zorg verbeterd kan worden.

De Raad voor het Gezondheidsonderzoek (RGO) geeft in haar advies uit 1991, getiteld 'Chronische aandoeningen: prioriteiten voor onderzoek' een kort overzicht van de activiteiten op dat moment op het gebied van reumaonderzoek en geeft heel globaal de verschillende lokaties van dit onderzoek aan. Op basis van het beeld dat daaruit naar voren komt doet de RGO een aantal aanbevelingen ten aanzien van het stellen van prioriteiten voor reumaonderzoek en het stimuleren daarvan. Op de inhoud van het onderzoek wordt slechts summier en heel globaal ingegaan.

In 1991 is het evaluatierapport over het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO) 'reuma' verschenen. Dit rapport gaat in op de resultaten van reumaonderzoek, dat met SGO-gelden is gestimuleerd. Onderzoek buiten dit programma komt bijna niet ter sprake. De resultaten van de door SGO mogelijk gemaakte onderzoeken zullen ook in dit rapport worden betrokken.

Vanuit de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (STG) verscheen in 1991 het derde deel van de reeks rapporten over 'Chronische ziekten in het jaar 2005', dat handelde over reumatoïde artritis (RA). In dit rapport wordt met name ingegaan op de omvang van het probleem (epidemiologie) en het zorgbeslag. Verder worden op basis van verzameld cijfermateriaal en een Delphi-onderzoek onder deskundigen projecties gedaan naar de toekomst. Op het Nederlandse reumaonderzoek wordt in dit rapport niet ingegaan. Bovendien heeft dit rapport alleen betrekking op RA en blijven andere reumatische aandoeningen buiten beschouwing.

Het instituut voor Sociale Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam heeft in 1991 een studie over het Nederlands Gezondheidszorgonderzoek bij somatische chronische ziekten tussen 1980 en 1989 gerapporteerd. In dit rapport wordt nagegaan bij hoeveel aangemelde onderzoeken bepaalde kenmerken (bijvoorbeeld onderzoeksopzet, gegevensbronnen, gehanteerde meetinstrumenten en onderzochte aandoeningen) waren terug te vinden, waarna de onderzoeken zijn ingedeeld naar onderzochte aspecten (epidemiologie, betekenis en gevolgen en (functioneren van) gezondheidszorg). Daarna is een globaal overzicht van algemene trends in de resultaten gegeven. Bij 30 van de 111 aangemelde studies zijn (onder andere) reumatische aandoeningen bestudeerd.

In oktober 1991 is een themanummer van het Tijdschrift voor Kindergeneeskunde gewijd aan autoimmuunziekten op de kinderleeftijd. In dit nummer wordt uitgebreid ingegaan op juveniele chronische artritis en een paar nog zeldzamer autoimmuunziekten. Daarbij ligt het accent op klinische diagnostiek en behandeling, echter ook een aantal bevindingen uit onder meer Nederlands onderzoek komen aan de orde.

In 1992 is het Nederlandse 'leerboek reumatologie' verschenen, onder redactie van Bijlsma et al. In dit leerboek wordt uitgebreid ingegaan op epidemiologie, pathofysiologie, klinisch beeld, diagnostiek en behandeling van reumatische aandoeningen. Er wordt niet specifiek aandacht besteed aan (Nederlands) reumaonderzoek.

In 1993 is een folder van het NRF verschenen over reumaonderzoek, getiteld 'reuma en reuma-onderzoek'. In deze uitgave worden in het kort de belangrijkste onderzoeksgebieden beschreven en wordt in een vijftal reumatijdschriften nagegaan wat de opbrengst aan artikelen van de hand van Nederlandse onderzoekers in het voorgaande decennium is geweest.

Met steun van het Nationaal Reumafonds is in 1993 een overzicht verschenen over alternatieve behandelmethoden bij reumatische aandoeningen. In dit boekje geeft prof. J.J. Rasker een beschrijving van deze methoden, alsmede de resultaten die bekend zijn uit het spaarzame onderzoek naar effectiviteit op dit gebied. Elke beschrijving wordt afgesloten met een paragraafje over de te verwachten resultaten.

De vakgroep Psychologie van de Universiteit Twente heeft in 1993 een inventarisatie van het sociaal wetenschappelijke onderzoek van reumatische aandoeningen in Nederland gemaakt. Na een inleidend overzicht worden alle projecten, waarover tussen 1986 en 1992 is gepubliceerd of die op dat moment in uitvoering waren, systematisch beschreven. Dit rapport weerspiegelt de groei, die het psychosociaal onderzoek bij reumatische aandoeningen het laatste decennium heeft doorgemaakt, mede door stimulering vanuit het Nationaal Reumafonds.

In maart 1994 heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) in het kader van het programma Focal Point Preventie Chronische Ziekten een rapport over RA getiteld 'Reumatoïde artritis in Nederland' uitgebracht. Zoals de titel al aangeeft blijven ook in dit rapport andere reumatische aandoeningen buiten beschouwing. Het rapport beoogt een 'state of the art' beschrijving te geven van de kennis omtrent RA. In een aantal paragrafen wordt kort en dus zeer globaal ingegaan op genetische, immunologische en hormonale mechanismen bij het ontstaan van RA en mogelijke risicofactoren voor het krijgen van RA. De aangehaalde literatuur is internationaal en op een specifieke bijdrage van Nederlands onderzoek in de kennisontwikkeling wordt niet ingegaan. Eind 1994 en begin 1995 zijn rapporten in dezelfde reeks over artrose en osteoporose verschenen.

In april 1994 is een symposiumverslag verschenen met de titel 'Reumatoïde artritis en juveniele chronische artritis (JCA): overeenkomsten in pathogenese en behandeling'. In dit rapport wordt door verschillende auteurs een overzicht gegeven van een aantal recente ontwikkelingen op dit terrein. Uiteraard komen deze onderwerpen ook in dit rapport (paragrafen 4.1 en 4.3) aan de orde.

In augustus 1994 is het 'Discipline-advies Geneeskunde 1994' verschenen van de Commissie Geneeskunde van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW). In dit rapport wordt de kwaliteit van het Nederlands medisch onderzoek beschreven, zoals dit wordt verricht aan medische faculteiten van universiteiten en in een aantal buiten-universitaire onderzoeksinstellingen.

In het KNWA-advies blijft onderzoek dat wordt verricht in niet-medische faculteiten en in perifere ziekenhuizen dus buiten beschouwing. In het advies wordt ook ingegaan op het reumaonderzoek, waarbij de belangrijkste aandachtsgebieden per beschreven lokatie worden aangegeven. Op inhoud van het onderzoek kon slechts zeer globaal worden ingegaan.

In 1995 heeft de afdeling medische wetenschappen van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk onderzoek (NWO) een strategienota uitgebracht. Evenals in het disciplineadvies van de KNAW wordt hierin een korte beschrijving gegeven van het Nederlandse reumaonderzoek en worden kansrijke onderzoeksgebieden voor de toekomst aangegeven.

De conclusie uit deze reeks van rapporten en andere uitgaven is, dat een aantal malen is geïnventariseerd welke onderzoeksgroepen in Nederland zich met welke aandachtsgebieden hebben beziggehouden. Echter als er al op de inhoud en de uitkomsten van het onderzoek werd ingegaan, dan vond meestal slechts zeer globale beschrijving plaats. Voor RA, juveniele chronische artritis en artrose zijn wel meer uitgebreide inventarisaties verschenen, echter daarbij lag de nadruk niet op de uitkomsten van het Nederlandse onderzoek. De beschrijving van de afzonderlijke onderzoeksterreinen is uitgebreider dan in de andere publikaties, maar blijft meestal toch nog vrij globaal.

Dit rapport geeft voor de belangrijkste reumatische ziektebeelden een meer gedetailleerde beschrijving van de inhoud en de uitkomsten van de verschillende gebieden binnen het Nederlandse reumaonderzoek en van de onderzoeksgroepen, die daarbij betrokken zijn. Bovendien wordt per ziektebeeld en per type onderzoek een overzicht gegeven van de publikaties in wetenschappelijke tijdschriften en verschenen proefschriften van Nederlandse origine.

2 WERKWIJZE

2.1 Gehanteerde indeling van het reumaonderzoek

Om een goed overzicht te kunnen maken van de vorderingen in het Nederlandse reumaonderzoek van de afgelopen 15 jaar is het noodzakelijk dit zeer brede terrein in te delen in een aantal deelgebieden. Immers zowel de aard van de onderzochte onderwerpen of ziektebeelden als het type onderzoek, dat wordt uitgevoerd loopt zeer sterk uiteen. Een zekere mate van overlap is daarbij onvermijdbaar, omdat binnen één onderzoek expertise uit meerdere onderzoeksgebieden kan worden benut. De gewenste mate van opsplitsing van onderzoek hangt mede af van de hoeveelheid en de diversiteit van het onderzoek, dat op een bepaald gebied is en wordt verricht.

In het rapport wordt uitgegaan van een eerste indeling van het reumaonderzoek naar onderzochte (groepen van) ziektebeelden. Daarbinnen is gekeken naar de verschillende typen van onderzoek, van fundamenteel of strategisch tot klinisch.

De eerste indeling omvat de volgende 7 (groepen van) ziektebeelden:

1. Reumatoïde artritis (RA)
2. Juveniel chronisch reuma (JCA)
3. Spondylartropathieën (o.a. Spondylitis Ankylopoëtica (SA) en reactieve artritis)
4. Systeem-/Bindweefselziekten (o.a. SLE, sclerodermie, Sjögren syndroom en vasculitiden)
5. Artrose
6. Weke delen reuma
7. Overige artritiden (met name Lyme disease, septische artritis en jicht)

Een categorie die hier enigszins los van staat is het onderzoek naar prothesen, dat vooral van belang is voor patiënten met reumatoïde artritis en artrose. Dit onderzoek is in een aparte categorie 'prothesiologie' ondergebracht.

De bedoeling van deze inventarisatie is de vorderingen in het reumaonderzoek op hoofdlijnen te beschrijven. Dit houdt in, dat een aantal (kleinere) onderzoekslijnen buiten beschouwing blijft. Op het onderzoek dat zich heeft gericht op botmetabolisme en primaire osteoporose wordt niet inhoudelijk ingegaan. Het onderzoek, dat zich heeft gericht op het in kaart brengen van de omvang van het probleem van reumatische klachten en aandoeningen en de medische en maatschappelijke gevolgen en kosten daarvan, komt kort in een aparte paragraaf aan bod. Ook op het arbeidsgebonden onderzoek zal in deze paragraaf globaal worden besproken.

De resultaten van de onderzoekslijnen, die niet inhoudelijk of kort zijn beschreven, zijn voor een groot deel wel terug te vinden in hoofdstuk 3, waarin de onderwerpen van de diverse onderzoeksgroepen worden behandeld, en in de overzichten van literatuur en proefschriften.

Binnen de indeling naar (groepen van) ziektebeelden worden de verschillende typen van onderzoek afzonderlijk belicht, waaronder ook het sociaal wetenschappelijke (ofwel psychosociaal) en orthopaedische reuma-onderzoek (met name op gebied van kunstgewrichten). Veel reumaonderzoek in Nederland heeft zich op het ontstaan of de behandeling van RA geconcentreerd, op dit gebied komen dan ook alle onderdelen van de indeling aan de orde. Op andere terreinen wordt alleen ingegaan op de onderdelen, waarop Nederlands reumaonderzoek zich heeft gericht.

Per reumatische aandoening is de opbouw van de inventarisatie als volgt:

1. Inleiding en epidemiologie
2. Belangrijkste onderzoeksgroepen (incl. aandachtsgebieden)
3. Pathofysiologie
4. Ernst, prognose
5. Sociaal wetenschappelijk onderzoek
6. Diagnostiek
7. Klinisch interventieonderzoek:
 - . effectiviteit van medicamenten (incl. onderzoek naar bijwerkingen)
 - . effectiviteit van oefentherapie
 - . kunstgewrichten en hulpmiddelen
 - . effectiviteit van psychosociale interventies (waaronder voorlichting)

De afzonderlijke paragrafen worden alleen opgenomen, als op dat gebied ook Nederlands onderzoek is verricht. Wat betreft de epidemiologie ligt het accent op de Nederlandse situatie.

Ook de resultaten van Nederlands epidemiologisch onderzoek zullen hierbij worden beschreven. Indien bekend zullen prevalentie en incidentie voor Nederland worden gegeven. Onder prevalentie wordt het aantal ziektegevallen op een bepaald moment in de tijd verstaan, bijvoorbeeld het aantal RA-patiënten per 1000 personen in een bevolkingsonderzoek. Uit de prevalentie kan het aantal *bestaande* ziektegevallen worden afgeleid. Om een indruk te verkrijgen over het aantal nieuwe ziektegevallen moet gebruik worden gemaakt van de incidentie. Hiermee wordt bedoeld het aantal *nieuwe* ziektegevallen dat zich in een bepaalde tijdsperiode (vaak 1 jaar) voordoet, bijvoorbeeld het aantal personen (zonder RA) bij wie zich in één jaar RA ontwikkelt in een bevolkingsonderzoek.

De paragrafen over pathofysiologie gaan over het fundamentele onderzoek naar de oorzaken van de reumatische aandoeningen en de immunologische, celbiologische of biochemische processen waarmee de ziekte zich manifesteert. Afhankelijk van in Nederland verricht onderzoek komen dus verschillende fundamentele onderzoeksterreinen aan bod, waaronder immunologie, celbiologie, biochemie en genetica. Er is geen verdere onderverdeling binnen dit type onderzoek aangebracht, omdat vaak verschillende deeltherreinen binnen één onderzoek aan de orde komen.

In de paragrafen over ernst en prognose komen de manifestaties van de reumatische aandoeningen aan bod, evenals de prognostische factoren, die bekend zijn geworden uit Nederlands klinisch epidemiologisch onderzoek. Ook eventuele associaties tussen genetische factoren (HLA-systeem) en het optreden of de ernst van bepaalde aandoeningen worden hier behandeld.

Onder het sociaal wetenschappelijk onderzoek bij reumatische aandoeningen vallen zowel het onderzoek naar sociale en psychische factoren (psychosociaal onderzoek), alsmede het onderzoek naar structuur en functioneren van het gezondheidszorgsysteem en het onderzoek naar factoren die van invloed zijn op arbeidsparticipatie. In dit type onderzoek worden de relaties tussen ziekte en gezondheid en de psychische en sociale factoren die daarop van invloed zijn bestudeerd.

In de paragrafen over sociaal wetenschappelijk onderzoek bij reumatische ziekten komt het verklarend onderzoek naar de rol van psychische factoren (cognitieve, emotionele en handelings-aspecten van gedrag van patiënten met reumatische aandoeningen) en sociale factoren (interactie met maatschappelijke omgeving, met name woon- en werkomgeving) op het beloop van reumatische aandoeningen aan de orde. Verder wordt ingegaan op de ontwikkeling van meetinstrumenten, waarbij het gaat om de constructie en validering van instrumenten voor fysieke en psychosociale aspecten van gezondheid van patiënten met reumatische aandoeningen.

Het onderzoek naar diagnostiek betreft enerzijds onderzoek naar gebruik van diagnostische instrumenten, zoals scintigrafie, echo, MRI of bloedonderzoek, bij het diagnostiseren van een reumatische aandoening. Anderzijds komt hier onderzoek gericht op classificatie-criteria aan bod.

De gedeelten over het klinisch interventie onderzoek behandelen zowel onderzoek naar effect van medicijnen, als overige behandelmethoden, zoals fysiotherapie, reumachirurgie, psychosociale interventies (bijvoorbeeld voorlichting, deskundigheidsbevordering en beïnvloeding van omgevings- of gedragsfactoren) of zorginterventies. Farmacologisch onderzoek zal ook in deze paragrafen worden vermeld.

2.2 Kwalitatief overzicht van het reumaonderzoek

Voor het verkrijgen van een overzicht van de verschillende onderdelen van het reumaonderzoek, is aan deskundigen op bepaalde deelgebieden gevraagd hun medewerking aan deze inventarisatie te verlenen. In totaal zijn 15 semi-gestructureerde interviews afgenomen, waaraan in totaal 18 deskundigen hebben deelgenomen (in sommige gevallen waren bij één interview twee deskundigen aanwezig). Drie deskundigen hebben schriftelijk hun medewerking verleend. Vervolgens is de informatie uit de interviews aangevuld met literatuurgegevens of onderdelen uit andere interviews, waarna per deelgebied een overzicht is gemaakt van de belangrijkste ontwikkelingen op dat terrein tot 1994. Aangezien het hierbij gaat om de hoofdlijnen van het reumaonderzoek zullen een aantal (kleinere) onderzoeksprojecten of -lijnen buiten beschouwing zijn gebleven.

Aan sommige deskundigen is gevraagd om in het interview in te gaan op een specifiek onderdeel (type onderzoek) bij een bepaalde ziekte (in dat geval meestal RA), aan anderen is gevraagd al het onderzoek met betrekking tot een bepaald ziektebeeld te beschouwen ofwel al het onderzoek van een bepaald type. Dit heeft geresulteerd in de indeling in paragrafen in hoofdstuk 4, volgens de indeling die vermeld is in de voorgaande paragraaf. De deskundigen, die aan dit rapport hun medewerking hebben verleend, zijn vermeld in de bijlage 1.

In hoofdstuk 3 van deze inventarisatie wordt een beschrijving gegeven van de diverse groepen in Nederland, die op het gebied van reumaonderzoek in de afgelopen 15 jaar actief zijn geweest en het type onderzoek en de onderwerpen, waaraan zij aandacht hebben besteed. Vervolgens wordt in hoofdstuk 4 in detail beschreven, welke vorderingen in de kennis over epidemiologie, pathogenese, diagnostiek en behandeling van de verschillende reumatische aandoeningen uit dit onderzoek zijn voortgevloeid. Daarbij wordt niet meer specifiek ingegaan op de onderzoekslijnen of -groepen, die bij dat onderzoek betrokken zijn geweest.

2.3 Kwantitatief overzicht van het reumaonderzoek

Aanvullend op de inhoudelijke gegevens verkregen in het kwalitatieve deel van deze inventarisatie is in hoofdstuk 5 een literatuuroverzicht over de periode 1978 tot en met 1994 gemaakt. Hierin zijn twee soorten van literatuur opgenomen, namelijk publikaties in tijdschriften, die in MEDLINE zijn opgenomen en dissertaties (proefschriften).

Het gebruik van MEDLINE houdt in, dat tijdschriften die hierin niet worden opgenomen ook niet konden worden betrokken in deze inventarisatie. Dit betreft onder meer een aantal Nederlandse tijdschriften, zoals 'Medisch Contact', 'Huisarts en Wetenschap', 'Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg', 'Tijdschrift voor Fysiotherapie' en 'Reuma en Trauma'. De informatie in deze tijdschriften is wel van belang voor de reumazorg, omdat veel hulpverleners niet de engelstalige 'reumatijdschriften' bijhouden, maar wel één of meer nederlandstalige tijdschriften lezen. In het bestek van deze inventarisatie was het echter niet mogelijk om ook van deze publikaties een inventarisatie te maken. Daarbij mag er wel van worden uitgegaan dat de belangrijkste resultaten in engelstalige bladen zijn gepubliceerd. Ook tijdschriften, die wel in andere geautomatiseerde literatuurbestanden zijn opgenomen, maar niet in MEDLINE, vallen buiten het bestek van deze inventarisatie. Dit kan met name gelden voor PSYCHLINK, waarin tijdschriften zijn opgenomen die een gedeelte van de resultaten van het psychosociale onderzoek zouden kunnen bevatten. Hierdoor kan het aantal artikelen op dit gebied relatief ondergewaardeerd zijn.

In het kader van dit project kon verder geen aandacht worden besteed aan de zogenaamde 'grijze' literatuur, te weten boeken, boekbijdragen en rapporten, aangezien op dit gebied geen goede registratie bestaat. Boeken en boekbijdragen bevatten meestal ook niet de resultaten van een bepaald onderzoek, maar behandelen vaak (een gedeelte van) een onderzoeksterrein, waarbij ook buitenlands onderzoek in beschouwing is genomen. Uiteraard zijn deze publikaties van groot belang voor opleiding, nascholing en beleid. Meestal zullen uitkomsten van onderzoek, die worden behandeld in boeken en boekbijdragen ook al elders zijn gepubliceerd.

Om een zo compleet mogelijk overzicht van publikaties te verkrijgen, is een uitgebreide search in MEDLINE uitgevoerd. Hiervoor is op basis van namen van onderzoekers, genoemd in de gesprekken met de deskundigen, verkregen publikatielijsten en andere literatuuroverzichten een lijst van auteurs en co-auteurs van reumaonderzoek opgesteld. Deze lijst is in MEDLINE ingevoerd samen met een zeer brede selectie van onderwerpen, die op reumaonderzoek betrekking hebben.

Omdat vele (co)auteurs ook op andere gebieden dan reumaonderzoek hadden gepubliceerd, is daarna op basis van de titels gekeken welke publikatie wel en welke niet relevant waren voor deze inventarisatie.

Hierbij trad een aantal problemen op, omdat een aantal onderzoeksterreinen een zekere mate overlap vertonen met onderdelen van het reumaonderzoek, bijvoorbeeld immunologie en nefrologie. Voor opname in deze inventarisatie is het volgende criterium gehanteerd. Indien uit de titel en de sleutelwoorden bleek, dat het onderwerp algemeen van aard was en niet specifiek betrekking had op een reumatische aandoening (in brede zin) of specifiek bij een reumatische aandoening optredende fenomenen (bijvoorbeeld specifieke antilichamen, onderzoek naar HLA-B27 etcetera), dan is die publikatie uitgesloten van het overzicht. Ook is een publikatie uitgesloten, wanneer deze juist betrekking had op een andere dan een reumatische aandoening. Bij twijfel is nader naar de inhoud van de publikatie gekeken. Een uitzondering is gemaakt voor onderzoek dat betrekking had op prothesen. Dit onderzoek is zoveel mogelijk opgenomen, vanwege het belang voor reumatische aandoeningen als artrose en reumatoïde artritis.

Voor een aantal aandoeningen bestaat geen overeenstemming over het feit of zij wel of niet tot de reumatische aandoeningen behoren. Voorbeelden daarvan zijn congenitale of erfelijke aandoeningen als heupdysplasie, acromegalie en het syndroom van Ehlers Danlos of syndroom van Marfan en botaandoeningen als osteogenesis imperfecta, de ziekte van Paget, bottumoren en primaire osteoporose. Onderzoek naar deze aandoeningen zijn alleen in de inventarisatie betrokken, als dat zich richtte op de relatie met een andere reumatische aandoening. Ter illustratie, primaire osteoporose is niet meegenomen, secundaire osteoporose op basis van immobiliteit door een reumatische aandoening (met name RA) of behandeling met corticosteroïden wel.

Van een aantal aandoeningen is bekend dat zij gepaard kunnen gaan met gewrichtsklachten, hetgeen echter ook vaak niet het geval is. Voorbeelden zijn de chronisch inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) en sarcoïdose. Publikaties over aspecten van al deze aandoeningen zijn uitgesloten van het overzicht, wanneer niet mede de reumatische klachten of aandoeningen daarbij aan de orde werden gesteld.

Na de samenstelling van het data-bestand zijn alle artikelen gecodeerd, om searches op aandoening en type onderzoek mogelijk te maken. Als basis voor de codering is de indeling in aandoeningen en type onderzoek van paragraaf 2.1 genomen. In de overzichten in hoofdstuk 5 en de referenties in bijlage 2 is voor de diverse indelingen van deze codering gebruik gemaakt. De artikelen zijn in maximaal één onderzoekscategorie ingedeeld. Indien een artikel handelde over meer dan één aandoening, dan is het in alle relevante aandoeningscategorieën ingedeeld.

Voor het verkrijgen van een zo volledig mogelijke lijst met dissertaties is gebruik gemaakt van informatie uit de interviews met deskundigen en de bij het NRF aanwezige proefschriften. Per deelgebied zullen de proefschriften in chronologische volgorde worden weergegeven.

3 REUMAONDERZOEKSGROEPEN EN -LIJNEN IN NEDERLAND

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de diverse onderzoeksgroepen in universiteiten, academische en perifere ziekenhuizen en onderzoeksinstituten in Nederland, die zich in de afgelopen 15 jaar met reumaonderzoek hebben beziggehouden. Per onderzoeksgroep wordt beschreven welke onderwerpen daarbij zijn bestudeerd. Alle vakgroepen reumatologie in Nederland hebben wel in meer of mindere mate onderzoek op het gebied van RA verricht, evenals een aantal buiten-universitaire instellingen (dan vaak in samenwerking met universitaire vakgroepen). De hoeveelheid en het type onderzoek dat wordt verricht varieert uiteraard wel, meestal heeft een bepaalde onderzoeksgroep zich gespecialiseerd in één of enkele onderzoeksgebieden. Op het terrein van de andere aandoeningen zijn vaak minder onderzoeksgroepen actief, waarbij sommige groepen zich gespecialiseerd hebben in een bepaald onderzoekstype.

In paragraaf 3.2 wordt ingegaan op een aantal landelijke werkgroepen en initiatieven, waarin aandacht wordt besteed aan onderdelen van het reumaonderzoek. In paragraaf 3.3 worden vervolgens per lokatie de onderzoeksgroepen en -lijnen beschreven. De volgorde, die daarbij is gehanteerd, is van Noord naar Zuid en heeft verder geen speciale betekenis. Tabel 3.3 geeft een samenvatting van de belangrijkste onderzoeksrichtingen per lokatie.

3.2 Landelijke en regionale samenwerkingsverbanden en initiatieven

Reumatoïde Artritis

Rondom een aantal universitaire vakgroepen Reumatologie (Utrecht, Leiden, Nijmegen, Groningen) zijn samenwerkingsverbanden ontstaan van reumatologische praktijken, die met name patiëntgebonden onderzoek verrichten op het gebied van RA. Recent is in de stad Amsterdam de stichting Arthron opgericht met als deelnemers het Jan van Breemen Instituut, het Slotervaart Ziekenhuis, de universitaire ziekenhuizen en het CLB. Voor de standaardisatie van de verschillende bepalingen van reumafactoren is de Stichting RELARES en de hieronder ressorterende werkgroep Standaardisatie Reumaserologie (SRS) van belang (zie paragraaf 1.3). In 1993 is de Nederlandse Vereniging voor Reumachirurgie (NERASS) opgericht, waaraan orthopaeden, plastisch chirurgen en reumatologen deelnemen. De NERASS organiseert congressen over onderzoeksresultaten en patiëntencasuïstiek en stimuleert gezamenlijk onderzoek van de deelnemende beroepsgroepen.

Juveniele Chronische Artritis

In Nederland is een landelijke werkgroep JCA actief, die probeert de zorg voor en recent ook het onderzoek bij patiëntjes met JCA te coördineren en voorlichting te geven aan de familieleden. In deze werkgroep participeren zeven verschillende regionale centra voor JCA. Tabel 3.2 geeft de lokaties, waar deze centra zich bevinden.

Tabel 3.2 Regionale centra voor JCA

Plaats	Centrum voor JCA
Utrecht	Wilhelmina Kinderziekenhuis
Leiden	Academisch Ziekenhuis Leiden
Den Haag	Juliana Kinderziekenhuis
Rotterdam	Sofia Kinderziekenhuis
Amsterdam	Slotervaart Ziekenhuis
Nijmegen	Academisch Ziekenhuis Nijmegen/St. Radboud Ziekenhuis
Groningen	Academisch Ziekenhuis Groningen
Almelo	Twenteborg Ziekenhuis
Enschede	Medisch Spectrum Twente
Maastricht	Academisch Ziekenhuis Maastricht

In dit werkgroepverband is onderzoek verricht naar klinische manifestaties en beloop van Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) bij kinderen. Een onderzoek naar effectiviteit van salazopyrine bij JCA is in opzet, evenals een registratie van reumatische ziekten op de kinderleeftijd, aansluitend bij de Standaard Diagnose-registratie van Reumatische Ziekten (SDR).

Spondylartropathieën

In Nederland is de 'B27 werkgroep' actief, die zijn centrum had in het Interuniversitair Ophthalmologisch Instituut (IOI) te Amsterdam. Deze groep, die thans grotendeels is ondergebracht in het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam, verricht vooral onderzoek op fundamenteel en epidemiologisch gebied en is ontstaan door spontane samenwerking van onderzoekers uit verschillende disciplines, werkzaam in of aan diverse instituten, ziekenhuizen of universiteiten. Naast het IOI en het CLB zijn dit het Jan van Breemen Instituut te Amsterdam, het Eijkman-Winkler Laboratorium voor Medische Microbiologie te Utrecht, de afdeling microbiologie van het Eemland Ziekenhuis te Amersfoort en de vakgroep Reumatologie te Maastricht.

Systeem- of bindweefselziekten

In Nederland zijn verschillende onderzoeksgroepen actief op het gebied van de autoimmuunziekten. Een groot aantal daarvan zijn georganiseerd in de landelijke werkgroep SLE. Deze werkgroep heeft recent een landelijk onderzoek gestart naar de behandeling van nefritis bij SLE. Verder zijn voor de standaardisatie van reumaserologische bepalingen de Stichting RELARES en de werkgroep Standaardisatie Reumaserologie (SRS) van belang (zie paragraaf 1.3).

Vanuit de European Consensus Study Group wordt jaarlijks een serologie-test met 10 reumasera rondgestuurd aan circa 40 laboratoria in Europa ter bepaling van de antilichaam-specificiteiten. De resultaten worden in een workshop bediscussieerd en regelmatig gepubliceerd.

3.3 Reumaonderzoeksgroepen en -lijnen in Nederland

3.3.1 Groningen

Reumatoïde Artritis

De vakgroep Reumatologie in Groningen doet vooral onderzoek naar de relatie tussen de ernst van de ziekte en de zogenaamde acute fase reactie bij RA, zich uitend in spiegels van C-reactive proteïne (CRP) en Serum-A-Amyloïd (SAA) in het bloed. Daarbij worden onder meer de relaties tussen CRP-spiegels enerzijds en cytokinen in gewrichtsvocht en bloed, reumafactoren en het op termijn ontstaan van radiologische afwijkingen anderzijds bestudeerd. Er is een begin gemaakt met het ontwikkelen van een 'decision support system', dat gebruikt kan worden om de benodigde intensiteit van behandeling te bepalen, met een goede balans tussen over- en onderbehandeling. Hieraan is ook een meer fundamenteel onderzoek gekoppeld, dat zich richt op de fenotypering van fibroblasten in de synoviale membraan in relatie tot hun destructief potentieel. Verder zijn de cumulatieve ziektelast en de gevolgen van RA op langere termijn onderwerpen van studie. Er loopt een grootschalig prospectief onderzoek in samenwerking met de vakgroep Reumatologie te Nijmegen bij patiënten met kort bestaande RA. In samenwerking met het Medisch Centrum Leeuwarden is onderzoek gedaan naar het effect van vroegtijdige agressieve medicamenteuze interventie ('zwaardere' DMARD's) op de progressie van radiologische afwijkingen bij patiënten met kort bestaande RA en een relatief slechte prognose. In het kader van de bij deze studie behorende kosten-effectiviteit-studie wordt ook gekeken naar het gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen door RA-patiënten (bijvoorbeeld fysiotherapie en hulpmiddelen), tijdsbeslag van de ziekte voor de patiënt en kwaliteit van leven.

In een andere interventie-trial is onderzoek gedaan naar het effect van visolie op de ziekteactiviteit. Eind jaren zeventig is in Groningen onderzoek gedaan naar psychologische aspecten van RA. Begin jaren negentig is samen met de vakgroep Algemene Gezondheidszorg en Epidemiologie van de universiteit te Utrecht gekeken naar de toegevoegde waarde van reumaconsulenten in de reumatologische praktijk. Samen met de vakgroep Medische Sociologie van de universiteit Groningen voert de vakgroep Reumatologie momenteel in Europees verband onderzoek uit naar de effecten van sociale steun in relatie tot de gevolgen van RA.

In Groningen is veel onderzoek verricht naar de diagnostiek, prognose en therapie van amyloïdose. Vanuit deze onderzoekslijn is in samenwerking met Engelse onderzoekers een belangrijke bijdrage geleverd aan het ontwikkelen van een diagnostische test voor Serum Amyloïd A en aan de zogenaamde SAP-scan. Verder is onderzoek verricht naar de behandeling van amyloïdose met orgaantransplantatie, zoals niertransplantatie bij AA amyloïdose, hart- en beenmergtransplantatie bij AL amyloïdose en levertransplantatie bij familiale amyloïdotische polyneuropathie.

Systeem- of bindweefselziekten

De sectie Klinische Immunologie van de Vakgroep Inwendige Geneeskunde te Groningen heeft in samenwerking met de sectie Reumatologie vooral aandacht besteed aan de pathofysiologie van het fenomeen van Raynaud en het verband tussen het optreden daarvan en het hebben of later krijgen van een systeemziekte, zoals SLE, sclerodermie of MCTD. Verder is het bepalen van de ziekteactiviteit en de betekenis van verschillende auto-antilichamen voor ziekteverschijnselen en prognose bij SLE-patiënten bestudeerd. In samenwerking met de afdeling Klinische Immunologie en de vakgroep Reumatologie in Utrecht is onderzoek verricht naar het voorkómen van exacerbaties bij SLE door vroegtijdige behandeling op basis van veranderingen in auto-antistoffen gehalten. Daarnaast wordt in vrij recent onderzoek de pathofysiologie, inclusief het aanwezig zijn van verschillende auto-antilichamen, van de ziekte van Wegener en andere vasculitiden bestudeerd. Daarbij wordt ook gekeken naar het vóórkomen en de immunologische betekenis van de 'anti-neutrofiel cytoplasmatische antilichamen' (ANCA). Ook bij andere auto-immuunziekten wordt de rol van ANCAs onderzocht.

Weke delen reuma

De vakgroep Revalidatie te Groningen maakt in samenwerking met de vakgroep Reumatologie studie van psychosociale aspecten van fibromyalgie, waaronder pijngedrag en stress-coping. Bij de bestudeerde patiëntengroep worden effecten van psychomotoire therapie en gedragstherapie onderzocht.

De vakgroep Reumatologie heeft onderzoek verricht naar afwijkingen in het spiermetabolisme van fibromyalgiepatiënten door middel van MR-spectroscopie. De vakgroep Revalidatie verricht verder onderzoek naar multidisciplinaire behandeling van rugklachten en het effect daarvan op ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid.

3.3.2 Twente

Reumatoïde Artritis

In de vakgroep Reumatologie Twente werken alle reumatologen in Twente samen, met als hoofdlocaties het Medisch Spectrum Twente te Enschede en het Twenteborg ziekenhuis Almelo. Sinds 1978 wordt onderzoek gedaan naar psychosociale aspecten van reumatische aandoeningen, in samenwerking met de vakgroep Psychologie van de faculteit Wijsbegeerte en Maatschappijwetenschappen van de Universiteit Twente. Dit resulteerde in 1991 in een landelijk zwaartepunt, dat werd ingesteld door het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (nu Volksgezondheid, Welzijn en Sport) en waaraan tevens een bijzonder hoogleraarschap aan de Universiteit Twente is verbonden. Het onderzoek naar psychosociale aspecten van reumatische aandoeningen betreft drie hoofdlijnen: ten eerste onderzoek naar voorlichting en begeleiding van patiënten, partners en voorlichting van het publiek o.a. door de media en het Nationaal Reumafonds. Onderzoek is uitgevoerd naar de effectiviteit van groepsvoorlichting aan patiënten met RA. Ook is onderzoek gedaan naar de effecten van gecoördineerde individuele voorlichting door de reumatoloog, huisarts, fysiotherapeut en wijkverpleegkundige aan RA-patiënten. Er loopt een onderzoek naar groepsvoorlichting bij mensen met RA waarin geëvalueerd wordt wat het lange termijn effect en economisch voordeel is van het betrekken van partners bij de voorlichting en het houden van herhalingsbijeenkomsten.

Met betrekking tot voorlichting van het publiek is onderzoek gedaan naar de beeldvorming over reumatische aandoeningen in de media, bij het algemene publiek, en bij patiënten met RA en artrose en hun partners. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar de kwaliteit en effectiviteit van folders en tv-filmpjes van het Nationaal Reumafonds.

Ten tweede wordt onderzoek gedaan naar sociaal medische zorg, met inbegrip van zowel professionele zorg als mantelzorg, zorgbehoefte en aanbod, continuïteit en afstemming van de zorg. De Nederlandse mantelzorg wordt vergeleken met die in Engeland, de Verenigde Staten en Egypte.

Ten derde vindt onderzoek plaats naar de kwaliteit van leven. Onder meer is de 'Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS)', een instrument voor het meten van fysieke en psychosociale gezondheidsaspecten, vertaald en gevalideerd (zowel de eerste versie als de herziene versie, de AIMS 2). In samenwerking met de Vakgroep Medische Psychologie te Nijmegen en de afdeling Reumatologie te Utrecht wordt onderzoek gedaan naar de samenhang tussen scores van RA-patiënten op de Dutch AIMS 2 en scores op de IRGL, een in Utrecht ontwikkelde vragenlijst voor meting van de fysieke en psychosociale gezondheidstoestand. Voor het toepassen van gewrichtsbeschermende principes is ook een vragenlijst ontwikkeld en gevalideerd. Recent is een vergelijkend onderzoek tussen Nederland en Egypte naar de ernst, het ziektebeleven en de leeftijd waarop men RA krijgt uitgevoerd. Ook werd de invloed van stressvolle gebeurtenissen aan het begin van de ziekte onderzocht.

Naast psychosociaal is ook klinisch reumatologisch onderzoek verricht. In de loop der jaren is onderzoek verricht naar het lange termijn beloop en de levensverwachting bij patiënten met reumatoïde arthritis. Meerdere onderzoeken naar bacteriële arthritis, ook als complicatie van gewrichtsaandoeningen, werden verricht. De relatie tussen atmosferische veranderingen, met name vochtigheid en stijfheid, werden onderzocht.

Interventiestudies met alternatieve therapieën zoals Vasolastine en Rheumajecta werden gedaan. Diverse interventiestudies met geneesmiddelen (NSAID's en DMARD's) werden verricht in multicentre-verband. Onderzoek naar de invloed van patiëntenvoorlichting op de therapie-compliance en gezondheidstoestand bij patiënten met beginnende RA werd recent afgerond. Wat betreft de veiligheid van medicamenteuze behandeling werd de nierfunctiebeschermende potentie van Misoprostol tijdens NSAID-behandeling onderzocht en loopt er een onderzoek naar de remming van trombocytenaggregatie tijdens behandeling met specifieke en aspecifieke remmers van de prostaglandinesynthese.

Op het gebied van de fysiotherapie is onderzoek verricht naar het effect van warmte en koude; ook is onderzoek gedaan naar diverse hulpmiddelen, in samenwerking met de afdeling Fysiotherapie en met het revalidatiecentrum Het Roessingh. In samenwerking met de afdeling Orthopaedie en Plastische chirurgie is onderzoek gedaan naar het resultaat van de zogenaamde Kates Kessel operatie aan de voorvoet en distale ulnaresectie.

Technology assessment van de magnetic resonance imaging (MRI) bij reumatische aandoeningen, met name afwijkingen van de cervicale wervelkolom, is onderwerp van onderzoek samen met de afdeling Radiologie. In samenwerking met de afdeling Klinische chemie worden nieuwe ontwikkelde testen voor o.a. acute fase, eiwitten en kernantigenen op hun klinische betekenis getest.

Samen met de afdeling Pathologie is gekeken naar de anatomische bevindingen bij vroege reumanoduli. Op het gebied van automatisering is in samenwerking met SIG/Zorginformatie en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie een project uitgevoerd gericht op de ontwikkeling van een elektronisch dossier voor de reumatologische praktijk. Voor de Standaard Diagnoseregistratie van Reumatische Ziekten (SDR) werd software ontwikkeld om lokaal in de praktijk data in te kunnen invoeren en te beheren. Dit systeem wordt landelijk geïmplementeerd.

Juveniele chronische arthritis

De vakgroepen Reumatologie Twente en Psychologie van de Universiteit Twente hebben onderzoek verricht naar psychosociale aspecten van jongeren met reumatische aandoeningen. Ook werd in het kader van de samenwerking met de landelijke werkgroep Kinderreumatologie onderzoek verricht naar salazopyrine als ziektemodificerende therapie voor patiënten met JCA.

Spondylarthropathieën

Onderzoek werd verricht naar het voorkomen van niet-bacteriële discitis bij de ziekte van Bechterew. In het kader van de onderzoekslijn technology assessment van de MRI wordt de diagnostische waarde van MRI van de SI-gewrichten bij beginnende Morbus Bechterew onderzocht. Aan een classificatiesysteem voor afwijkingen aan de SI-gewrichten wordt gewerkt.

Artrose/weke delen reuma

In Twente is onderzoek verricht naar de effectiviteit van Rheumajecta en Vasolastine bij patiënten met artrose en fibromyalgie syndroom. Bij dit onderzoek is tevens een vragenlijst voor fibromyalgie ontwikkeld en gevalideerd (de Enschedese fibromyalgie vragenlijst). In het kader van de technology assessment van de MRI wordt onderzoek gedaan naar nieuwe mogelijkheden om afwijkingen in kraakbeen te visualiseren.

Door het revalidatiecentrum het Roessingh wordt multidisciplinair de behandeling van chronische pijnpatiënten (o.a. rug en fibromyalgie) bestudeerd.

Overige aandoeningen

Een onderzoek naar het voorkomen van jicht bij ouderen werd gedaan. Ook werd onderzoek gedaan naar het voorkomen van Sjögren syndroom bij patiënten met sclerodermie.

In diverse landelijke projecten werd onderzoek verricht naar de behandeling van sclerodermiepatiënten met methotrexaat, de diagnostiek en behandeling van Lyme disease en het voorkomen van spier- en gewrichtsklachten bij schildklieraandoeningen.

3.3.3 Amsterdam

Reumatoïde Artritis

In Amsterdam bestond lange tijd geen universitaire vakgroep Reumatologie. Tot 1993 was er wel een verbinding tussen het hoofd van het Jan van Breemen Instituut en de universiteit van Amsterdam (deeltijd hoogleraarschap). Vanaf 1996 is aan de Vrije Universiteit een hoogleraar reumatologie aangesteld.

In het Jan van Breemen Instituut is eind zeventiger jaren onderzoek verricht gericht op de farmacokinetiek van D-penicillamine. Verder is veel onderzoek gedaan naar radiologie bij RA, hetgeen is beschreven in een handboek voor de praktijk. Eind jaren tachtig is een studie gemaakt van mogelijkheden voor de ontwikkeling van een programma voor computer-ondersteunde diagnostiek van RA en andere reumatische aandoeningen; daarbij is ook onderzoek verricht naar diagnostische criteria. Verder is gekeken naar de relatie tussen voeding, allergieën en RA. Psychosociaal onderzoek bij RA-patiënten heeft zich gericht op seksuele problematiek, de coping-mechanismen in verschillende ziektestadia en het effect van heupvervangende operatie op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

In het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam vindt veel onderzoek plaats gericht op immunologie en biochemie van ontstekingsreacties. Een gedeelte van dit onderzoek stond in relatie tot RA. Vooral ten aanzien van de rol van het HLA-systeem en identificatie van ontstekingsmediatoren, waaronder de cytokines, zijn hier belangrijke resultaten geboekt.

Spondylartropathieën

In het Interuniversitair Ophtalmologisch Instituut (IOI) te Amsterdam is onderzoek verricht naar het ontstekingsmechanisme van acute uveïtis anterior (AAU) en de associatie van dit ziektebeeld met HLA-B27 en met spondylitis ankylopoëtica. In het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam wordt fundamenteel en epidemiologisch (genetisch) onderzoek verricht op het gebied van spondylartropathieën.

Een belangrijke onderzoekslijn in het CLB richt zich op de studie van zogenaamde HLA-B27-transgene muizen. Een andere lijn bestudeert het ontstekingsmechanisme bij reactieve artritis.

In het Jan van Breemen Instituut is onderzoek verricht naar seksuele problemen bij SA-patiënten.

Systeem- of bindweefselziekten

Het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam doet in samenwerking met de Daniël den Hoed kliniek in Rotterdam en de afdeling Nefrologie van de vakgroep Interne Geneeskunde te Nijmegen onderzoek naar het voorkomen van auto-antilichamen in het bloed en de wijze waarop deze met diagnostische technieken aangetoond kunnen worden. In het kader daarvan is ook bijgedragen aan de ontwikkeling van diagnostische tests. Verder is gekeken naar de consequenties van de aanwezigheid van bepaalde antilichamen voor het beloop van systeemziekten, met name SLE, en de benodigde therapie. Daarbij is het mechanisme van het ontstaan van LE-nefritis opgehelderd. Nieuw onderzoek richt zich op de rol van apoptose (geprogrammeerde celdood) bij het ontstaan van SLE.

Kraakbeenonderzoek en artrose

In het Jan van Breemen Instituut is kraakbeenonderzoek verricht met behulp van celkweken en later stukjes dierlijk kraakbeen en gehele sesambeentjes. In de loop der jaren is via de verschillende methodieken veel kennis vergaard over de opbouw en biochemische samenstelling van normaal en artrotisch kraakbeen en de invloed op kraakbeen van verschillende stoffen (medicijnen, ontstekingsmediatoren). Door het op speciale wijze belasten van sesambeentjes van runderen kon men het effect van diverse typen en intensiteiten druk bestuderen. De vakgroep Orale Celbiologie van de Vrije Universiteit in Amsterdam heeft ook enig fundamenteel kraakbeenonderzoek verricht.

Weke delen reuma

Het Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek (EMGO) van de Vrije Universiteit te Amsterdam heeft veel onderzoek verricht naar de effectiviteit van diagnostische en therapeutische interventies, die worden toegepast bij verschillende vormen van weke delen reuma. Dit onderzoek heeft zich onder meer gericht op de effectiviteit van fysiotherapie, manuele therapie en chiropractie en lokale injecties bij rug-, nek- en schouderklachten en recent ook knie-, heup- en elleboog-klachten. Ook interventies in bedrijven gericht op preventie van rugklachten worden onderzocht. Onderzoek met betrekking tot de waarde van diagnostische testen (lichamelijk onderzoek, röntgenonderzoek etc.) bij weke delen aandoeningen richt zich vooral op de reproduceerbaarheid en validiteit. Naast eigen onderzoek verricht men systematische reviews van literatuur over klinisch interventieonderzoek en onderzoek naar diagnostiek. Verder wordt aandacht besteed aan de ontwikkeling en validering van clinimetrische uitkomstmaten voor rug- en schouderaandoeningen en aan de incidentie en het beloop van diverse weke delen aandoeningen in de eerste lijn.

In het Jan van Breemen Instituut in Amsterdam is onderzocht in hoeverre psychogene factoren van invloed waren op de pijnbeleving van patiënten met chronische rugklachten, zowel bij patiënten in de tweede lijn als bij huisartspatiënten, en of voor het onderscheiden van psychogene versus niet-psychogene rugklachten een valide vragenlijst kon worden ontwikkeld. Verder is in samenwerking met de vakgroep Endocrinologie in Leiden het in Arnhem aangevangen onderzoek naar hormonale stoornissen als oorzaak van fibromyalgie voortgezet.

Het Coronel Instituut van de universiteit van Amsterdam, het interuniversitair studiecentrum Arbeid en Gezondheid en de faculteit Bewegingswetenschappen van de Vrije Universiteit verrichten onderzoek naar beroepsgebondenheid van aandoeningen van het bewegingsapparaat.

Overige aandoeningen

In het Jan van Breemen Instituut is recent een onderzoek afgerond naar het voorkomen van bacteriële artritis.

Prothesiologie

In het Slotervaart Ziekenhuis verricht de afdeling orthopaedie onderzoek naar klinische toepassing en lange termijn follow-up van prothesen, met name voor de knie en de enkel.

3.3.4 Utrecht

Reumatoïde Artritis

De vakgroep Reumatologie in Utrecht heeft als thema voorkómen en herstel van gewrichtsschade. Verschillende interventiestudies worden in dit kader uitgevoerd. Het klinisch onderzoek van deze afdeling is ingebed binnen de Stichting Reumaonderzoek Utrecht (SRU) waarbinnen alle reumatologische centra uit de regio Utrecht gezamenlijk studies uitvoeren.

Vier verschillende behandelstrategieën worden momenteel bestudeerd om de effecten van milde ten opzichte van 'agressievere' behandeling op lange termijn zichtbaar te maken. In dit kader wordt ook aan toepassing en evaluatie van verschillende ziekte-indicatoren, waaronder meetinstrumenten voor functionele capaciteit en psychologisch welbevinden aandacht besteed. Effecten van oestrogenen, androgenen en hoge kortdurende en lage langdurende glucocorticoid therapie worden bij patiënten met RA onderzocht. Het voorkómen van osteoporose bij patiënten met glucocorticosteroid behandeling door middel van calcium- en vitamine-D- suppletie en bisfosfonaten is in dit kader eveneens onderwerp van studie.

Het klinische glucocorticosteroid onderzoek is gekoppeld aan laboratorium onderzoek waar voorspellende waarden gezocht worden voor het al dan niet goed reageren op dergelijke therapieën. De vakgroepen Klinische Psychologie en Gezondheid te Utrecht en Medische Psychologie te Nijmegen verrichten in samenwerking met de vakgroep Reumatologie onderzoek naar de manier waarop RA patiënten omgaan met hun ziekte (coping) en welke correlaties te vinden zijn met parameters voor ziekteactiviteit en prognose. Er is een evaluatie uitgevoerd van een op coping gericht groepseducatieprogramma. Recent wordt er in samenwerking met het laboratorium ook gekeken naar de invloed van stress op ontstekingsreacties bij RA. In dit samenwerkingsverband is een Nederlandse vragenlijst ontwikkeld voor het meten van de invloed van reumatische aandoeningen op gezondheid en leefwijze (IRGL) en is een vragenlijst voor het vaststellen van functionele capaciteit vertaald en gevalideerd (VDF).

Fundamenteel onderzoek richt zich op de rol van verschillende T helper subsets (de balans tussen Th1 en Th2 cellen). Ook worden de effecten van verschillende ontstekingscomponenten op schade aan gewrichtskraakbeen in vitro bestudeerd. Effecten en beïnvloeding van RA ontstekingscellen uit synovium, synoviale vloeistof en perifeer bloed op humaan kraakbeen weefsel met de nadruk op de rol van de Th1/Th2 balans staat hierbij centraal.

De Vakgroep Infectieziekten en Immunologie van de faculteit Diergeneeskunde van de universiteit Utrecht voert in samenwerking met het Wilhelmina Kinder Ziekenhuis te Utrecht en de vakgroep Reumatologie te Utrecht onderzoek uit naar de rol van stress eiwitten (heat shock proteins, hsp) bij het ontstaan, instandhouden en onderdrukken van artritiden. Dit onderwerp wordt zowel dierexperimenteel (ratten), klinisch (jonge patiënten met Juveniele Chronische Artritis, JCA en volwassenen met RA), alsmede in vitro door middel van cel- en weefselkweek-technieken benaderd. Verder wordt door deze vakgroep onderzoek verricht naar experimentele T-cel-vaccinatie.

Juveniele Chronische Artritis

Het Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) te Utrecht voert onderzoek uit naar de rol van het neuro-endocriene systeem en het autonome zenuwstelsel bij het ontstaan en beloop van JCA. Daarbij wordt aandacht besteed aan de consequenties van autonome dysfunctie bij JCA en de invloed van psychosociale factoren (coping strategieën) op het ziektebeloop. In het kader van deze onderzoeken worden ook instrumenten ontwikkeld en/of gevalideerd voor het meten van autonome dysfunctie, pijn en functionele capaciteit bij kinderen.

In samenwerking met de vakgroep Reumatologie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht en de vakgroep Infectieziekten en Immunologie van de faculteit Diergeneeskunde van de universiteit Utrecht voert het WKZ onderzoek uit naar de rol van stress eiwitten (heat shock proteins, hsp) bij het ontstaan, instandhouden en onderdrukken van artritiden. In samenwerking met de vakgroep Immunologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen is gekeken naar het voorkomen van 'anti-neutrophyl cytoplasmic antibodies' (ANCA's) bij JCA.

Systeem- of bindweefselziekten

De werkgroep Klinische Immunologie en Infectie, een samenwerkingsverband van internisten en reumatologen van het academisch ziekenhuis te Utrecht, heeft aandacht geschonken aan het effect van plasmaferese bij SLE, de behandeling van SLE en het syndroom van Sjögren met mannelijke geslachtshormonen (in proefdiermodellen), het verband tussen aanwezigheid van bepaalde antilichamen bij SLE (antifosfolipiden) en het optreden van miskramen en de pathogenese en behandeling van het antifosfolipiden-syndroom. Tevens werd onderzoek verricht naar diagnostiek, beloop en behandeling van het syndroom van Sjögren. De vakgroep Reumatologie deed daarnaast ook onderzoek naar de behandeling van polymyalgia rheumatica.

Het Wilhelmina Kinderziekenhuis heeft een landelijk onderzoek verricht (binnen de werkgroep JCA) naar het beloop en de functionele capaciteit bij juveniele Mixed Connective Tissue Disease. Verder is onderzoek verricht naar de prognostische factoren bij juveniele dermatomyositis.

Kraakbeenonderzoek en artrose

Bij de vakgroep Reumatologie in Utrecht wordt kraakbeen weefsel in vitro gekweekt, waarbij het materiaal van mensen afkomstig is. Redifferentiatie van fenotypisch veranderde chondrocyten (gededifferentieerde kraakbeencellen) staat binnen het hoofdthema voorkómen en herstel van kraakbeenschade hierbij centraal.

Het effect van groeifactoren, cytokinen, mechanische en hydrostatische belasting op proteoglycaan turnover wordt hierbij bestudeerd. Tevens wordt dierexperimenteel herstel van artrose bestudeerd in honden (Pond Nuki model). In samenwerking met de afdeling orthopaedie loopt er een klinische studie naar herstel van artrose door middel van gewrichtsdistractie die resulteert in intermitterende hydrostatische druk op het gewrichtskraakbeen zonder mechanische belasting. Binnen deze vraagstellingen wordt door TNO Preventie en Gezondheid de collageen component bestudeerd.

De effectiviteit van fysiotherapie is onderwerp van onderzoek van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Eerstelijns Gezondheidszorg (NIVEL) in Utrecht. In dit onderzoek komen ook psychosociale aspecten aan bod.

3.3.5 Leiden

Reumatoïde Artritis

In Leiden is veel klinisch interventie-onderzoek verricht. Verschillende DMARDs zijn getest op effectiviteit en bijwerkingen. Hierbij is en wordt recent ook gekeken naar nieuwe vormen van immuuntherapie (zoals anti-CD4+ en anti-TNF α). Recent is onderzoek aangevangen naar het staken van DMARDs na vele jaren van succesvol gebruik. Veel aandacht is besteed aan het optreden en de behandeling van extra-articulaire manifestaties bij RA, zoals het syndroom van Felty en vasculitis. Er is onderzoek gedaan naar het optreden van maagproblemen bij RA-patiënten, met name onder invloed van gebruik van 'non steroïdal anti-inflammatory drugs' (NSAID's), naar het botmetabolisme bij RA-patiënten en mogelijke preventie van botafbraak en naar nierfunctie-stoornissen als gevolg van RA en de behandeling daarvan met NSAID's en cyclosporine.

In samenwerking met de vakgroep Radiologie in Leiden is enig onderzoek verricht naar radiologie bij RA. Recent is een onderzoek gedaan naar de diagnostiek van gewrichtsontstekingen met behulp van scintigrafie, naar monitoring van bijwerkingen van 'disease modifying anti-rheumatic drugs' (DMARDs) en naar indicatiestelling en effecten van ziekenhuisopname in relatie tot opnameduur.

Nieuw onderzoek betreft het vaststellen van een groot aantal parameters van ontsteking in synoviale biopten, synoviale vloeistof en bloed, en genetische en klinische kenmerken bij patiënten met 'early arthritis'. Na één jaar worden deze dan gecorreleerd aan de uitkomsten van het ziekteproces (wel/niet RA, gewrichtsschade, etcetera).

Wat betreft epidemiologie is eind jaren zeventig is onderzoek verricht naar de invloed van persoonlijkheidsstructuur en stress op het ontstaan van RA. In de tachtiger jaren is gekeken naar de relatie tussen het optreden of verergeren van RA en het voorafgaand gebruik van orale anticonceptiva, het aantal zwangerschappen, de aanwezigheid van reumafactoren in het bloed en bepaalde genetische factoren (met name HLA-DR4). Recent is een onderzoek afgerond naar de kenmerken van RA bij oudere patiënten (boven de 60 jaar) en de waarde van behandeling met corticosteroïden bij deze groep. Het fundamentele onderzoek van de vakgroep Reumatologie in Leiden richt zich op het karakteriseren van de auto-immuunreactie, die kenmerkend is voor RA. In Leiden is veel onderzoek verricht met van patiënten afkomstig materiaal (bloed, gewrichtsvocht, etcetera), waarbij gepoogd is een vertaling te maken van de bevindingen uit proefdieronderzoek naar de mens. Het onderzoek heeft zich vooral gericht op de achtereenvolgende gebeurtenissen in de ontstekingsreactie, zoals de rol van de T-cellen daarin en de cytokinen en enzymen.

In samenwerking met de afdeling Haematologie is gekeken naar de rol van heat shock proteïnen (hsp). In samenwerking met de divisie Vaat- en Bind-weefselonderzoek (VBO) van TNO Preventie en Gezondheid (TNO-PG) te Leiden vindt onderzoek plaats naar de relatie tussen het plasminogeen-activatie systeem en ontstekingsactiviteit en -mechanisme bij RA, alsmede de mechanismen en enzymen, die betrokken zijn bij de kraakbeen-afbraak.

De divisie Immunologische Ziekten en Infectieziekten (I&I) van TNO-PG heeft enig immunologisch onderzoek verricht, vooral gericht op de expressie van bepaalde genen die coderen voor T-cel-receptoren. De divisie Collectieve Preventie (COP) voert samen met de divisie Arbeid en Gezondheid onderzoek uit naar de gevolgen van reumatische aandoeningen, waaronder RA, voor de arbeidsparticipatie en -situatie. De SDR (Standaard Diagnose-registratie van Reumatische Ziekten; zie paragraaf 1.3) wordt onder auspiciën van de CR-TNO binnen COP beheerd.

Juveniele Chronische Artritis

Bij de vakgroep Reumatologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden is onderzoek verricht naar klinische manifestaties en behandelstrategieën bij JCA type 3 (oligoarticulaire type).

TNO Preventie en Gezondheid verricht onderzoek naar de gevolgen van reumatische aandoeningen voor de arbeidsmarktpositie en arbeidsomstandigheden. Daarbij wordt aandacht besteed aan adolescenten met JCA, voor wie vooral de scholing en toetreding op de arbeidsmarkt van belang zijn. Een andere onderzoekslijn richt zich op het ontwikkelen van een meetinstrument voor kwaliteit van leven bij kinderen met chronische ziekten, waaronder JCA.

Spondylartropathieën

De vakgroep Reumatologie in Leiden heeft eind zeventiger en begin tachtiger jaren onderzoek verricht naar SA en artritis psoriatica. Een gedeelte van dit onderzoek werd verricht in samenwerking met de afdeling Epidemiologie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam (vervolgstudies op EPOZ-onderzoek). Daarna waren vooral reactieve artritis en de behandeling van spondylartropathieën onderwerp van studie.

Systeem- of bindweefselziekten

Door de vakgroep Reumatologie te Leiden is onderzoek verricht naar de pathofysiologie en diagnostiek van het syndroom van Sjögren. Verder is de relatie tussen aanwezigheid van het auto-antilichaam 'C1q' en ziekteverschijnselen (m.n. nefritis) bij SLE bestudeerd.

Kraakbeenonderzoek en artrose

De divisie Vaat- en Bindweefselonderzoek (VBO) van TNO Preventie en Gezondheid in Leiden verricht fundamenteel kraakbeenonderzoek met humaan materiaal en proefdieren, vooral gericht op samenstelling en functie van het collageennetwerk en genetische markers voor bepaalde typen collageen, die mogelijk predisponeren voor artrose. Hierbij wordt tevens gezocht naar markers voor kraakbeenafbraak die gemeten kunnen worden in bloed of urine.

In samenwerking met de divisie Collectieve Preventie (COP) en de vakgroep Epidemiologie en Biostatistiek van de Erasmus Universiteit Rotterdam worden in gecombineerd epidemiologisch en biomedisch onderzoek de relatie tussen hyperglycaemie, niet-enzymatische glycering en artrose en potentiële genetische determinanten van artrose onderzocht. In de divisie COP wordt verder bestudeerd hoe patiënten omgaan met artrose van knie of heup; op basis van de resultaten van dat onderzoek wordt een voorlichtingsprogramma ontwikkeld. De vakgroep Huisartsgeneeskunde in Leiden heeft een vergelijkende studie van NSAIDs bij artrose verricht.

Weke delen reuma

In de vakgroep Reumatologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden is onderzoek gedaan naar diagnostiek van aspecifieke rugklachten. De divisie Arbeid en Gezondheid (A&G) van TNO Preventie en Gezondheid (TNO-PG) te Leiden besteedt aandacht aan het beroepsgebonden ontstaan van klachten van het houdings- en bewegingsapparaat, alsmede aan problemen bij het uitvoeren van het werk, die daardoor ontstaan (arbeidshandicap).

Overige aandoeningen

De vakgroep Reumatologie te Leiden heeft naast bovengenoemde onderwerpen ook onderzoek verricht naar bacteriële en virale artritis en het staken van behandeling bij jicht bij patiënten, die geruime tijd geen aanvallen meer hebben gehad.

Prothesiologie

De vakgroep Orthopaedie in Leiden verricht in samenwerking met het Laboratorium voor Biomaterialen zowel fundamenteel als toegepast onderzoek naar prothesen. Bij het fundamentele onderzoek gaat het om de materialen en de coating daarvan, die het beste kunnen worden toegepast. De reactie op de diverse materialen en de ingroei van het botweefsel in de coatings wordt in proefdiermodellen bestudeerd. Ander onderzoek betreft het in cadavers uittesten van prothesen, technieken om deze in te brengen en röntgen-technieken om deze na inbrenging nauwkeurig in beeld te brengen (stereofotometrie).

In samenwerking met de Technische Universiteit van Delft en de Faculteit Bewegingswetenschappen van de Vrije Universiteit van Amsterdam wordt in het Bewegingslaboratorium gewerkt aan verbetering van de schouderprothese, door nauwkeurig de structuren en functie van de schouder in kaart te brengen en oorzaken van disfunctioneren op te sporen. Het klinische onderzoek betreft de toepassing van verschillende typen prothesen, met name van heup, knie, elleboog en pols, en de lange termijn follow-up daarvan.

3.3.6 Nijmegen

Reumatoïde Artritis

De vakgroep Reumatologie in Nijmegen heeft veel klinisch interventie-onderzoek verricht. Sinds 1989 loopt in samenwerking met de vakgroep Reumatologie in Groningen een grootschalig prospectief onderzoek bij patiënten met een (bij insluiting in het onderzoek) relatief kort bestaande RA. In dit onderzoek wordt volgens protocol en met hulp van reuma-verpleegkundigen een groot aantal parameters in kaart gebracht. Naast (mogelijke) effectiviteit van DMARDs wordt in dit onderzoek ook veel aandacht besteed aan het optreden van bijwerkingen en voorspellende factoren daarvan. Een belangrijk onderwerp van onderzoek is ook hoe de effectiviteit van bepaalde interventies (bijvoorbeeld verminderde ziekteactiviteit) betrouwbaar vastgesteld kan worden. Behalve DMARDs zijn in Nijmegen de indicaties en effectiviteit van synovectomie met geïnjecteerde radioactieve stoffen onderzocht. Verder is gekeken naar werking van lage doses corticosteroïden, bijwerkingen daarvan op het botmetabolisme en reversibiliteit daarvan, waarbij ook de diagnostiek van verminderde botdichtheid aan de orde was. Met materiaal afkomstig van de patiënten met recent ontstane RA en hun familieleden en van zogenaamde 'multiple case' families wordt genetisch onderzoek verricht. Tenslotte worden ook hier enkele mogelijkheden voor immuuntherapie onderzocht. In samenwerking met de vakgroep Biochemie van de katholieke universiteit te Nijmegen is onderzoek verricht naar serologie bij RA (met name reumafactoren) en celbiologie.

De vakgroep Medische Psychologie heeft in samenwerking met de vakgroep Reumatologie en de Sint Maartenskliniek te Nijmegen het coping-gedrag van RA-patiënten onderzocht. Daarbij is een instrument ontwikkeld voor het vaststellen van de coping-mechanismen die RA-patiënten toepassen. Samen met de Utrechtse vakgroepen Klinische Psychologie en Reumatologie wordt naar correlaties tussen psychosociale en klinische parameters gezocht en wordt een groepseducatie-programma geëvalueerd.

De vakgroep Reumatologie heeft veel laboratorium-onderzoek verricht naar het ontstekingsmechanisme en het ontstaan van kraakbeenschade daardoor in proefdiermodellen (met name ratten). Ook konden in deze modellen mogelijke therapievormen (NSAIDs, corticosteroïden, DMARDs) worden onderzocht op effectiviteit en bijwerkingen. In samenwerking met de vakgroep Farmacologie is onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek van een aantal NSAIDs.

Spondylartropathieën

Bij de vakgroep Reumatologie te Nijmegen is in samenwerking met de St. Maartenskliniek aldaar de behandeling van SA met verschillende NSAIDs onderzocht. Ook is recent een open studie uitgevoerd naar de effectiviteit van MTX bij SA. Verder heeft men een functionele index voor SA ontwikkeld en gevalideerd.

Bij de vakgroep Microbiologie wordt in samenwerking met een aantal afdelingen reumatologie van perifere ziekenhuizen recent onderzoek verricht naar chronische yersiniose en mogelijke correlatie met chronisch recidiverende oligoarthritis.

Systeem- of bindweefselziekten

Aan de katholieke universiteit van Nijmegen voert de vakgroep Biochemie in samenwerking met de vakgroep Reumatologie en de St. Maartenskliniek te Nijmegen ook onderzoek uit naar het voorkomen van auto-antilichamen en hun relatie met de diagnose van de patiënt. Hier ligt het accent echter meer op het vroegtijdig onderscheiden van specifieke ziektebeelden op basis van aan- of afwezigheid van bepaalde antilichamen, het ontstaan, de structuur en de immunologische eigenschappen van de antilichamen zelf en de structuur en de samenstelling van de auto-antigenen. Er wordt ook onderzoek verricht naar het onderdeel van een antigeen, dat wordt herkend door een bepaald antilichaam ('epitope mapping'). Ook zijn genetische aspecten van belang, omdat niet iedereen op gelijke wijze reageert op antigene prikkels en in geval van auto-immuniteit er een soort ontsporing van de immuunreactie plaatsvindt, waardoor antilichamen zich richten tegen lichaamseigen structuren. Er zijn inmiddels verschillende technieken ontwikkeld om, uitgaande van (perifere) bloedcellen van de patiënt, humane auto-antistoffen te cloneren, zodat een betere bestudering van deze moleculen mogelijk is geworden. Een veelheid van antilichamen tegen nucleïnezuuren en aan DNA en RNA geassocieerde eiwitten en de relatie met afzonderlijke ziektebeelden en ziekte-activiteit is onderzocht. De vakgroep Biochemie heeft zich tevens toegelegd op de produktie van recombinant antigenen, waarmee eenvoudige en gevoelige testsystemen (ELISA's) kunnen worden ontwikkeld.

Vanaf 1994 heeft de groep zich ook sterker gericht op de bestudering van RA. Zo wordt het totale gen-expressie-patroon van macrofagen van RA-patiënten geanalyseerd om te ontdekken waarom deze macrofagen zoveel agressiever zijn dan die van controle personen. Ook wordt geprobeerd het antigene gedeelte van de RA-specifieke perinucleaire factor (een auto-antigeen), recent geïdentificeerd als het eiwit filaggrine, te cloneren en geschikt te maken voor een simpele ELISA-test.

De afdeling Nefrologie bestudeert in nauwe samenwerking met het CLB te Amsterdam de rol van auto-antistoffen en de rol van apoptose bij het ontstaan van LE-nefritis. De vakgroep Reumatologie heeft recent een onderzoek afgerond naar de effectiviteit van MTX bij sclerodermie.

Kraakbeenonderzoek en artrose

De vakgroep Reumatologie te Nijmegen heeft in samenwerking met de Orthopaedie aldaar recent een model voor het opwekken van artrose in muizen ontwikkeld. Eerder werden al diervormen ontwikkeld voor het bestuderen van de schadelijke gevolgen van artritis of het toedienen van medicamenten (NSAIDs, glucocorticosteroiden) op kraakbeen.

De vakgroep Orthopaedie doet onderzoek naar het inbrengen van bot- en kraakbeentransplantaten.

Prothesiologie

De vakgroep Orthopaedie te Nijmegen verricht veel fundamenteel prothese-onderzoek, met name ten aanzien van heupprothesen. Onderwerpen daarbij zijn onder andere de modellering en biomechanica van de prothese, de remodellering van bot en vaatveranderingen na plaatsing van een prothese en de reacties die optreden op het grensvlak van bot en prothese, die van verschillende coatings is voorzien.

3.3.7 Rotterdam

Reumatoïde Artritis

In Rotterdam ontbreekt een universitaire vakgroep reumatologie. In de Daniël den Hoed Kliniek te Rotterdam wordt op bescheiden schaal onderzoek op het gebied van RA verricht, vooral in samenwerking met het CLB te Amsterdam. In het verleden is onderzoek verricht naar de rol van zuurstofradicalen bij het ontstekingsproces van RA. In samenwerking met de afdeling Immunologie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam is onderzoek verricht naar de rol van de darmflora als drijvende immunogene kracht in RA. Recent is onderzoek uitgevoerd naar de werkzaamheid van erytropoëetine bij RA-patiënten met de vaak voorkomende complicatie bloedarmoede.

In het begin van de jaren tachtig is door de vakgroep Biochemie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam onderzoek verricht naar prostaglandines en hun rol in het ontstekingsproces bij RA.

Spondylartropathieën

In de vakgroepen Anatomie en Medische Technologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam anatomische, biomechanische en radiologische aspecten van het sacroïliacale gewricht bestudeerd.

Systeem- of bindweefselziekten

De Daniël den Hoed kliniek te Rotterdam heeft aandacht besteed aan manifestaties van SLE, zoals nefritis en cerebrale problemen. Ook diagnostiek en oogonderzoek bij het syndroom van Sjögren zijn hier bestudeerd. In samenwerking met het Sofia Kinderziekenhuis te Rotterdam is het voorkomen van congenitaal hartblock bij baby's van SLE-patiënten onderzocht.

Kraakbeenonderzoek en artrose

De vakgroep Epidemiologie en Biostatistiek van de Erasmus Universiteit van Rotterdam heeft veel epidemiologisch onderzoek verricht gericht op voorkomen en determinanten van artrose en beperkingen in de activiteiten van het dagelijks leven als gevolg daarvan. Zowel in de EPOZ-studie en vervolgstudies daarvan als in de recent uitgevoerde ERGO-studie (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen) is artrose een belangrijk onderwerp geweest. In het ERGO-onderzoek wordt ook aandacht besteed aan de relatie tussen osteoporose en artrose.

Weke delen reuma

Als uitwerking van het EPOZ-onderzoek van het Instituut Epidemiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam is een proefschrift verschenen over lage rugpijn, waarin onder meer het verband tussen het voorkomen van rugklachten en afwijkingen bij lichamelijk en diagnostisch onderzoek zijn onderzocht. Recent is door de vakgroep huisartsgeneeskunde te Rotterdam onderzoek verricht naar schouderklachten, waarbij gepoogd is een valide classificatie van veel voorkomende schouderaandoeningen op te stellen.

Het Instituut voor Maatschappelijke Gezondheidszorg (IMGZ) van de Erasmus Universiteit verricht onderzoek op het terrein van beroepsgebondenheid van aandoeningen van het bewegingsapparaat.

3.3.8 Maastricht

Reumatoïde Artritis

De afdeling Reumatologie in Maastricht, die onderdeel uitmaakt van de vakgroep Inwendige Geneeskunde, heeft recent een multi-centre onderzoek opgezet, waarbij de combinatie van verschillende DMARDs met corticosteroïden worden onderzocht (COBRA). Daarnaast lopen enkele kleinere geneesmiddelenonderzoeken. De afdeling is mede-oprichter van de internationale OMERACT-werkgroep, die consensus heeft bewerkstelligd over de te hanteren uitkomstmaten bij klinische interventiestudies bij RA. Dit werk wordt voortgezet bij andere reumatische ziekten en op het gebied van maten voor kwaliteit van leven, toxiciteit, psychosociale factoren en kosten. Een ander aandachtsgebied is klinisch epidemiologisch en populatie-epidemiologisch onderzoek gericht op RA en andere reumatische aandoeningen. Medical technology assessment (MTA) en quality assurance zijn daarbij belangrijke onderwerpen van studie. Verder wordt gewerkt aan de ontwikkeling en evaluatie van een instrument (RA-QoL) voor het meten van quality of life door middel van de zogenaamde utiliteitsmeting, waarbij de prioriteiten van de patiënt voorop staan. Tenslotte wordt gewerkt aan evaluatie van röntgenscoringstechnieken bij RA.

De vakgroep Verplegingswetenschap van de universiteit Limburg heeft onderzoek verricht naar fysieke en psychosociale problemen van oudere RA-patiënten in het dagelijks leven.

Spondylartropathieën

De vakgroep Reumatologie in Maastricht heeft onderzoek verricht naar effecten van groepsoefentherapie bij SA. In het kader van dat onderzoek is ook een meetinstrument voor gezondheidsgelateerde 'kwaliteit van leven' ontwikkeld, waarbij prioriteiten van patiënten met de zogenaamde utiliteitsmeting konden worden betrokken. Bovendien vervult deze vakgroep een belangrijke rol in het Europees en internationaal netwerk voor de studie van spondylartropathieën en het opstellen van diagnostische criteria. Ook wordt in OMERACT-verband gewerkt aan de standaardisatie van uitkomstmaten bij de beoordeling van therapeutische interventies bij SA.

Kraakbeenonderzoek en artrose

Bij de vakgroep Orthopaedie te Maastricht wordt op kleine schaal kraakbeenonderzoek verricht met proefdieren.

De vakgroep Reumatologie levert in OMERACT-verband een bijdrage aan het internationaal standaardiseren van uitkomstmaten bij de evaluatie van verschillende behandelvormen voor artrose.

Weke delen reuma

De vakgroep Reumatologie te Maastricht heeft onderzoek uitgevoerd naar sociale netwerken van patiënten met fibromyalgie. Ook zijn hier de effecten van bio-feedback- en fitness-training bestudeerd. De vakgroep Gezondheidsvoorlichting van de universiteit Limburg doet onderzoek naar de effecten van voorlichting aan patiënten met fibromyalgie.

De vakgroep Epidemiologie van de universiteit van Limburg te Maastricht heeft onderzoek verricht naar de effectiviteit van enkele fysiotherapeutische interventies bij weke delen reuma, met name rug- en schouderklachten.

Overige aandoeningen

De vakgroep Reumatologie heeft in verschillende onderzoeken aandacht besteed aan epidemiologie, diagnostiek en behandeling van Lyme artritis. Recent is onderzoek gestart naar factoren die van invloed zijn op de therapietrouw.

Prothesiologie

De vakgroep Orthopaedie te Maastricht verricht onderzoek naar klinische toepassing van prothesen met een bepaalde coating.

3.3.9 Overige lokaties

Reumatoïde Artritis

Ook diverse andere afdelingen reumatologie van perifere ziekenhuizen participeren in onderzoek, bijvoorbeeld de afdelingen die georganiseerd zijn in de regionale stichtingen rondom een universiteit. Vaak gaat het om klinisch interventieonderzoek, waarbij meerdere centra nodig zijn om de insluittermijn van patiënten in het onderzoek te verkorten en de representativiteit te vergroten.

In het Medisch Centrum Alkmaar wordt in samenwerking met de vakgroep Reumatologie te Utrecht onderzoek verricht naar de diagnostiek van gewrichtsaandoeningen (met name pols en schouder) met behulp van echografie.

In het biomedical primate research centre (BPRC) te Rijswijk wordt in proefdiermodellen (rhesus-ape en ratten) enig onderzoek verricht naar de relatie tussen HLA-type en de inductie van artritis.

Het Instituut voor Revalidatievraagstukken (IRV) te Hoensbroek heeft onder patiënten, die lid waren van de Reumapatiëntenbond en die leden aan RA, de ziekte van Bechterew, artrose of fibromyalgie, een onderzoek uitgevoerd naar de invloed van reumatische aandoeningen op het dagelijkse leven van patiënten en op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven.

Spondylartropathieën

In de afdeling reumatologie van het 'de Wever' Ziekenhuis te Heerlen zijn patiënten die werden verwezen met chronisch inflammatoire rugpijn bestudeerd, waarbij met name is gekeken naar de methoden en criteria voor het stellen van de diagnose SA.

Weke delen reuma

Het Instituut voor Revalidatievraagstukken (IRV) te Hoensbroek onderzoekt de effectiviteit van psychologische behandelmethoden bij patiënten met chronisch lage rugpijn en fibromyalgie.

In het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem is onderzoek verricht naar mogelijke hormonale stoornissen, die ten grondslag zouden kunnen liggen aan fibromyalgie. Dit onderzoek is later voortgezet in het Jan van Breemen Instituut te Amsterdam in samenwerking met de vakgroep Endocrinologie te Leiden.

Prothesiologie

De afdelingen Orthopaedie in Alkmaar en Dordrecht hebben los van elkaar enig onderzoek verricht naar verschillende typen polsprothesen.

3.3.10 Samenvatting van de belangrijkste onderzoeksrichtingen per lokatie

Tabel 3.3 geeft een samenvatting van de belangrijkste onderzoeksrichtingen per lokatie, waarbij het onderzoek is opgesplitst in fundamenteel versus klinisch. In het klinische onderzoek is het epidemiologisch, psychosociaal en sociaal wetenschappelijk onderzoek inbegrepen.

Tabel 3.3 Samenvatting van belangrijkste onderzoeksrichtingen per lokatie

Onderzoeklocatie	RA		JCA		SA		SYS		OA		WDR		P
	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	
Reumatologie AZ Groningen	x	x					x	x					
Klinische Immunologie AZ Groningen							x	x					
Revalidatie AZ Groningen												x	
Medische Sociologie RU Groningen		x											
Vakgroep Reumatologie Twente		x		x								x	
Jan van Breemen Instituut Amsterdam		x							x		x	x	
Centr. Lab. Bloedtransfusiedienst Amsterdam	x				x		x						
Interuniv. Ophthalmologisch Instituut Amsterdam					x								
EMGO-Instituut VU Amsterdam												x	
Huisartsgeneeskunde VU Amsterdam												x	
Coronel Instituut GU Amsterdam												x	
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam													x
Reumatologie AZ Utrecht	x	x					x	x	x	x			
Klinische Immunologie AZ Utrecht								x					
Huisartsgeneeskunde AZ Utrecht							x						x
Klinische Psychologie RU Utrecht		x											
Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht				x		x							
Immunologie Diengeneeskunde RU Utrecht	x												

RA: Reumatoïde Artritis

JCA: Juveniele Chronische Artritis

SA: Spondylartropathieën

SYS: Systeemziekten

OA: (Osteo-)Artrrose

WDR: Weke Delen Reuma

P: Prothesiologie

F: Fundamenteel onderzoek

K: Klinisch onderzoek

(incl. epidemiologisch, psychosociaal en sociaal-wetenschappelijk onderzoek)

Tabel 3.3 (vervolg) Samenvatting van belangrijkste onderzoeksrichtingen per lokatie

Onderzoekslocatie	RA		JCA		SA		SYS		OA		WDR		P
	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	F	K	
Reumatologie AZ Leiden	x	x		x		x	x	x				x	
Haematologie AZ Leiden	x												
Orthopaedie AZ Leiden													x
Huisartsgeneeskunde AZ Leiden										x			
TNO Preventie en Gezondheid Leiden	x	x		x					x	x		x	
Reumatologie AZ Nijmegen	x	x				x		x					
Neurologie AZ Nijmegen													
Orthopaedie AZ Nijmegen							x						x
Medische Psychologie AZ Nijmegen		x											
Biochemie KU Nijmegen	x							x					
Microbiologie KU Nijmegen					x								
Epidemiologie EU Rotterdam		x				x			x			x	
Immunologie EU Rotterdam	x								x			x	
Daniël den Hoed Kliniek Rotterdam	x	x						x					
Reumatologie AZ Maastricht		x				x				x		x	
Orthopaedie AZ Maastricht										x			x
Epidemiologie/Gez.h.wetensch. RU Limburg												x	

RA: Reumatoïde Artritis
JCA: Juvenile Chronische Artritis
SA: Spondylartropathieën
SYS: Systeemziekten
OA: (Osteo-)Artrrose
WDR: Weke Delen Reuma

P: Prothesiologie
F: Fundamenteel onderzoek
K: Klinisch onderzoek
(incl. epidemiologisch, psychosociaal en sociaal-wetenschappelijk onderzoek)

4 OVERZICHT PER DEELGEBIED VAN HET REUMAONDERZOEK

4.1 Onderzoek met betrekking tot Reumatoïde Artritis (RA)

4.1.1 Inleiding en epidemiologie van RA

Reumatoïde Artritis (RA) is een chronisch inflammatoire gewrichtsaandoening, waarbij ook systemische verschijnselen kunnen optreden, zoals noduli, vasculitis, longafwijkingen, amyloïdose, het syndroom van Sjögren en het syndroom van Felty. De ernst van de gewrichtsontsteking kan sterk verschillen tussen patiënten en wisselen bij één patiënt in de loop van de tijd. Door de ziekte kunnen ernstige gewrichtsdestructies optreden, met vele functionele beperkingen als gevolg. Soms kan de ontsteking ook volledig uitdoven. RA kan gerekend worden tot de auto-immuunziekten, waarbij als reactie op een nog onbekende prikkel het immuunsysteem ontspoord en zich richt tegen lichaamseigen structuren, waarschijnlijk gelegen in het gewricht (synovium of kraakbeen).

Voor het verkrijgen homogene groepen voor wat betreft de diagnose RA ten behoeve van onderzoek of registraties zijn classificatiecriteria ontwikkeld. De belangrijkste zijn afkomstig van de American College of Rheumatology (ACR, voorheen American Rheumatism Association (ARA)). In 1958 heeft deze organisatie haar eerste criteria voor RA gepubliceerd ('58 ARA-criteria), waarbij afhankelijk van het aantal aanwezige criteria onderscheid werd gemaakt in mogelijke, waarschijnlijke en zekere of klassieke RA. In 1987 is zijn deze criteria gereviseerd ('87 ARA-criteria). Indien nu voldaan wordt aan vier of meer van in totaal zeven criteria, dan wordt gesproken van RA. De 'diagnoses' mogelijke en waarschijnlijke RA zijn daarbij vervallen; bij patiënten die niet voldoen aan ten minste vier criteria is sprake van een andere of geen diagnose.

Bij gebruik van de '58 ARA-criteria heeft RA in de volwassen bevolking een *prevalentie* (aantal op bepaald moment bestaande gevallen) van ongeveer 1%. De prevalentie van definitieve of klassieke RA in Nederland kan worden afgeleid uit drie studies (steekproef 3 gemeenten (de Blécourt 1953), steekproef 68 gemeenten (de Graaff 1962) en 2 wijken van Zoetermeer (Valkenburg 1979)), waarin deze varieert van 0,7% tot 0,9%.

De *incidentie* (aantal nieuwe gevallen in een bepaalde tijdsperiode) is veel moeilijker vast te stellen, omdat de ziekte relatief zeldzaam is. Een goed bevolkingsonderzoek naar incidentie van RA, waarbij classificatiecriteria zijn gehanteerd, is in Nederland nooit verricht.

In de jaren vijftig en zestig is in het reumacentrum van Rotterdam-Zuid op een bevolking van 15 jaar en ouder een incidentie berekend van 0,87‰, echter dit getal is circa twee keer te hoog omdat hierin zowel waarschijnlijke als zekere en klassieke RA zijn meegerekend. Schattingen uit onderzoek in de huisartspraktijk (bijvoorbeeld het Reuma-Onderzoek Meerdere Echelons (ROME) of de Continue Morbiditeitsregistratie Nijmegen) komen voor Nederland uit op een incidentie van ongeveer 0,4‰ per jaar.

Dat de prevalentie in verhouding tot de incidentie relatief hoog is wordt vooral bepaald door de lange ziekteduur, hoewel is aangetoond dat bij patiënten met ernstige RA de gemiddelde levensverwachting aanzienlijk (vijf tot tien jaar) is bekort. De Standaard Diagnose-registratie van Reumatische Ziekten (SDR) bevat gegevens over aantallen patiënten in praktijken van reumatologen. Op basis hiervan kan berekend worden dat ongeveer 0,2% van de volwassen bevolking bij de reumatoloog onder behandeling is wegens (definitieve of klassieke) RA. Het aanbod aan nieuwe RA-patiënten bedraagt ongeveer 0,2‰ per jaar. In totaal zien de reumatologen jaarlijks ongeveer 22.000 patiënten met bestaande en nieuwe RA.

Uit de Landelijke Medische Registratie (LMR) van de SIG blijkt, dat jaarlijks ongeveer 4300 opnames plaatsvinden, waarbij RA als hoofddiagnose wordt geregistreerd, waarvan bijna twee derde bij de reumatoloog. In totaal wordt jaarlijks bij circa 8100 opnames RA als hoofd- of nevendiagnose geregistreerd. Met name orthopaeden, internisten en plastisch chirurgen nemen het grootste deel van de opnames bij niet reumatologen voor hun rekening. De gemiddelde opnameduur van RA-patiënten bedraagt ongeveer 22 dagen.

4.1.2 Pathofysiologie van RA

De afgelopen 15 jaar is zeer veel voortgang geboekt in het identificeren van de factoren en mediators, die betrokken zijn bij het ontstekingsproces en de daarop volgende gewrichtsdestructie, waardoor RA wordt gekenmerkt. Het onderzoek op dit terrein vindt natuurlijk niet geïsoleerd plaats, maar sluit aan bij ontwikkelingen in ander onderzoek. Twee gebieden van onderzoek, die in dit rapport geen expliciete aandacht krijgen omdat zij niet specifiek op reumatische aandoeningen zijn gericht, zijn hierbij zeker belangrijk.

Dit betreft ten eerste het immunologische onderzoek naar de rol van B- en T-cellen, macrofagen, cytokines, (epitopen op) antigenen, antistoffen en immuuncomplexen. Ten tweede gaat het om het genetische onderzoek, met de rol daarin van het HLA-systeem.

Op een aantal technologische ontwikkelingen, die van groot belang zijn geweest voor de verdere voortgang van het fundamentele reumaonderzoek, wordt kort ingegaan. Dit betreft de ontwikkeling van dierexperimentele arthritis modellen (inductie arthritis in ratten of apen met componenten van collageen, bacteriecelwanden en dergelijke; de 'inbouw' van menselijk genetisch materiaal in muizen (transgene muizen) of uitschakelen van bepaalde genen van muizen (knock-out muizen)); de recombinant eiwit productie, waardoor men de beschikking kreeg over zuivere ontstekings-mediators en monoclonale antilichamen; en het ontwikkelen van toedieningsvormen voor cytokineblokkers.

4.1.2.1 De ontstekingsreactie bij RA

Helaas kon tot op heden de oorzaak van RA, waardoor het gehele ziekteproces in gang wordt gezet, nog niet worden vastgesteld. Wel heeft het toegenomen inzicht in de pathofysiologie geleid tot duidelijke aanknopingspunten voor diagnostiek en therapie. Op verschillende plaatsen en wijzen is hieraan in groter internationaal verband gewerkt, door middel van proefdieronderzoek en onderzoek van materiaal afkomstig van mensen (weefsel, cellen, bloed, gewrichtsvocht, etcetera). Er zijn steeds meer argumenten om aan te nemen dat RA een autoimmuunziekte is, waarbij (bepaalde) T-cellen een centrale rol spelen. De ontsteking kan in gang worden gezet doordat het immuunsysteem tegen een bepaald micro-organisme (bacterie of virus) een afweerreactie in gang zet, waarbij antistoffen worden geproduceerd, die kruisreageren met bestanddelen van het gewricht (mimicry). Er zijn verschillende auto-immuunreacties aangetoond tegen specifieke bouwstenen van het gewricht, zoals proteoglycanen of collageen type II. Door de ontstekingsreactie, waarbij ook macrofagen een belangrijke rol spelen, komt een reeks van mediators vrij, waaronder prostaglandines en cytokines worden genoemd. Deze stoffen leiden uiteindelijk tot kraakbeendestructie via het activeren van (aanmaak en of afgifte van) bepaalde enzymen, die voor een deel zijn geïdentificeerd. De cytokines veroorzaken ook een verandering in de functie van chondrocyten (kraakbeencellen), waardoor kraakbeenmatrix wordt afgebroken.

In de loop van het ziekteproces komt een reactie van het synovium op gang, waarbij synoviale bindweefselcellen met bloedvaatjes en ontstekingscellen uitgroeien over het gewrichtskraakbeen; dit wordt pannusvorming genoemd.

Op het grensvlak van pannus en gewrichtskraakbeen is de destructie het hevigst. De destructie door pannusweefsel is mogelijk onafhankelijk van de ontstekingsactiviteit in gewrichtsvocht, hetgeen zou betekenen dat het destructieve proces voortschrijdt, ook als de (objectief waarneembare) ontstekingsactiviteit is afgenomen. Het vroegtijdig remmen van de ontstekingsreactie, waardoor de pannusvorming in gang wordt gezet, is daarom waarschijnlijk van groot belang om latere gewrichtsschade te voorkomen.

Het ontstekingsproces is als volgt te schematiseren:

oorzakelijke factor -> reactie T-cellen: -> activatie macrofagen -> cytokine-productie -> destructie via enzymen
-> activatie synoviocyten -> pannusweefsel -> destructie via enzymen

De bijdrage van Nederlands onderzoek aan het ophelderen van de verschillende onderdelen van dit ontstekingsproces wordt in de volgende paragrafen besproken:

De rol van heat shock proteïnen (hsp) bij RA

Veel onderzoek is gericht geweest op het identificeren van de 'trigger' van de ontstekingsreactie van RA. Vele bacteriën en virussen hebben daarbij centraal gestaan, echter een eenduidige relatie tussen RA enerzijds en een infectie anderzijds kon nooit worden aangetoond. Waarschijnlijk ontstaat het proces doordat een nog onbekend antigeen wordt aangeboden aan specifieke T-lymfocyten van een daarvoor - door (onder meer) genetische achtergrond - gevoelige persoon.

Een interessant onderwerp van onderzoek betrof de zogenaamde 'heat-shock-proteïnen' (hsp). Dit zijn eiwitten, die met name in stress-situaties worden gevormd en het organisme beschermen tegen de schadelijke invloeden van bijvoorbeeld temperatuurverhoging en contact met toxische stoffen of virussen; daardoor zijn ze van essentiële betekenis voor ieder levend organisme en geconserveerd aanwezig in de cellen van levende organismen, van bacteriën tot zoogdieren en mensen. Aangetoond is dat bij de mens de afweer tegen mycobacteriën (bijvoorbeeld de tuberculose-bacterie) vooral gericht was tegen de mycobacteriële hsp. Later bleek dit ook het geval te zijn bij veel andere bacteriële infecties. Bij beschadiging van menselijke cellen, bij bijvoorbeeld virale infectie of tumoren, worden ook hsp gevormd als eerste afweerreactie tegen deze schadelijke invloeden.

In proefdieren bleek deze anti-hsp-reactie een rol te spelen bij arthritis. Bepaalde T-cellen bleken namelijk in staat om arthritis te veroorzaken na injectie van gedode mycobacteriën. Het antigeen dat door deze T-cellen wordt herkend is een bacterieel eiwit met een grootte van 65 kilodalton (kD), dat behoort tot de zogenaamde hsp60 eiwitten (hsp met een grootte van tussen 60 en 70 kD).

Indien men deze T-cellen isoleert en inspuit in een ander proefdier, wordt ook in dat dier een artritis geïnduceerd. Het is mogelijk, dat een hsp of een ander eiwit (bijvoorbeeld een onderdeel van kraakbeeneiwit), dat normaal aanwezig is in de mens of in een proefdier, lijkt op dit bacteriële 65 kD eiwit en daarmee dus ook doelwit wordt van deze reactieve T-cellen (mimicry).

Indien een proefdier alleen geïmmuniseerd wordt met het mycobacteriële hsp (en dus niet met de hele mycobacteriën), dan blijkt het beschermd te zijn tegen het opwekken van artritis door hele mycobacteriën. Bovendien treedt bescherming op tegen artritis, die geïnduceerd kan worden door andere stoffen (bijvoorbeeld streptococce celwanden, collageen en bepaalde adjuvantia). Deze bescherming kan weer overgedragen worden op een ander proefdier door het overbrengen van bepaalde T-cel-clonen. Deze zijn gericht tegen dat onderdeel (epitop) van het mycobacteriële hsp, dat sterk overeenkomt met onderdelen van hsp van het proefdier zelf. Immunisatie met dat epitop alleen, hetgeen tegenwoordig mogelijk is via nasale toediening ervan, leidt ook tot bescherming tegen diverse vormen van experimentele artritis. Blijkbaar heeft stimulatie van T-cellen, die het proefdier hsp herkennen via dat epitop, een gunstige invloed op de ontstekingsreactie.

Uit onderzoek bij patiënten met RA en JCA is gebleken dat het humane 65 kD hsp voor meer dan 50% overeenkomt met het mycobacteriële hsp en dat dit humane hsp in versterkte mate wordt aangemaakt door cellen van synovium en kraakbeen. Ook is gebleken dat patiënten met chronische artritis vaker T-cel- en antilichaam-reactiviteit hebben tegen bacteriële hsp dan gezonde personen en dat deze T-cellen zich vooral bevinden in de ontstoken gewrichten. Verder is aangetoond dat mononucleaire cellen in gewrichtsvocht van RA-patiënten door hsp gestimuleerd konden worden tot afbraak van gekweekt kraakbeen.

Deze bevindingen suggereren, dat autoimmunitet tegen hsp een rol speelt bij (chronische) artritis. Waarschijnlijk zijn mycobacteriën of hsp niet van belang voor het ontstaan van de ontstekingsreactie bij RA, wel is sprake van beïnvloeding van de immuunreactie. Immunologische reactiviteit gericht tegen hsp kan een onderdeel zijn van de normale beschermende immuunmechanismen. Concentratie van tegen hsp gerichte T-cellen in het gewricht kan optreden doordat deze cellen naar de plaats van ontsteking trekken. Verder onderzoek moet duidelijk maken in hoeverre T-cellen en antilichamen, die gericht zijn tegen hsp, reageren met structuren in het gewricht en of de T-cel-reactiviteit bijdraagt aan de chroniciteit van de ontsteking.

De rol van T-cellen en macrofagen bij RA

Uit het onderzoek van de laatste tien jaar is vast komen te staan, dat T-cellen een essentiële rol spelen bij de ontsteking bij RA, vooral de zogenaamde CD4+ (helper) T-cellen. Vooral dankzij het onderzoek naar dier-experimenteel opgewekte artritis, waaraan Nederland ook in belangrijke mate heeft bijgedragen, zijn nieuwe inzichten op dit gebied verkregen.

De laatste jaren is gebleken, dat er functioneel onderscheid gemaakt kan worden in twee groepen T-helper (Th) cellen. De ene groep (Th1), die vooral wordt gevormd in reactie op bacteriële infecties, kan bij stimulering de ontsteking verergeren, de andere groep (Th2) kan de eerste groep afremmen. De Th1/Th2 balans is daarom van groot belang. De T-cellen worden geactiveerd doordat (onderdelen van) antigenen binden aan de receptoren na aanbidding door een antigeen presenterende cel via eiwitten van het 'major histocompatibility complex' (MHC), de zogenaamde HLA-eiwitten. Momenteel wordt onderzocht welke receptoren dat zijn en of de T-cellen via het opwekken van een immuunreactie tegen (onderdelen van) deze receptoren uitgeschakeld kunnen worden. Daarnaast wordt gepoogd om de epitopen van de antigenen op te sporen, waartegen de T-cel-reactie gericht is. Afhankelijk van het epitoom, de kwaliteit en wijze van aanbidding daarvan aan de T-cel via MHC-eiwitten en de aanwezige T-cel-receptor komt op de antigene prikkel een ontstekingsbevorderende of -remmende reactie op gang. Gezocht wordt naar manieren om deze reacties in gunstige zin te beïnvloeden.

Lokale ontstekingsmediatoren bij RA

Prostaglandines

In het begin van de jaren tachtig is veel aandacht besteed aan de rol van prostaglandines (PG) in de ontstekingsreactie bij RA. PG zijn lokale ontstekingsmediatoren, die in verhoogde mate voorkomen in het gewrichtsvocht van patiënten met RA. Vooral een bepaald type, het PGE₂ is daarbij van belang. In onderzoek met celculturen en proefdieren bleek de acute ontstekingsreactie door PGE₂ te worden bevorderd, terwijl in de chronische fase de ontsteking wordt geremd. Door aspirine en niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAIDs) verdwijnt de verhoogde spiegel van PGE₂ in het gewrichtsvocht van RA-patiënten. Hierdoor kunnen de acute symptomen worden verlicht. De progressie van de gewrichtsontsteking wordt echter niet geremd. Bij de schadelijke bijwerkingen van deze medicijnen op maag en nieren speelt afname van PGE₂ ook een belangrijke rol. Ook andere medicijnen, met name corticosteroïden, kunnen de afgifte van PG belemmeren. Daarnaast kan via de voeding de PG-productie worden beïnvloed, bijvoorbeeld door linolzuurrijke voeding of visolie.

Cytokines

De T-cellen produceren zelf bepaalde ontstekingsmediatoren, waaronder cytokines. Hiermee kunnen zij onder andere op hun beurt weer macrofagen aansturen, die weer verantwoordelijk zijn voor de produktie van andere cytokines. Sommige cytokines hebben ook een effect op chondrocyten (kraakbeencellen), die ze afremmen in produktie van extracellulair materiaal. Veel onderzoek is gericht op het ontrafelen van de hiërarchie van deze cytokines, dat wil zeggen, welke staan bovenaan in de cascade van de ontstekingsreactie. Vastgesteld is dat met name $\text{TNF}\alpha$ (Tumor Necrosis Factor α) en IL1 (Interleukine 1) daarvoor kandidaten zijn. De veronderstelling, die uit deze gegevens naar voren komt, is dat bij uitschakelen van deze cytokines de ontstekingsreactie kan worden stilgelegd. Recent is uit experimenteel onderzoek bij RA-patiënten aangetoond, dat dit inderdaad een zeer veelbelovende mogelijkheid is. De cytokines zijn niet specifiek voor het ontstekingsproces bij RA, maar worden ook bij andere ontstekingsreacties en in reacties op tumoren gevormd. Onderzoek op dit gebied moet dus ook nauw aansluiten bij onderzoek naar ontstekingsprocessen in het algemeen en bij andere ziekten.

Pannus-vorming

Onder invloed van het ontstekingsproces gaan ook het synovium en de daarin aanwezige cellen een belangrijke rol spelen. Er treedt hyperplasie en uitgroei over het oppervlak van het gewrichtskraakbeen op, hetgeen pannusvorming wordt genoemd. Sommige synoviale cellen blijken ook in staat tot produktie van cytokines en andere ontstekingsmediatoren. Op het grensvlak van pannus en gewrichtskraakbeen blijkt de destructie het sterkst te zijn. Hierbij spelen ook andere destructieve enzymen, die door de synoviale cellen ter plaatste worden geproduceerd, een belangrijke rol. Ook deze enzymen zijn de laatste jaren voor een deel geïdentificeerd. Uit recent onderzoek is gebleken dat bij de uitgroei van de pannus (synoviocyten) het enzym urokinase een belangrijke rol speelt. Urokinase is een onderdeel van het plasminogeen activeringssysteem en katalyseert de omzetting van plasminogeen in plasmine. Plasmine speelt vervolgens een rol bij fibrinolyse (het oplossen van thrombi), maar indien geactiveerd door urokinase vooral bij proteolyse (het afbreken van eiwitten). Proteolyse is van belang bij migratie en uitgroei van cellen (zoals bij pannusvorming). Urokinase, remmers van urokinase en urokinase-receptoren komen in verhoogde mate voor in synoviaal pannusweefsel, met name waar verdere uitgroei plaatsvindt ('synovial lining'). In vitro is gebleken dat urokinase in staat is om bot af te breken, vooral in de aanwezigheid van receptoren. Onderzocht wordt in hoeverre ook kraakbeen afgebroken kan worden, hetgeen mogelijk is geworden doordat recent markers voor kraakbeenafbraak in vivo beschikbaar zijn gekomen. Urokinase kan geremd worden door tranexaminezuur, waarmee reeds de eerste klinische experimenten worden uitgevoerd.

Een andere groep enzymen, die betrokken lijken bij kraakbeenafbraak zijn de metalloproteases, die in staat zijn gebleken om collageen in kraakbeen af te breken. Plasmine speelt weer een rol bij de activering van deze enzymen. De metalloproteases kunnen geremd worden door doxycycline (een antibioticum), waarmee ook reeds klinisch testen worden uitgevoerd.

Waarschijnlijk zijn nog meer enzymen in het proces van kraakbeenafbraak betrokken. Daarnaast is het de vraag of het proces van pannusvorming en de daaruit voortvloeiende kraakbeendestructie onder invloed staan van ontstekingsactiviteit, of eigenlijk na in gang gezet te zijn op zichzelf kunnen voortschrijden. Onderzoek is erop gericht om de cellen in de pannus, de betrokken cytokines en andere ontstekingsmediatoren en de schadelijke enzymen te karakteriseren en hun precieze functie in het ontstekings- of destructieve proces vast te stellen.

De algemene ontstekingsreactie bij RA

Het ontstekingsproces bij RA gaat gepaard met algemene ziekteverschijnselen, zoals moeheid, stijfheid, gewichtsverlies, spierzwakte en bloedarmoede, die de ziekteactiviteit weerspiegelen. Een aantal kenmerkende parameters zijn meetbaar in het bloed. De bloedbezinking (BSE) en het C-reactive protein (CRP) zijn maten voor de systemische acute fase reactie, waarmee het complex van algemene gebeurtenissen wordt aangeduid die het gevolg zijn van het lokale ontstekingsproces. Uit onderzoek is gebleken dat CRP een betrouwbaarder maat is voor de ontstekingsactiviteit dan BSE. De acute fase reactie wordt aangestuurd vanuit het lokale ontstekingsproces door (onder meer) cytokines, vooral IL6. Een andere belangrijk onderwerp van onderzoek is de plaats van de reumafactoren (RF) bij RA. RF zijn antistoffen, die gericht zijn tegen immunoglobuline G (IgG) en die in verhoogde mate worden aangemaakt bij een meerderheid van RA-patiënten. In de algemene bevolking komen zij bij minder dan 5% voor. Met nieuwe detectiemogelijkheden is het mogelijk om zogenaamde isotypen (verschillende typen antistoffen) van RF te onderscheiden. Uit onderzoek naar de betekenis van de verschillende isotypen voor ziekteactiviteit en prognose is gebleken, dat vooral IgM-RF van belang zijn. Overigens is de rol van RF nog onduidelijk en kan voor het bepalen van ziekteactiviteit beter gebruik worden gemaakt van CRP of BSE.

Een andere recente bevinding betreft het feit dat bij sommige RA-patiënten de IgG antistoffen een iets afwijkende structuur hebben in een aan het eiwit gebonden koolhydraatgroep (agalactosyl-IgG). Deze bevinding heeft mogelijk ook klinische betekenis, omdat patiënten met deze afwijking een ernstiger ziektebeloop lijken te hebben.

4.1.2.2 Genetische factoren die een rol spelen bij RA

In 1980 werd voor het eerst uit een Nederlands onderzoek gerapporteerd over een verhoogde frequentie van HLA-DR4 bij RA-patiënten en een nog verder verhoogde frequentie bij patiënten met het syndroom van Felty. Beide patiëntengroepen waren afkomstig uit reumatologische poliklinieken. Later kon echter bij RA-patiënten in bevolkingsonderzoek (EPOZ-studie) een dergelijke associatie niet worden gevonden.

De HLA-eiwitten behoren tot het Major Histocompatibility Complex (MHC) en zijn te vinden op de celmembraan van de menselijke cellen. Er zijn drie klassen te onderscheiden, waarbij vooral de HLA-DR klasse (klasse II) een relatie met RA lijkt te hebben. De HLA-eiwitten spelen een rol in het aanbieden van (epitopen van) antigenen aan de cellen van het immuunsysteem (T- en B-cellen). Aan de buitenzijde van het eiwit bevindt zich een groeve waarin antigenen gebonden kunnen worden. Vervolgens kunnen ze worden aangeboden aan het immuunsysteem.

De genen die coderen voor deze eiwitten bevinden zich vlak in de buurt van de genen die coderen voor cytokines, op de korte arm van het zesde chromosoom.

Uit longitudinaal onderzoek is gebleken, dat HLA-DR4 geassocieerd is met een ernstiger ziektebeloop en een verhoogde kans op extra-articulaire manifestaties van RA, zoals het syndroom van Felty en vasculitis. HLA-DR2 bleek later geassocieerd met een minder ernstig ziektebeloop. Andere HLA-factoren bleken bij behandeling met bepaalde DMARDs geassocieerd met goede of slechte respons of met bepaalde bijwerkingen, zoals proteïnurie en haematologische afwijkingen.

De laatste jaren wordt onderzoek verricht naar verdere onderverdeling van de HLA-eiwitten (oligotypering). Sommige oligotypen blijken daarbij weer meer dan andere geassocieerd te zijn met RA en een slechtere prognose. Gebleken is dat een aantal oligotypen eenzelfde sequentie bezitten van Dr-allelen (daarom het 'RA-epitop' genoemd). Eeneiige tweelingen, waarbij dit epitop heterozygoot aanwezig is, hadden een hogere concordantie voor RA ten opzichte van afwezigheid van dit epitop. Bij homozygote aanwezigheid was de concordantie nog verder verhoogd. Met de HLA-allelen kan tot op heden ongeveer één derde van de genetische achtergrond bij RA worden verklaard. Verder onderzoek zal ook gericht zijn op opheldering van andere genetische factoren en op relatie met het ontstekingsproces en ernst en beloop van de ziekte.

4.1.3 Ernst en prognose van RA

4.1.3.1 Determinanten, prognostische factoren en beloop van RA

In Nederland of door Nederlandse onderzoekers zijn een aantal klinisch epidemiologische onderzoeken verricht. In deze onderzoeken is studie gemaakt van het lange termijn beloop (inclusief ernst van de ziekte, gewrichtsbeschadiging en extra-articulaire manifestaties, zoals vasculitis en het syndroom van Felty), prognostische factoren (zoals RF, HLA-allelen, functionele capaciteit, ziekteactiviteit, leeftijd bij begin ziekte, geslacht), levensverwachting en doodsoorzaken, relatie met eerder gebruik van orale anticonceptiva, kinderloosheid en leefstijlfactoren (roken, alcoholgebruik).

Uit bestudering van het lange termijn beloop van RA is gebleken dat gemiddeld de levensverwachting van RA-patiënten met 5 jaar is bekort. Als zich complicaties voordoen overlijden RA-patiënten zelfs 10 tot 15 jaar eerder dan leeftijdsgenoten zonder RA.

RA komt tweemaal zo veel voor bij vrouwen als bij mannen. Ook lijkt RA bij vrouwen op jongere leeftijd te ontstaan, omdat de incidentie onder de leeftijd van 45 jaar bij vrouwen zes keer hoger is dan bij mannen, terwijl de incidentie bij mannen boven de 75 jaar hoger is dan bij vrouwen.

Vrouwen, die geen orale anticonceptiva hebben gebruikt of die geen zwangerschap hebben doorgemaakt blijken een verhoogde kans op ontstaan van RA te hebben en als RA optreedt een slechtere prognose. Tijdens zwangerschap verbetert de ziekteactiviteit van bestaande RA vaak, terwijl de incidentie van RA bij zwangere vrouwen verlaagd lijkt te zijn. Na de zwangerschap treedt het omgekeerde op. De onderliggende mechanismen van deze waarnemingen zijn nog onbekend, maar het lijkt waarschijnlijk dat geslachtshormonen daarbij een rol spelen. Het afnemen van androgeenspiegels met het vorderen van de leeftijd bij mannen zou samen kunnen hangen met de stijgende incidentie van RA met de leeftijd, terwijl verhoging van androgeenspiegels na de menopauze bij vrouwen gerelateerd zou kunnen zijn aan de lagere incidentie onder oudere vrouwen.

Factoren die een ernstiger beloop van RA kunnen voorspellen zijn reumafactoren (RF) (met name van de IgM-klasse), aan- of afwezigheid van bepaalde HLA-allelen, jongere leeftijd bij het begin van de ziekte en parameters voor ziekteactiviteit, gewrichtsschade (te zien op een röntgenfoto) en functionele capaciteit.

Intolerantie of allergie voor bepaalde voedingscomponenten lijkt een rol te spelen bij een kleine subgroep van RA-patiënten (maximaal 5%). Infiltratie van mestcellen in het synoviale weefsel lijkt daarbij een rol te spelen, hoewel het onduidelijk is of zij oorzaak dan wel gevolg van de ontstekingsactiviteit zijn.

4.1.3.2 Extra-articulaire manifestaties bij RA

Bij RA kunnen extra-articulaire manifestaties (EAM) voorkomen in een groot aantal organen, leidend tot onder meer reuma-noduli (ongeveer een derde van de RA-patiënten), vasculitis, neuropathie, amyloïdose, longafwijkingen (pleuritis, fibrose), hartafwijkingen (pericarditis, myocarditis), oogafwijkingen en het syndroom van Felty. Bij ongeveer een vijfde van de RA-patiënten treedt secundair het syndroom van Sjögren op (zie paragraaf 4.4). Meestal komen de EAM voor bij patiënten met lang bestaande RF-positieve RA; ongeveer 90% van deze patiënten is drager van het gen HLA-DR4. In Nederland zijn vooral de afwijkingen amyloïdose, het syndroom van Felty, het syndroom van Sjögren en verschillende vormen van vasculitis onderzocht.

In geval van amyloïdose worden eiwitfibrillen in weefsels afgezet, die niet door het lichaam kunnen worden afgebroken. Deze afzetting leidt tot orgaanfunctiestoornissen, met name in de nieren. Bij AL amyloïdose is het afgezette eiwit afkomstig van gedeelten van immuunglobulinen, bij AA amyloïdose komt het voort uit een acute fase eiwit, dat SAA wordt genoemd. AA amyloïdose komt voor in samenhang met chronische ontstekingsprocessen, die gepaard gaan met een acute fase reactie.

Bij patiënten met AA-amyloïdose blijken de SAA-spiegels duidelijk te correleren met progressie van de amyloïdose. Recent is uit onder meer Nederlands onderzoek een gevoelige bepalingsmethode voor SAA op basis van monoclonale anti-stoffen ontwikkeld. Deze antistoffen vormen ook een uitstekend reagens voor de immunohistochemische diagnostiek en karakterisering van AA amyloïdose. De in nauwe samenwerking met Engelse onderzoekers in Nederland geïntroduceerde SAP scan biedt de mogelijkheid om de uitgebreidheid en de orgaanlocalisaties van amyloïdose vast te stellen en om het effect van behandeling te beoordelen.

Het syndroom van Felty komt voor bij ongeveer 1% van de patiënten met RA en wordt gekenmerkt door splenomegalie (vergrote milt) en granulocytopenie (verlaagd aantal granulocyten in het bloed) bij RA. Patiënten met dit syndroom lopen een verhoogde kans op infecties, terwijl ook andere EAM vaker optreden. De granulocytopenie wordt waarschijnlijk geïnduceerd door de circulerende immuuncomplexen. Het infectierisico wordt nog verder verhoogd door een verminderd aantal receptoren voor immuunglobulinen op de celmembraan van de granulocyten. Ernstige invaliditeit, huidulcera, verlaagde spiegels van complementfactoren met verhoogde titers van circulerende immuuncomplexen bleken risicofactoren voor het ontstaan van de infecties bij deze patiënten.

De uitingen van vasculitis bij RA zijn divers. Vaak zijn ze beperkt tot splinterbloedingen aan de nagels of vasculitis van de huid, maar soms kan ernstige necrotiserende vasculitis optreden.

Onderzoek heeft zich gericht op typering van de vasculitiden bij RA, waarbij is gebleken dat ze een soort continuüm vormen van weinig ernstig tot zeer ernstig, maar behorend tot hetzelfde ziekte-beeld. Dit heeft consequenties voor de behandeling, omdat ook bij beginnende vormen van vasculitis (nagels, huid) agressieve behandeling op zijn plaats is om erger te voorkomen. Veel onderzoek is ook gericht geweest op de behandeling van vasculitis door middel van plasmaferese en immuunsuppressie, hetgeen geleid heeft tot een soort van handleiding voor de kliniek.

4.1.3.3 Osteoporose ten gevolge van RA of behandeling met corticosteroïden:

Een belangrijk probleem, waarmee RA-patiënten geconfronteerd kunnen worden, is osteoporose. Deze aandoening wordt gedefinieerd als 'een toestand waarbij de hoeveelheid botweefsel (botmassa), en meestal ook de samenhang daarvan, zodanig is verminderd dat al bij geringe aanleiding inzakkingen van wervels of breuken in het skelet optreden. Osteoporose bij RA kan optreden door de verminderde mobiliteit door de invaliderende werking van het ziekteproces, door de stimulatie van botafbraak door proïntflammatoire cytokines of door behandeling met corticosteroïden.

Het risico op een fractuur is sterk verhoogd bij een verminderde botdichtheid. Botdichtheid kan op verschillende plaatsen in het lichaam (bijvoorbeeld rugwervel of femurhals) en met verschillende technieken gemeten worden, hetgeen de interpretatie van onderzoeksresultaten kan bemoeilijken.

In het Nederlands onderzoek naar osteoporose bij RA zijn de effecten van calcium, vitamine D, oestrogenen en bisfosfonaten bestudeerd ter voorkoming van vermindering van botdichtheid door immobiliteit ten gevolge van RA. Behandeling met deze medicijnen resulteerde in een verhoging van de botdichtheid of preventie van botontkalking. Er was geen verandering in ziekteactiviteit of mate van gewrichtsdestructie. Verder is gekeken naar door corticosteroïden geïnduceerde botdichtheid. Calcium, vitamine D en calcitonine bleken ook hier effectief in preventie hiervan, studies naar de effectiviteit van bisfosfonaten en fluoride lopen nog. Ook is gekeken naar het optreden en de reversibiliteit van botontkalking bij behandeling met lage doses corticosteroïden (bijvoorbeeld ter overbrugging van een periode, waarin een DMARD nog onvoldoende werkzaam is) of pulsetherapie met corticosteroïden. Botontkalking bleek bij behandeling met lage doses snel op te treden, maar bij staken van de behandeling wel voor een groot deel reversibel te zijn. Pulsetherapie heeft slechts zeer kortdurend een effect op de botdichtheid en richt daardoor weinig schade aan.

4.1.4 Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij RA

4.1.4.1 Verklarend psychosociaal onderzoek

Het eerste psychosociale onderzoek bij RA heeft zich gericht op de vraag of aan het ontstaan van RA bepaalde persoonlijkheidskenmerken ten grondslag liggen en of RA zou kunnen ontstaan onder invloed van stress. Uit dit onderzoek is duidelijk geworden dat psychologische factoren niet de oorzaak vormen van RA, maar dat RA ook op psychisch en sociaal gebied vele gevolgen heeft. Daarop zijn een tweetal onderzoeken uitgevoerd, waarin de gevolgen van RA voor het dagelijks functioneren, zowel lichamelijk als psychisch en sociaal, in kaart werden gebracht en patiënten in de stad werden vergeleken met die op het platteland. Later is bij leden van de Reumapatiëntenbond nog een dergelijk onderzoek uitgevoerd, waarbij de gevolgen van zowel RA als drie andere reumatische aandoeningen werden geïnventariseerd.

Uit deze onderzoeken bleek, dat veel patiënten beperkingen ondervinden in dagelijkse activiteiten zoals aankleden, zich wassen en (trap)lopen. Zwaar huishoudelijk werk en het boodschappen doen leveren nog vaker problemen op. Velen zijn daarom voor wassen, aankleden en huishouding afhankelijk van anderen en hebben hulp nodig van de partner, familie en/of wijkverpleging.

Over het algemeen neemt de afhankelijkheid toe met de duur van de ziekte en met het ouder worden. Opvallend is dat de patiënten deze afhankelijkheid van anderen vaak erger vinden dan de pijn, die zij door hun ziekte ondervinden. Vaak ontstaan door de ziekte (pijn, vermoeidheid) ook problemen van seksuele aard. Daarnaast ontstaat door het verminderd functioneren als gevolg van pijn, vermoeidheid en beperkingen dikwijls een sociaal isolement en gevoelens van eenzaamheid. Ook komt vaak voor dat men zo weinig mogelijk anderen tot last wil zijn.

Te zamen met de ziekteverschijnselen en onzekerheid over de prognose en de toekomst hebben al deze problemen ook vaak psychische gevolgen. Daarbij kunnen gevoelens van depressiviteit ontstaan. Op het platteland bleken de genoemde problemen, met name die ten aanzien van sociaal isolement en acceptatie van de ziekte, iets minder ernstig te zijn dan in de stad. Ondanks het feit dat door behandelaars de functionele capaciteit gelijk werd geacht, bleken de patiënten op het platteland tot meer activiteiten in staat. Mogelijk is dit te danken aan een hechter sociaal netwerk.

In de loop van de ziekte treedt meestal een soort van adaptatie op (ermee leren leven), hoewel een kwart van de patiënten veel moeite hiermee blijven houden. In het begin van de ziekte overheersen vaak gevoelens van protest en onzekerheid over de gevolgen en de prognose (ten aanzien van beperkingen en mogelijke invaliditeit, werk, gezin).

Afhankelijkheid kan worden verminderd en zelfstandigheid bevorderd door het gebruik van hulpmiddelen of voorzieningen. Ook kan dit van belang zijn om gewrichten te beschermen tegen hoge belastingen. Het gebruik blijkt echter sterk gebonden aan de maatschappelijke acceptatie, waardoor veel verstrekte hulpmiddelen of voorzieningen niet worden aangevraagd of gebruikt. Het aanvragen van de hulpmiddelen en voorzieningen en vergoedingen daarvoor is voor veel patiënten ook een groot probleem, veel hulpmiddelen worden daarom op eigen rekening aangeschaft.

Over het algemeen was de kennis bij de patiënten over de eigen ziekte, leefregels en mogelijkheden voor behandeling en hulpmiddelen of voorzieningen gering. De toegankelijkheid van de zorg wordt mede bepaald door de afstand, waardoor op dit punt op het platteland meer problemen bestonden. RA-patiënten zijn vaak genoodzaakt om hun werk op te geven, waardoor ook de sociale contacten die daardoor kunnen ontstaan afnemen en vaak een fors deel van het inkomen wegvalt. Bovendien moet een gedeelte van het inkomen worden besteed aan uitgaven die in verband staan met de ziekte, zoals medicijngebruik, bepaalde niet of slechts gedeeltelijk vergoede voorzieningen, hulpmiddelen of behandelingen (bijvoorbeeld kuuroorden) en huishoudelijke hulp.

Pijn, vermoeidheid, depressieve kenmerken, sociaal isolement en eenzaamheid komen dus voor bij een belangrijk deel van de patiënten met RA. Daarom is het van groot belang om de patiënt en gezinsleden voor te kunnen lichten over de te verwachten symptomen en methoden aan te reiken om daarmee om te kunnen gaan. Uit het onderzoek is gebleken dat een aantal zogenaamde coping strategieën, met name het 'terugtrekgedrag', een ongunstige uitwerking kunnen hebben op de progressie van de ziekte, terwijl andere, bijvoorbeeld afleiding door middel van plezierige bezigheden of het tijdelijk verminderen van inspanning, een gunstig effect kunnen laten zien. De beschikbaarheid van mantelzorg en sociale steun (het sociale netwerk) zijn voor een goede verwerking van de gevolgen van de ziekte en adaptatie aan het ziekteproces van groot belang.

Verschillende vormen van steun kunnen worden onderscheiden, namelijk informatieve, emotionele, instrumentele en waarderings-steun. Naast opflikkeringen van de ziekte zelf kunnen ook bepaalde levensgebeurtenissen de patiënt in psychisch opzicht belasten. Er zijn aanwijzingen, dat dit weer van invloed kan zijn op de ontstekingsreactie, hetgeen op dit moment verder wordt uitgezocht.

4.1.4.2 Ontwikkeling van meetinstrumenten

Voor het meten van functionele en psychosociale aspecten bij patiënten met artritis (meestal RA) zijn in het buitenland een aantal instrumenten ontwikkeld en gevalideerd. Om deze ook in Nederland toe te passen was het nodig een vertaling te maken en deze vertaalde versie door onderzoek te valideren. Dit is voor een aantal meetinstrumenten gedaan. Vaak zijn deze instrumenten daarna ook toegepast bij andere groepen patiënten met reumatische aandoeningen.

Van de zogenaamde Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS) zijn in Nederland twee instrumenten afgeleid: de IRGL (invloed van reumatische aandoeningen op gezondheid en leefwijze) en de Dutch-AIMS. Ook van de gereviseerde versie van de AIMS (AIMS-2) is een Nederlandse versie verschenen (Dutch AIMS-2). Op basis van de Health Assessment Questionnaire (HAQ) is de Nederlandse VDF (Vaardigheden in het Dagelijks Functioneren) ontwikkeld. Daarnaast zijn voor het meetbaar maken van de manier waarop patiënten met hun ziekte omgaan 'coping'-vragenlijsten gemaakt en gevalideerd. De in Nederlands onderzoek bij RA-patiënten meest toegepaste zijn de Utrechtse coping-lijst (UCL; niet specifiek voor RA), de Pijn-Coping-Inventarisatie-lijst, de lijst 'Coping met Reuma-stressoren' (CORS) en de 'Reuma Locus of Control' schaal.

4.1.5 Diagnostiek van RA

Reumafactoren

Er zijn verschillende onderzoeksmethoden die een rol spelen bij de diagnostiek van RA. De bekendste daarvan is onderzoek naar aanwezigheid van reumafactoren (RF). In Nederland is in epidemiologisch en fundamenteel onderzoek aandacht besteed aan de betekenis van RF en subtypes daarvan. Recent aangevangen onderzoek richt zich op de vraag, of RF van RA-patiënten te onderscheiden zijn van RF, die voorkomen bij ongeveer 5% van gezonde personen. In dat geval zou de specificiteit van een daarop gerichte RF-test sterk toenemen.

Voor het vaststellen van de aanwezigheid van RF zijn verschillende testen voorhanden. Met gestandaardiseerde sera (sera waarin de hoeveelheid RF precies is vastgesteld) is onderzoek verricht naar de betrouwbaarheid van verschillende testen.

Radiologisch onderzoek

Op verschillende plaatsen is onderzoek verricht naar bevindingen van echografie, Computer Tomografie (CT) en Magnetic Resonance Imaging (MRI) bij RA.

Hierbij werd ook een mogelijke subgroep (9%) van RA-patiënten ontdekt, waarbij in plaats van erosies van de gewrichten botcysten voorkomen rondom gewrichten van handen en voeten. Verder wordt onderzoek verricht naar de waarde van verschillende typen scintigrafie bij RA. Scintigrafie kan worden gebruikt om de (verschillen in) activiteit van ontsteking in bepaalde gewrichten vast te stellen.

Biopsen van synoviaal weefsel

Uit het synoviale weefsel kunnen met een naald of met artroscopie biopsen worden genomen om de aard en de mate van ontsteking vast te stellen. Onderzoek is gaande naar de prognostische betekenis van resultaten van biopsieën bij patiënten met beginnende RA.

Detectie van afbraakproducten van kraakbeen

Een nieuwe onderzoekslijn betreft de bestudering van methoden om met behulp van monoclonale antilichamen in het bloed stoffen aan te tonen, die een maat zijn voor de schade aan kraakbeen en bot bij patiënten met RA. Degelijke methoden zouden zeer waardevol zijn om gewrichtsschade vast te kunnen stellen voordat deze zichtbaar wordt op röntgenfoto's.

Classificatie criteria

In 1987 zijn door het American College of Rheumatology de gereviseerde criteria voor RA gepubliceerd. Met behulp van een groot patiënten-bestand, waarin de diverse elementen van de criteria aanwezig waren, zijn de nieuwe criteria met de oude (uit 1958) vergeleken. Geconcludeerd werd dat de verschillen klein waren, met een lichte reductie in sensitiviteit bij vroege RA bij gebruik van de '87 criteria.

4.1.6 Klinische interventies bij RA

4.1.6.1 Onderzoeksmethodologie

In Nederland zijn zeer veel klinische interventiestudies bij RA-patiënten verricht. Dit is waarschijnlijk gestimuleerd door de unieke mogelijkheden om dit type onderzoek uit te voeren, namelijk grote bevolkingsdichtheid (kleine afstanden), relatief vroege verwijzing, neiging om lang onder controle te blijven bij dezelfde arts, bereidheid om frequent voor controle te komen en terughoudend beleid ten aanzien van corticosteroïden.

Parallel aan de klinische interventiestudies heeft de bijbehorende onderzoeksmethodologie een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Bekend is geworden dat het meten van functionele beperkingen en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven van groot belang is bij de beoordeling van effectiviteit van geneesmiddelen. In Nederland zijn nieuwe instrumenten hiervoor ontwikkeld (bijvoorbeeld de IRGL) en zijn buitenlandse instrumenten vertaald en gevalideerd (bijvoorbeeld de Dutch AIMS en de VDF (Nederlandse versie HAQ)). Voor het meetbaar maken van 'kwaliteit van leven' en het vaststellen van prioriteiten van de patiënt daarbij is een zogenaamde utiliteitsmeting ontwikkeld. Het instrument dat hieruit voortkomt wordt de RA-Qol (RA Quality of life) genoemd.

Door het opstellen van indices, waarin meerdere meetuitkomsten worden gecombineerd, kan een score voor ziekteactiviteit in de analyses worden betrokken. Een nu internationaal toegepaste 'disease activity score' (DAS) is voortgekomen uit Nederlands onderzoek. Verder wordt aandacht besteed aan responscriteria, hetgeen standaardisatie inhoud van de manier, waarop de effectiviteit van een middel wordt beoordeeld.

Ten behoeve van standaardisatie van de toepassing van uitkomstmaten bij klinische interventiestudies is vanuit Nederland een internationale werkgroep opgezet (OMERACT). Vanuit deze werkgroep is voorgesteld, dat bij elk interventieonderzoek tenminste 8 uitkomstmaten ('core set') moeten worden vastgelegd, om de beoordeling en de vergelijkbaarheid van dat onderzoek te verbeteren. Deze maten zijn: hoogte acute fase eiwitten (BSE of CRP); beperkingen-score (bijvoorbeeld HAQ of AIMS); pijn-score; beoordeling van eigen toestand door patiënt; beoordeling van toestand van patiënt door arts; aantal gevoelige gewrichten; aantal gezwollen gewrichten; en score voor de radiologische schade bij studies langer dan één jaar. De World Health Organization (WHO) en de International League Against Rheumatism (ILAR) hebben deze set overgenomen.

De laatste jaren is er meer aandacht voor kosten-effectiviteit-analyses bij klinisch onderzoek. Dit houdt in dat alle kosten (door diagnostiek, behandeling en zorg, maar ook door ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid), die door de ziekte worden veroorzaakt, ook worden vergeleken tussen de groep die een nieuwe behandeling krijgt en de controlegroep. Uit dit type onderzoek blijkt dat bij gelijkblijvende of zelfs verminderde kosten nog belangrijke verbeteringen mogelijk zijn.

4.1.6.2 Medicamenteuze interventies bij RA

Bij RA zijn vooral de volgende groepen van medicamenten van belang:

- ontstekingsremmers en pijnstillers (NSAIDs: non steroidal anti-inflammatory drugs)
- medicijnen die het ziektebeloop beïnvloeden (DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs)
- corticosteroïden
- nog experimentele middelen die ingrijpen op elementen van het ontstekingsproces, waaronder:
 - . middelen gericht tegen ontstekingsmediatoren, zoals cytokinen, urokinase of metalloproteasen
 - . middelen gericht tegen T-cellen (anti-CD4, T-cel vaccinatie) en T-cel-receptoren
 - . middelen gericht tegen het op gang brengen of in stand houden van de ontstekingsreactie
 - . geslachtshormonen (oestrogenen, androgenen)

Daarnaast zijn er nog medicamenten ter bestrijding van bepaalde symptomen of ter behandeling van ernstige extra-articulaire manifestaties. In dat kader kan ook de plasmaferese worden genoemd. Ook staan nog een aantal lokaal (in gewrichten) werkzame middelen ter beschikking, zoals corticosteroïden en radioactief yttrium. Naar alle genoemde medicamenten is in Nederland onderzoek verricht gericht op werking en bijwerkingen, bij een aantal middelen is ook farmacokinetisch onderzoek verricht.

De laatste 20 jaar zijn er veel NSAIDs bijgekomen. Van een aantal NSAIDs is in Nederland de farmacokinetiek en het effect op gezond of aangetast kraakbeen onderzocht. Verder is onderzoek verricht naar bijwerkingen van NSAIDs (vooral het optreden van maagulcera en nierafwijkingen) en het voorkómen en behandelen daarvan.

Tot de DMARDs worden stoffen gerekend als anti-malaria-preparaten, goud-verbindingen (intramusculair of oraal), penicillamine, sulfasalazine (salazosulfapyridine) en cytostatica, waaronder methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en cyclosporine. Al deze middelen zijn onder meer in Nederland bestudeerd door middel van klinische interventiestudies en daarin meer of minder effectief gebleken. Ook is veel onderzoek verricht naar bijwerkingen en risicofactoren voor het optreden daarvan. Alle DMARDs kunnen ernstige bijwerkingen geven, die vaak nopen tot het staken van de therapie en het overstappen op een ander middel. Een nieuw type DMARD is het middel tenidap. Dit middel combineert een NSAID-achtige werking (remming van cyclo-oxygenase) met remming van cytokine-activiteit en kan een waardevol behandelalternatief vormen voor de momenteel beschikbare DMARD's.

De laatste vijf jaar is mede door de resultaten van al deze onderzoeken het beleid ten aanzien van het toepassen van DMARD's bij RA geleidelijk veranderd, omdat het niet mogelijk bleek om op langere termijn gewrichtsbeschadiging te voorkomen met relatief milde DMARDs. Bovendien wordt tegenwoordig sneller besloten tot behandeling met een DMARD in een vroeg stadium.

Uit onder meer Nederlands onderzoek bleek, dat met name twee DMARDs zeer effectief waren en relatief snel werkten; dit waren sulfasalazine en methotrexaat. Over het algemeen waren de bijwerkingen van deze middelen redelijk goed in de hand te houden, hoewel bij 20-30% van de patiënten het middel hierom gestaakt moet worden. De keerzijde van de medaille van betere effectiviteit van methotrexaat is, dat circa 1% van de behandelde patiënten een soms dodelijke longcomplicatie oploopt.

De laatste jaren ligt ook een sterk accent op onderzoek van behandelstrategieën in plaats van onderzoek van één medicament ten opzichte van een ander en of placebo. Bij een behandelstrategie staat vooraf vast welk volgend middel zal worden toegepast als een bepaald middel niet effectief blijkt of teveel bijwerkingen heeft. Uiteindelijk worden de strategieën dan beoordeeld op hun effectiviteit. Uit dit type onderzoek kwam naar voren, dat vroegtijdige behandeling met een DMARD effectiever was dan het geven van een NSAID alleen. In een recent onderzoek is een behandelstrategie, waarbij een groep RA-patiënten met een hoog risico op een ernstig beloop vroegtijdig werd behandeld met salazopyrine en zo nodig daarbij methotrexaat, vergeleken met een controlegroep, die op conventionele wijze was behandeld. De nieuwe strategie bleek duidelijk effectiever in het verminderen van ziekteactiviteit en het voorkómen van gewrichtsschade, zonder dat dit leidde tot een toename van aantal en ernst van bijwerkingen of hogere kosten.

Een belangrijk aspect van het onderzoek naar werking en bijwerking van medicatie is ook definiëring en vaststelling van het begrip remissie. Wanneer kan gezegd worden, dat het ziekteproces is stilgelegd en dat de daarop gerichte behandeling (bijvoorbeeld met DMARDs) gestaakt kan worden. Hierop is recent een landelijk onderzoek gericht, dat dubbelblind het staken van bepaalde DMARDs bij patiënten, die een uitgebluste RA lijken te hebben, vergelijkt met het niet staken. Hierbij bleek dat significant meer patiënten in de groep, waarin het DMARD werd gestaakt, een verhoging of recidief van de ontstekingsactiviteit ondervonden.

Indien een patiënt onvoldoende reageert op behandeling met NSAIDs en DMARDs, dan kan behandeling met corticosteroïden geïndiceerd zijn. Hoewel deze behandeling vaak een gunstig effect op de ziekteactiviteit heeft, resulteert de behandeling vooral op langere termijn vaak in ernstige bijwerkingen.

In lage doseringen worden corticosteroïden wel toegepast ter overbrugging van een periode, voordat een DMARD effectief wordt. Dit resulteert echter wel in afname van botmassa, maar dit proces is grotendeels reversibel na staken van het corticosteroïd. Ook is onderzoek verricht naar pulsetherapieën, waarbij intraveneus eenmalig een hoge dosering wordt gegeven. Dit blijkt even effectief als langere tijd lagere dosering, terwijl minder bijwerkingen optreden. Wel is voor het toedienen kortdurende opname noodzakelijk. Toepassing van hogere doseringen gedurende langere tijd en van cyclofosfamide vindt plaats bij ernstige EAM, zoals vasculitis.

Een behandelstrategie, die momenteel nog in onderzoek is, betreft de combinatie van een DMARD met corticosteroïden in een vroeg stadium van de ziekte, om de periode tussen de aanvang en het DMARD en het optreden van het klinisch effect (vaak circa drie maanden) te overbruggen.

Zoals ook eerder beschreven is het afgelopen decennium de kennis over het gehele ontstekingsproces en de cellen en mediators, die daarbij betrokken zijn, enorm toegenomen. Veel eiwitten, die als ontstekingsmediators, enzym of celreceptor bij dit proces betrokken zijn, zijn geïdentificeerd. Dit heeft ertoe geleid, dat ook gericht naar stoffen kon worden gezocht, die specifiek schadelijke componenten uit dit proces zouden kunnen verwijderen. Daarnaast heeft de moleculaire biologie in zijn algemeenheid een grote ontwikkeling doorgemaakt. Hierdoor is het momenteel bijvoorbeeld mogelijk om proefdieren monoclonale antistoffen te laten maken, gericht tegen menselijke eiwitten. Deze kunnen bij de mens gebruikt kunnen worden voor diagnostiek of therapie. Dergelijke ontwikkelingen tonen duidelijk het nut van fundamenteel onderzoek aan: door gedetailleerde kennis over het ziekteproces is het mogelijk om zeer specifiek daarop in te grijpen.

Recent zijn enkele mogelijke therapieën uitgetest, waaronder behandeling met antistoffen tegen T-cellen (anti-CD4) en tegen het TNF α . Anti-CD4 (gericht tegen CD4 positieve T-cellen) lijkt niet effectief te zijn bij RA. De eerste resultaten met anti-TNF α lijken veelbelovend, maar het is nog niet duidelijk of het effect ook op de lange termijn aanwezig blijft. Andere kandidaten voor dergelijke 'immuuntherapieën' zijn anti-IL1 en andere anti-cytokines en antistoffen tegen de receptoren, waarop cytokines aangrijpen; een studie met een IL1-receptor antagonist is reeds in uitvoering. Ook wordt de toediening bestudeerd van vrije receptoren, die in staat zijn om cytokinen zoals TNF α 'weg te vangen'. Enige tijd geleden zijn ook experimenten uitgevoerd met zogenaamde T-cel-vaccinatie. Deze therapie is gericht op het uit het lichaam isoleren van die T-cellen, die het ontstekingsproces veroorzaken, en vervolgens daartegen een immuunreactie op te wekken (vaccineren). Onderzoeken waarbij werd geprobeerd immuniteit op te wekken tegen de complete T-cellen bleken niet succesvol. Momenteel loopt onderzoek naar isolatie van specifieke (onderdelen van) T-cel-receptoren, om daarmee bescherming te induceren tegen het ontstekingsproces.

Een andere mogelijkheid om in het ontstekingsproces in te grijpen betreft de enzymen, die uiteindelijk betrokken zijn bij de afbraak van kraakbeen en daarmee de gewrichtsbeschadiging. In recent onderzoek is gebleken dat een remmer van metalloproteases, het antibioticum minocycline, goede effectiviteit laat zien. Recent zijn ook studies aangevangen naar het effect van een urokinase-remmer (tranexaminezuur). Tenslotte wordt ook overwogen om interventies te onderzoeken, die ingrijpen in het mechanisme, waardoor de ontsteking in stand wordt gehouden. Kandidaten daarvoor zijn subreum, een E-coli extract vrij van schadelijke componenten, waarin zich een hsp60 eiwit bevindt, en collageen.

Uit het eerder beschreven klinisch epidemiologische onderzoek kwam naar voren, dat geslachtshormonen volgens een nog onbekend mechanisme een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan en de progressie van RA. Om effect van geslachtshormonen op progressie van de ziekte te bestuderen zijn onderzoeken uitgevoerd naar behandeling van RA met oestrogenen in lage dosering. Deze leken echter niet tot een verbetering van parameters van ziekteactiviteit te leiden. Wel verbeterden het algemeen welbevinden en was er minder sprake van botontkalking. Onderzoek naar behandeling met androgenen bij patiënten met RA is momenteel in uitvoering.

Ter bestrijding van bloedarmoede, een complicatie die vaak optreedt ten gevolge van het ontstekingsproces, kan erythropoëtine worden toegediend. Recent is een studie uitgevoerd naar de effecten hiervan, waarbij bleek dat de bloedarmoede kon worden gecorrigeerd en dat er zelfs een effect op de ziekteactiviteit kon worden aangetoond.

Het effect van inname van visolie (via dagelijks menu of suppletie) op klinische en biochemische ontstekingsactiviteit is enkele jaren geleden onderzocht. Het veronderstelde werkingsmechanisme berust op een verandering van samenstelling van vetzuren in de celmembraan, van waaruit stoffen kunnen vrijkomen die pijn en stijfheid kunnen veroorzaken. Behandeling met visolie had een gunstig effect op pijn, zwelling en stijfheid, hoewel het in drie maanden niet mogelijk bleek om de dosering van tegelijkertijd toegediende NSAIDs te verlagen. Visolie zou daarom gebruikt kunnen worden als aanvulling op andere behandelingen.

De werkzaamheid van de preparaten reumajecta en vasolastine, die in kringen van alternatieve behandelaars populair zijn, is door middel van goed uitgevoerde studies onderzocht. Er kon bij RA-patiënten geen verschil met placebo worden aangetoond.

Naast medicijnen die worden toegediend om het ziekteproces te beïnvloeden zijn er ook medicijnen, waarmee bepaalde symptomen of lokale ontstekingsactiviteit bestreden kunnen worden. Reeds lang bestaat de mogelijkheid om gewrichten te injecteren met corticosteroïden, waardoor lokaal de ontstekingsactiviteit onderdrukt kan worden.

Lange termijn effecten voor het gewricht van veelvuldig herhaalde injecties zijn niet goed bekend, wel kunnen door weglekken van corticosteroïden uit het gewricht systemische bijwerkingen optreden.

Een alternatief voor onderdrukking van lokale ontstekingsactiviteit is chirurgische synovectomie (verwijderen van het ontstoken synovium), waarvoor vaak langdurige opname en revalidatie noodzakelijk waren. De laatste tien jaar is de methode ontwikkeld van radioactieve synovectomie met stoffen als radioactief yttrium of goud. Hiervoor is slechts kortdurende opname nodig en wordt de morbiditeit enorm teruggebracht. Het resultaat is meestal goed bij patiënten, die geen of weinig gewrichtsbeschadiging hebben en kan 1 tot 3 jaar aanhouden. Bijwerkingen zijn er nauwelijks.

4.1.6.3 Fysiotherapie bij RA

In bescheiden mate is de laatste jaren onderzoek uitgevoerd naar de effectiviteit van een aantal behandelmethoden, die tot het arsenaal van de fysiotherapeut behoren. Eén van de onderzoeken richtte zich op de waarde van applicatie van warmte of koude bij een actief ontstoken gewricht, onder meer door het meten van de intra-articulaire temperatuur. Deze bleek inderdaad te stijgen bij toediening van warmte en te dalen bij koude applicatie. Tevens was er een duidelijk korte termijn effect op beleving van pijn en stijfheid. In een literatuurstudie is onlangs naar het effect van oefentherapie bij RA gekeken. Hoewel de onderzoeks-methodologie vaak zwak was, wezen de meeste resultaten toch op een gunstig effect. Recent is onderzoek aangevangen naar het effect van intensieve oefentherapie bij RA. Voorlopige resultaten hiervan geven aan dat ook bij patiënten met actieve ziekte de therapie goed wordt verdragen en geen nadelig effect heeft op de ziekteactiviteit.

4.1.6.4 Kunstgewrichten (prothesen) bij RA

Het onderzoek naar kunstgewrichten (prothesiologie) heeft in de afgelopen 15 jaar een belangrijke ontwikkeling doorgemaakt. Binnen dit onderzoek zijn in Nederland verschillende onderzoekslijnen aanwijsbaar. Ten eerste wordt onderzoek verricht naar de fixatie van het kunstgewricht in het bot. De meest gebruikte methode is de fixatie met cement. Bij jonge mensen gebruikt men bij voorkeur een ongecementeerde prothese. In dat geval is de steel van het kunstgewricht voorzien van een poreuze structuur, waarin het bot kan ingroeien. Op deze wijze ontstaat een directe hechting tussen de prothese en het bot. De ingroei van botweefsel kan verbeteren door het aanbrengen van een dunne hydroxyapatiet coating op de steel.

In Nederland is veel onderzoek verricht, onder andere in proefdieren, welke coating hiervoor het meest geschikt is. Ook worden in Nederland al vele jaren met hydroxyapatiet gecoate prothesen klinisch toegepast en bestudeerd. Loslating en verplaatsing van het kunstgewricht in het bot kan nauwkeurig gemeten worden met behulp van stereofotometrie, een techniek die de laatste jaren is ontwikkeld en in enkele klinieken wordt toegepast.

Een andere onderzoekslijn betreft de studie van biomechanica en modellering van prothesen. Hierbij wordt gelet op de krachten die optreden na inbrengen van een prothese en de gevolgen daarvan voor botstructuur, vascularisatie en de ingebrachte prothese zelf. Voor het vaststellen van de relatie tussen de krachten die optreden na implantatie van een prothese en de morfologie van het omringende weefsel is een computer-simulatie-techniek ontwikkeld, die 'finite element method' wordt genoemd. Hiermee is het mogelijk prothesemodellen en fixatietechnieken te optimaliseren. De resultaten van onderzoek naar de wijze van implantatie van de prothese in het bot en de mate van resorptie van bot, die daarvan het gevolg is, kunnen bijvoorbeeld met het FE-model nader worden geanalyseerd. Deze resultaten zijn onder andere afkomstig uit onderzoek, waarbij prothesen in honden zijn geplaatst.

Een derde onderzoekslijn betreft de studie van verschillen in vorm tussen prothesen voor dezelfde lokatie en de technieken, waarmee de prothese het beste kan worden geïmplant. Bij dit type onderzoek wordt gebruik gemaakt van cadavers.

In klinisch onderzoek is bestudeerd welke prothesen in de praktijk het beste voldoen. Hierbij is een vergelijking gemaakt tussen bijvoorbeeld gecementeerde prothesen versus ongecementeerde en ongecementeerde gecoate prothesen versus ongecementeerde ongecoate prothesen. Bij sommige prothesen is geen vergelijking gemaakt van een type versus een ander type, maar heeft een langdurige follow-up van een bepaald type plaatsgevonden.

Met de implantatie van heup- en knieprothesen bestaat al geruime tijd ervaring. De implantatie van heupprothesen is ruim 30 jaar geleden in Nederland begonnen. Aanvankelijk ondervond 30-40% van de patiënten problemen. Met betere prothesen en fixatietechnieken is dit percentage inmiddels gedaald tot circa 5-10%.

Aanvankelijk werd vooruitgang geboekt door het toepassen van cement bij de fixatie van de prothese in het bot. Hierdoor gaat echter veel botweefsel verloren, hetgeen een eventuele revisie-operatie bemoeilijkt. Revisie is nogal eens noodzakelijk, omdat ook na vele jaren alsnog loslating van de prothese kan optreden. Daarom is men op zoek gegaan naar technieken om zonder cement de prothesen te kunnen fixeren. Door het coaten van de prothesen kan een verbinding ontstaan tussen de prothese en het omringende botweefsel. De middellange termijn resultaten van de ongecementeerde gecoate heupprothesen lijken in 95% of meer van de behandelde patiënten goed.

Voorafgaand en parallel aan het onderzoek, dat geleid heeft tot een zo hoog succespercentage van de heupprothesen is ook onderzoek verricht naar alternatieven voor een totale heupprothese (bijvoorbeeld de Gérard cup-prothese) en naar de behandeling van complicaties van heupprothesen.

In Nederland wordt ook lange termijn follow-up onderzoek verricht aan knieprothesen. Het probleem van loslating is bij knieprothese veel minder aanwezig. Daarom is het hierbij veel onzekerder of ongecementeerde prothesen betere resultaten zullen geven. De gecementeerde knieprothesen geven in 80-95% van de patiënten bevredigende resultaten.

Het onderzoek van prothesen in de schouder, elleboog, pols of enkel staat nog in de kinderschoenen. Sommige prothesen (schouder, elleboog) worden al vele jaren toegepast, maar de aantallen behandelde patiënten zijn veel lager dan bij heup en knie. De resultaten van lange termijn follow-up studies zijn nog niet bekend. Voor de gewrichtsprothesen van de bovenste extremiteit geldt, dat het ontwerp nog niet optimaal is, waardoor de prothese kan gaan loslaten of andere complicaties kunnen voorkomen. Met name bij de elleboog treedt dit op. De schouderfunctie valt na implantatie van een prothese vaak tegen, de pijn is echter meestal sterk verminderd. De ontwikkeling van polsprothesen is nog gaande. De eerste resultaten daarvan lijken bevredigend.

4.1.6.5 Orthopaedische chirurgie aan diverse gewrichten

Een aantal orthopaedische ingrepen, die bij RA-patiënten worden toegepast, zijn geëvalueerd. Door distale ulnaresectie bleek de pijn in belangrijke mate te kunnen worden verminderd en namen de bruikbaarheid en de beweging van het polsgewricht toe. Er waren geen ernstige complicaties.

Voorvoet resectie vanaf de metatarsale botjes liet een aanzienlijke verbetering zien in pijn en functie bij patiënten met ernstige voetproblemen. Vooral de operatietechniek (plaats resectie, resterende functie hallux) bleek bepalend voor de functionaliteit en niet ziekteactiviteit na operatie.

Bij destructie van het metacarpofalangeale gewricht in de hand is het mogelijk een resectieartroplastiek te verrichten volgens Swanson, ter vermindering van pijn en verbetering van de handfunctie. Evaluatie toonde aan, dat na de operatie pijn en misvorming duidelijk waren verminderd en de bruikbaarheid van de hand was toegenomen. De verbetering nam echter in de loop van de jaren af.

Synovectomie van de knie was vooral succesvol indien uitgevoerd vóórdat ernstige schade aan het gewricht was opgetreden. Het effect was echter tijdelijk (2-3 jaar) en de uiteindelijke gewrichtsschade na gemiddeld 5 jaar was niet duidelijk verbeterd. De morbiditeit is door het uitvoeren van arthroscopische synovectomie verminderd.

4.1.6.6 Hulpmiddelen bij RA

Op bescheiden schaal is onderzoek verricht naar verschillende hulpmiddelen bij RA. Speciale handschoenen die RA-patiënten met pijnlijke en gezwollen handen 's nachts kunnen dragen lieten een gunstig effect zien op nachtelijke pijn en ochtendstijfheid. Polsspalkjes bleken door bijna alle Nederlandse reumatologen te worden voorgeschreven, hetzij voor immobilisatie, hetzij voor ondersteuning van activiteit. Alleen het laatste type bleek bevredigende resultaten te geven. Bovendien werden patiënten over het algemeen slecht voorgelicht over het gebruik van de spalkjes. Het gebruik van simpele kniestukjes is vergeleken met ingewikkelder kniecorsetten, waarbij de simpele kniestukjes beter bleken te voldoen.

4.1.6.7 Badkuren bij RA

In een tweetal onderzoeken is bestudeerd welke meerwaarde badkuren hadden boven reguliere behandeling. In beide onderzoeken werd geconcludeerd, dat de effecten van badkuurtherapie objectief gezien niet beter waren. Wel trad subjectieve verbetering op, die wel een half jaar aan kon houden. Als aanvullende therapie zou badkuurtherapie dus van waarde kunnen zijn.

4.1.6.8 Psychosociale interventies bij RA

Uit onderzoek is gebleken dat de kennis van patiënten met RA over de eigen ziekte en noodzakelijke leefregels en behandeling over het algemeen gering is en dat zij zich vaak slecht houden aan gegeven adviezen over gewrichtsbeschermende maatregelen. Door voorlichting kan de kennis bij patiënten omtrent hun ziekte worden vergroot, bijvoorbeeld ten aanzien van het belang van gewrichtsbeschermende maatregelen en therapietrouw en ten aanzien van het somatisch en psychisch functioneren. Daarnaast kunnen zogenaamde zelf-management-vaardigheden worden aangeleerd om bepaalde problemen in het dagelijks leven op te lossen. Groepsvoorlichting kan dit effect versterken, onder meer omdat patiënten dan de mogelijkheid wordt geboden met elkaar van gedachten te wisselen en men van elkaar kan leren. De aanwezigheid van de partner kan de effectiviteit van voorlichting ook versterken, omdat dan thuis beter over de ziekte en de gevolgen daarvan kan worden gepraat en er meer begrip bij de partner zal zijn.

Het effect van groepsvoorlichting is onderzocht uitgaande van het model van Bandura. Daarbij wordt uitgegaan van de theorie dat de gedragsveranderingen in belangrijke mate worden beïnvloed door verwachtingen over uitkomst (eigen prognose over de ziekte) en zelf-effectiviteit.

Gebleken is dat vergeleken met een controlegroep deelname aan groepsvoorlichting leidde tot gunstige effecten op kennis, uitkomstverwachtingen, zelf-effectiviteit ten aanzien van functionele capaciteit, uitvoering van oefeningen en uitvoering van zelf-management-gedragingen. Ook de gevoeligheid van gewrichten bleek te verminderen. Sommige van deze effecten hielden meer dan een jaar aan.

Ook is onderzoek verricht naar effecten van individuele voorlichting en de wijze waarop deze het beste gestalte kan krijgen. In het kader daarvan zijn een zelfhulp-gids en een videoprogramma ontwikkeld, die informatie geven over het zelf leren omgaan met RA. Via een RA-voorlichtingspas wordt geprobeerd de voorlichting, die door afzonderlijke hulpverleners wordt gegeven op elkaar af te stemmen. De individuele voorlichting liet veel minder effecten dan de groepsvoorlichting zien. Ook de voorlichtingspas bleek niet erg bruikbaar bij de behandeling van RA-patiënten.

4.1.6.9 Zorginterventies bij RA

De organisatie van de reumazorg (met name die voor RA-patiënten) en de toegevoegde waarde, die een reumaconsulente in de reumatologische praktijk zou kunnen hebben ten behoeve van coördinatie van zorg en sociaal maatschappelijke dienstverlening, is voor vijf reumatologische centra bestudeerd. Het oordeel over het nut van een reumaconsulente was positief, vooral indien zij gesitueerd is nabij een reumatologische polikliniek. Voor de patiënten is vooral de mogelijkheid van een laagdrempelig en rechtstreeks te bereiken aanspreekpunt van belang, waar zij voorlichting en begeleiding kunnen krijgen.

Voor het functioneren van de reumazorg is met name de zorgafstemming tussen betrokken disciplines van belang, waardoor de werkdruk verminderd wordt. Financiële problemen en onbekendheid met deze functie bij ziekenhuismanagers en ook reumatologen kunnen een aanstelling van een reumaconsulente in de weg staan.

Recent is ook onderzoek verricht naar de meerwaarde van multidisciplinaire zorg tijdens een kortdurende opname voor patiënten met RA. Hierbij kon een duidelijk effect worden aangetoond op de ziekteactiviteit en op het lichamelijk en geestelijk functioneren.

4.2 Onderzoek met betrekking tot juveniele chronische artritis (JCA)

4.2.1 Inleiding en epidemiologie van JCA

Juveniele chronische artritis (JCA) wordt gekenmerkt door het optreden van chronische ontstekingen van één of meer gewrichten bij kinderen tot 16 jaar, waarbij net als bij reumatoïde artritis (RA) ook extra-articulaire manifestaties kunnen voorkomen. De ziekte zelf en de behandeling ervan kunnen consequenties hebben voor de groei en de algemene en psychosociale ontwikkeling. Er zijn drie subgroepen van JCA te onderscheiden. Histologisch onderzoek van de ontsteking van het synoviale weefsel levert bij deze subgroepen een identiek beeld op.

Bij type 1, de systemische JCA (vroeger ook wel de ziekte van Still genoemd) staan bij aanvang koorts (piekend), huiduitslag, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie en pleuritis op de voorgrond, soms lang voordat er duidelijk sprake is van gewrichtsontstekingen. Dit type betreft circa 10-15% van de JCA-patiënten, ongeveer even veel jongens als meisjes. De prognose is bij deze groep het meest ongunstig en wordt bepaald door de schade die wordt aangericht aan extra-articulaire organen. Sterfte ten gevolge van JCA komt bijna alleen in deze groep voor, bij een percentage van ongeveer 10-15% van de patiënten.

Indien de ziekte begint met ontsteking van ten minste 5 gewrichten en duidelijke systemische kenmerken ontbreken spreekt men van type 2, de poly-articulaire JCA. Dit type vormt ongeveer 25-40% van de gevallen. Bij ongeveer 20% van deze kinderen is de reumafactortest positief. Dit type komt meestal voor bij meisjes in de vroege puberteit en vertoont de meeste overeenkomsten met RA op volwassen leeftijd. Vaak mondt deze ziekte uit in de volwassen vorm van RA. De reumafactor-negatieve polyarticulaire vorm van JCA kan op elke leeftijd ontstaan. Met name voor de reumafactor-positieve vorm is de prognose voor de validiteit slecht. Naast erosieve artritis komen vaak groeistoornissen voor.

Type 3, de oligo-articulaire JCA, betreft circa 40-50% van de JCA-patiënten en omvat twee vormen. De eerste vangt aan met een ontsteking van één tot vier gewrichten, meestal aan de onderste extremiteiten. Vaak treedt ook iridocyclitis op. Dit type komt vooral voor bij jonge meisjes en heeft meestal een relatief gunstige prognose. Bij 10-15% ontstaat echter na verloop van tijd een polyartritis. Bij de tweede vorm is sprake van sacroïlitis of spondylitis. Deze vorm treft vooral jongens in de vroege puberteit en is geassocieerd met het HLA-B27 gen. Bij een klein percentage loopt deze vorm door in een spondylitis ankylopoëtica (ziekte van Bechterew) op volwassen leeftijd.

Over het voorkomen van JCA in Nederland zijn geen exacte gegevens bekend. In de internationale literatuur wordt geschat dat de prevalentie tussen de 0,5 en 1 per 1000 kinderen (onder 16 jaar) ligt. De incidentie van alle artritiden op de kinderleeftijd bedraagt ongeveer 1‰, ongeveer een vijfde daarvan zou uiteindelijk uitmonden in JCA. Overige vormen van artritis op de kinderleeftijd zijn coxitis fugax (circa 50%), septische, virale of reactieve artritis, Lyme disease, artritis psoriatica, artritis bij SLE, MCTD, de ziekte van Henoch Schönlein of bij geneesmiddelgebruik.

4.2.2 Pathofysiologie van JCA

In paragraaf 4.1.2 is reeds uitgebreid ingegaan op de mogelijke rol van heat shock proteïnen (hsp) bij het ontstaan en persisteren van artritis. Ook bij patiënten met JCA is dit fenomeen onderzocht. Uit histologisch onderzoek is gebleken, dat verhoogde aanmaak van (endogeen) hsp60 één van de eerste pathologische veranderingen is bij de synovitis van JCA. In de synoviale vloeistof van JCA-patiënten zijn T-lymfocyten met een verhoogde reactiviteit tegen zowel endogeen (humaan) als mycobacterieel hsp60 aantoonbaar, alsmede een verhoogde concentratie van hsp-antistoffen. Het is nog onduidelijk of de reactiviteit tegen hsp60 een rol speelt bij het ontstaan van de artritis of dat het een beschermende rol heeft. Ook kan het een epifenomeen van de ontstekingsreactie zijn. De immunrespons tegen humaan hsp60 treedt vooral op bij de patiënten met oligoarticulaire JCA (type 3), dat de gunstigste prognose heeft. Deze bevinding heeft geleid tot de hypothese, dat deze reactiviteit deel uitmaakt van de normale ziekte-onderdrukkende immunrespons. Een verminderde reactiviteit tegen humaan hsp60 zou dan een uiting zijn van een verminderde of veranderde immunrespons en zou bijdragen aan het chronisch worden van de artritis.

Een ander fenomeen, dat in Nederland met name in relatie tot JCA is onderzocht, is de relatie tussen het neuro-endocriene systeem en de ernst van de artritis. Daarbij is vooral gekeken naar de rol van het autonome zenuwstelsel en de intra-articulaire productie van neuropeptiden en opioïden.

Kinderen met polyarticulaire of systemische JCA vertonen een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel in vergelijking met gezonde kinderen van dezelfde leeftijd. Symptomen daarvan zijn koorts, transpiratie en verhoogde hartslag en bloeddruk. De verhoogde sympathicus-activiteit heeft tot gevolg, dat lymfocyten worden aangezet tot een verhoogde productie van cytokines, hetgeen een toename van ontstekingsactiviteit kan veroorzaken.

Bij artritis worden pijnreceptoren in het gewricht geprikkeld door ontstekingsmediatoren. Deze prikkels worden naar het centrale zenuwstelsel voortgeleid, waardoor de pijn wordt waargenomen.

Omgekeerd worden vanuit het zenuwstelsel neuropeptiden naar de uiteinden van zenuwen getransporteerd en daar uitgestort. Eén van deze neuropeptiden is het zogenaamde Substance P, dat onder andere verhoogde doorbloeding en daarmee ontstekingsactiviteit kan veroorzaken. Bij artritis is een verhoogde concentratie van Substance P in de synoviale vloeistof aangetoond. De cellen van het immuunsysteem, synoviocyten en chondrocyten zijn in staat gebleken om opioïden te produceren, waardoor de pijn bij ontsteking wordt tegengegaan. Bovendien wordt verondersteld dat opioïden een modulerend effect hebben op het immuunsysteem. Uit deze bevindingen kan worden geconcludeerd dat ook het autonome zenuwstelsel en het neuroendocriene systeem invloed hebben op de ernst van het ontstekingsproces.

4.2.3 Manifestaties van JCA

In Nederland is vooral onderzoek verricht naar de klinische manifestaties van JCA type 3, de oligo-articulaire vorm. Deze vorm kan worden onderverdeeld in twee typen. Het meest voorkomende type begint onder de zes jaar, vooral bij meisjes, met als beginsymptomen mank lopen, stijfheid, hydrops en soms pijn. De bepaling van ANA-antilichamen is vaak positief. Bij ruim drie kwart van de patiënten is er een intermitterend beloop, bij een kleine 10% een continu klachtenpatroon. Meestal blijft de ziekte beperkt tot 1-4 gewrichten, maar bij 10-25% ontwikkelt zich een polyartritis. In dit onderzoek bleek het niet te voorspellen, welke patiënten polyartritis zouden ontwikkelen. Recente internationale publicaties geven aanwijzingen voor bepaalde genetische determinanten. Juist bij deze vorm van JCA kan een ernstige, vaak sluipend beginnende complicatie optreden, de chronische anterieure uveïtis, die blijvende afwijkingen en blindheid tot gevolg kan hebben. Hierom is bij deze kinderen frequente controle door de oogarts noodzakelijk. Groeistoornissen treden bij deze vorm van JCA weinig op, behalve soms lokaal bij langdurige artritis.

Het tweede type van oligo-articulaire JCA wordt ook wel omschreven als juveniele spondylartropathie. Deze treedt vooral op bij jongens rond de tien jaar, met als kenmerkende symptomen enthesopathieën en asymmetrische artritis in gewrichten van de benen. In het beloop van de ziekte kunnen rugpijn en sacroïlitis ontstaan. De prevalentie van spondylartropathie bij de ouders van deze kinderen (4%) bleek hoger dan op grond van literatuurgegevens te verwachten (0,2%).

4.2.4 Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij JCA

Verklarend onderzoek

JCA kan grote invloed hebben op de lichamelijke, psychische en sociale ontwikkeling van het kind of de adolescent. Pijn, zichtbaarheid van de afwijkingen en onzekerheid en afhankelijkheid kunnen interfereren met de zelfstandigheidsontwikkeling en de ontplooiing van sociale contacten. Er is weinig onderzoek verricht naar de aantallen patiënten die hierdoor in de problemen raken. Van de patiënten met oligoarticulaire JCA, dat wordt beschouwd als de meest goedaardige vorm van JCA, had al ongeveer een derde deel zodanige psychosociale problemen, dat consultatie van kinder-psycholoog of -psychiater nodig was. Uit recent onderzoek onder adolescenten en jong volwassenen met JCA bleek, dat bewegingsbeperking, het niet alles kunnen doen en niet kunnen sporten, vermoeidheid, onzekerheid over het beloop van de ziekte en onbegrip als belangrijkste problemen ervaren worden. Verder ondervond men veel problemen met de uitvoering van studie en werk of met het vinden van werk. Naast de ernst van de ziekte bleken sociale steun, zelf-effectiviteit en ontkenning van de ziekte de belangrijkste factoren te zijn, die de omvang van de psychische problemen bepaalden. Over het algemeen bestond er grote behoefte aan informatie, deels omdat men onbekend was met bestaand voorlichtingsmateriaal en deels omdat in dit voorlichtingsmateriaal veel problemen buiten beschouwing blijven.

Ontwikkelen van meetinstrumenten voor functie en kwaliteit van leven

Recent is een aantal instrumenten voor het meten van functionele capaciteit en pijn, die voor volwassen artritis-patiënten waren ontwikkeld, aangepast voor toepassing bij kinderen. Enerzijds gaat het hierbij om het vertalen en valideren van instrumenten, die al in het buitenland waren ontwikkeld en anderzijds om ontwikkeling van nieuwe instrumenten. Speciaal op kinderen gerichte instrumenten zijn nodig, omdat de problematiek, die kinderen ervaren, verschilt van die bij volwassenen. Immers de activiteiten die kinderen (kunnen) ondernemen en waarin zij dus beperkingen kunnen ervaren verschillen van die van volwassenen. Bij jonge kinderen spelen ook taal en begrip een rol, waardoor het soms noodzakelijk is ouders in te schakelen bij het beantwoorden van de vragen.

4.2.5 Klinische interventies bij JCA

De behandeling van JCA is multidisciplinair en vereist bijdragen vanuit de reumatologie, kindergeneeskunde, orthopaedie, fysiotherapie, ergotherapie, revalidatie en psychosociale hulpverlening. De medicamenteuze therapie bij JCA is afhankelijk van het type. Internationaal gezien is er relatief weinig onderzoek verricht naar de effectiviteit van de verschillende behandelingen of behandelstrategieën voor JCA. Dit heeft mede te maken met het feit, dat de ziekte zo zeldzaam is, dat voor het verkrijgen van voldoende patiënten voor onderzoek samenwerkingsverbanden onmisbaar zijn.

'Non steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's) worden bij alle typen van JCA toegepast. In veel gevallen, met name bij de mono- en oligo-articulaire type (type 3), is de effectiviteit hiervan voldoende. Het systemisch toedienen van corticosteroïden wordt gereserveerd voor systemische JCA (type 1) en ernstige polyarticulaire JCA (type 2). Bij systemische JCA kunnen verder ter onderdrukking van de systemische verschijnselen en de artritis salicylaten in hoge doseringen worden gegeven, waarbij frequente controle op bijwerkingen noodzakelijk is. Ook methotrexaat (MTX) lijkt voor die indicatie effectief te zijn. Het effect van intraveneus toegediend gamma-globuline staat nog ter discussie. Bij de niet-systemische typen, met name bij de reumafactor positieve erosieve polyarticulaire JCA (type 2), kunnen ook sommige andere 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) dan MTX worden gegeven, zoals goud en salazopyrine. Deze DMARD's zijn gecontraïndiceerd bij systemische JCA. Het effect van intramusculair of oraal goud is twijfelachtig. De landelijke werkgroep JCA is recent begonnen met een onderzoek naar de effectiviteit van salazopyrine bij JCA. Dit middel lijkt veelbelovend. MTX bij JCA type 2 (en 3) wordt meestal gereserveerd voor de ernstige therapieresistente vormen, hoewel de toxiciteit op korte en langere termijn lijkt mee te vallen. Hierdoor treedt er enige verschuiving op in de richting van eerdere behandeling met MTX.

In Nederland is nog onderzoek verricht naar het toedienen van intra-articulaire corticosteroïden als alternatief voor langdurige behandeling van oligo-articulaire JCA (type 3) met NSAID's. Hoewel geen correlatie kon worden aangetoond met klinische en serologische parameters werd in een hoog percentage (70%) van de geïnjecteerde gewrichten een langdurende remissie van de gewrichtsontsteking bereikt. Vanwege de veilige toepassing en het snelle effect werd geconcludeerd dat deze behandeling een belangrijke aanvulling vormt op het therapeutisch arsenaal.

Tenslotte wordt momenteel onderzoek verricht naar het effect van zogenaamde alfa-agonist blokkers bij JCA. Deze behandelingsmogelijkheid vloeit voort uit het onderzoek naar de rol van het autonome zenuwstelsel bij de ontstekingsreactie van JCA, zoals beschreven in paragraaf 4.2.2.

4.3 Onderzoek met betrekking tot spondylartropathieën

4.3.1 Inleiding en epidemiologie van spondylartropathieën

De spondylartropathieën vormen een groep van aandoeningen met overeenkomstige klinische, radiologische en genetische kenmerken. Spondylitis Ankylopoëtica (SA), ook wel de ziekte van Bechterew genoemd, is daarvan het prototype. De gemeenschappelijke kenmerken bestaan uit de frequente aanwezigheid van sacroïliitis en oogontsteking (acute uveïtis anterior, AAU), ontsteking van peesinserties aan bot (enthesitis) en ontsteking van perifere gewrichten (meestal een asymmetrische oligoarthritis). Over het algemeen zijn geen reumafactoren aantoonbaar. Er is een sterke associatie met HLA-B27, de ziektes komen dan ook familiair voor. Tot de spondylartropathieën behoren SA, de juveniele vorm van SA, reactieve artritis/het syndroom van Reiter, artritis psoriatica en artritis bij de chronisch inflammatoire darmziekten colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.

SA wordt gekenmerkt door ontsteking van de sacroïliacale en intervertebrale gewrichten, hetgeen kan leiden tot ankylose met vorming van syndesmofyten en in ernstige gevallen tot een 'bamboo-spine'. Karakteristieke klachten zijn die van de zogenaamde chronisch inflammatoire rugpijn. Deze rugpijn ontstaat geleidelijk op een leeftijd onder de 40 jaar, houdt langer dan drie maanden aan en verbetert bij beweging. Nachtelijke pijn en ochtendstijfheid komen vaak voor, evenals uitstralende pijnen in de bovenbenen. Na verloop van tijd kunnen ook hoger gelegen delen van de wervelkolom en perifere gewrichten (vooral heupen en schouders) in het ontstekingsproces betrokken raken. Daarbij kan bewegingsbeperking van de wervelkolom optreden en beperking van de ademexcursie.

In Nederland is veel uniek epidemiologisch onderzoek verricht in de algemene bevolking (EPOZ) en in families van patiënten met SA, waarbij de relatie met HLA-B27 is vastgelegd. Wat betreft de diagnostiek is vanuit Nederland een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van classificatiecriteria, waarmee de diagnose SA kan worden gesteld. De prevalentie van SA in een bepaalde bevolkingsgroep is sterk afhankelijk van de distributie van HLA-B27. In Nederland is een prevalentie van SA gevonden van 1,1-1,3‰ in de algemene bevolking van 45 jaar en ouder. Onder HLA-B27-positieve personen (ouder dan 45) is een prevalentie van SA van 1,3% gevonden. Bij HLA-B27-positieve eerstegraads verwanten (ouders, broers, zusters, kinderen) van een SA-patiënt komt de ziekte 16 keer zo vaak voor (prevalentie circa 20%) dan bij HLA-B27-positieve personen uit de bevolking. Omdat HLA-factoren dominant overerven kan berekend worden dat ongeveer 10% van de kinderen van SA-patiënten zelf ook SA zullen ontwikkelen.

Patiënten met SA zijn in ongeveer 90% van de gevallen HLA-B27 positief. In de algemene Caucasische bevolking bedraagt dit percentage ongeveer 8%.

De HLA-B27 negatieve gevallen zouden relatief vaak geassocieerd zijn met de aanwezigheid van de ziekte van Crohn of psoriasis. De sex ratio (mannen:vrouwen) onder SA-patiënten bedraagt 2:1 tot 4:1. Kijkt men naar radiologische kenmerken, dan is de ratio 1:1, hetgeen betekent dat bij vrouwen de radiologische afwijkingen minder vaak samengaan met klachten.

Bij 30% van de SA-patiënten ontwikkelt zich op enig moment (eenmalig of vaker) AAU, met een incidentie van 9% per jaar. Omgekeerd werd aangetoond, dat bij ongeveer 55% van de HLA-B27 positieve patiënten met AAU ook SA aanwezig is en dat bij nog eens 35% enkele symptomen van SA aanwezig zijn zonder dat de diagnose met zekerheid kan worden gesteld. Patiënten met AAU zijn in ongeveer de helft van de gevallen HLA-B27 positief. AAU komt in de algemene bevolking voor met een prevalentie van ongeveer 0,2%. In het HLA-B27 positieve deel van de bevolking is de prevalentie circa 1%. Deze bevindingen hebben ertoe geleid dat men bij een patiënt met SA alert is op het voorkomen van AAU. Omgekeerd dient bij een patiënt die zich presenteert met AAU gezocht te worden naar symptomen van SA.

Reactieve artritis kan optreden bij circa 1-2% van de patiënten, die een gastrointestinale of urogenitale infectie hebben doorgemaakt. Indien de trias artritis, conjunctivitis en urethritis aanwezig is wordt ook wel gesproken van de ziekte van Reiter. In de regel komt reactieve artritis meer bij mannen dan bij vrouwen voor. Ook is een duidelijke associatie aanwezig met HLA-B27 (aanwezig bij circa 70% van de patiënten). De verwekkers van de darminfecties, die kunnen leiden tot de aan HLA-B27 geassocieerde reactieve artritis zijn *Yersinia enterocolitica*, diverse *Shigella* en *Salmonella* species en *Campylobacter jejuni*. De urogenitale infectie wordt meestal veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*. Na infectie met de genoemde verwekkers loopt het percentage patiënten dat reactieve artritis ontwikkelt op tot circa 13%, bij infectie met *Yersinia* worden nog hogere percentages genoemd. De artritis wordt reactief genoemd, omdat de verwekker niet uit het gewrichtsvocht kan worden gekweekt. Meestal is de artritis van relatief korte duur, gemiddeld ongeveer 20 weken, maar bij circa 15% van de patiënten wordt zij chronisch. Gemiddeld worden drie gewrichten aangedaan, meestal van de onderste extremiteit (knie, enkel), maar ook vaak de pols- of metacarpophalangeale (MCP) gewrichten. Oogafwijkingen (iritis, conjunctivitis) komen in 25-35% van de gevallen voor.

Artritis Psoriatica komt voor bij ongeveer 5% van patiënten met psoriasis, dus bij ongeveer 1‰ van de algemene bevolking. Bij psoriasis met nagelafwijkingen (putjesnagels) treedt artritis vaker op dan bij psoriasis zonder nagelafwijkingen. De seronegatieve artritis treedt vooral op aan de distale interphalangeale (DIP) gewrichten van handen of voeten, waarbij ernstige destructie kan optreden en een worstvormige zwelling van de aangetaste vinger of teen kan ontstaan.

Bij een deel van de patiënten zijn ook sacroïlitis en of spondylitis aanwezig, die vrij symptoomloos kunnen verlopen. Met name in die gevallen is er een associatie met HLA-B27.

Bij de chronisch inflammatoire darmziekten colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn kunnen ook perifere artritis, sacroïlitis en of spondylitis optreden. De laatste twee vormen zijn geassocieerd met HLA-B27, de eerste niet. Perifere artritis komt voor bij ongeveer 20% van de patiënten met beide darmziekten en kan al optreden voordat er door de darmziekten veroorzaakte klachten zijn. Een opflukkingen van de darmziekte gaat vaak gepaard met een opflukking van de artritis. Behandeling van de darmziekte, eventueel chirurgisch heeft vaak een gunstig effect op de artritis.

Sacroïlitis (vaak asymptomatisch) komt voor bij circa 12% van de patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Bij ongeveer een derde van deze patiënten (4% van totaal) treedt ook spondylitis op, die bijna niet te onderscheiden is van SA. Vooral de ziekte van Crohn is geassocieerd met deze vrijwel klassieke SA, ook in de afwezigheid van HLA-B27 en met name als het colon is aangedaan. De symptomen van de sacroïlitis en de spondylitis treden onafhankelijk van de darmziekten op. De behandeling van de darmziekten heeft daarop dan ook geen effect.

4.3.2 Pathofysiologie van spondylartropathieën

Uit het epidemiologisch en familie-onderzoek is duidelijk de relatie van HLA-B27 met de spondylartropathieën naar voren gekomen. Veel onderzoek heeft zich daarom gericht op het vinden van een verklaring voor deze associatie. Bovendien valt uit het familie-onderzoek af te leiden, dat er andere genetische factoren en of bepaalde subtypes van HLA-B27 een belangrijke rol spelen.

Evenals bij andere HLA-geassocieerde ziekten is gezocht naar verschil in associatie met diverse subtypes van HLA-B27. Hiervoor zijn verschillende methoden ontwikkeld. Negen van deze subtypes zijn inmiddels geïdentificeerd. In Nederland is de enige studie uitgevoerd naar associatie van SA en AAU met subtypes van HLA-B27. Voor beide aandoeningen bleek het niet mogelijk om een verschil in associatie aan te tonen. In Nederland is echter bij 90% van de HLA-B27 positieve personen sprake van het subtype HLA-B2705 en bij 10% van HLA-B2702. De verdeling onder SA- en AAU-patiënten was daaraan bijna gelijk. Wellicht bestaat er wel een andere associatie met andere subtypes elders in de wereld. Indien dit niet het geval is, dan moet de relatie met SA gelegen zijn in dat gedeelte van het HLA-B27 molecule, dat bij alle subtypes gelijk is, doch dat verschilt van alle andere HLA-typen. In het HLA-molecule bevindt zich een groeve, waarin het antigeen wordt gebonden, dat aan het immuunsysteem moet worden aangeboden. Het linker deel van de groeve is voor alle subtypes van HLA-B27 gelijk, behalve voor HLA-B2703.

Dit subtype zou vooral in West-Afrika voorkomen, waar SA nauwelijks of niet voorkomt. In functioneel opzicht (herkenning door cytotoxische T-lymfocyten) gedroeg dit subtype zich echter gelijk aan de andere. Onderzoek is gestart om de subtypes van HLA-B27 in andere populaties vast te stellen, met name in India, Indonesië en bij West-Afrikanen die in Nederland verblijven, omdat te verwachten is dat de subtypes in die landen zullen verschillen van die in Nederland.

Uitgebreid is ook gezocht naar andere genetische factoren, zowel op hetzelfde stuk chromosoom als het HLA-B27 (korte arm van chromosoom 6) als op andere chromosomen. Alleen het HLA-B60 op de andere korte arm van chromosoom 6 bleek drie keer vaker dan verwacht voor te komen bij HLA-B27 positieve SA-patiënten. Hierbij is dus sprake van een heterozygotie HLA-B27/HLA-B60. Er was geen associatie aanwezig tussen HLA-B60 en AAU. Al het onderzoek naar andere onderzochte genetische systemen heeft geen verdere definitieve associaties aan het licht gebracht.

Een ander terrein waarop veel onderzoek is verricht, betreft de relatie van spondylartropathieën met de aanwezigheid van of infectie met bepaalde bacteriën of virussen. Hierbij is met name gekeken naar de bacteriën *Klebsiella* en *Borrelia Burgdorferi* (verwekker van de Lyme disease) en het cytomegalovirus (CMV), omdat buitenlandse onderzoekers associaties met deze microörganismen hadden aangetoond. In Nederland had men hiervoor nooit een duidelijke bevestiging kunnen vinden, doch onlangs is de door anderen reeds beschreven relatie tussen AS en een *Klebsiella*-infectie bevestigd. Ook een mogelijk mechanisme van moleculaire mimicry is onderzocht. Aangetoond werd, dat antilichamen die gericht waren tegen HLA-B27 konden binden aan *Klebsiella*- en *Yersinia*-bacteriën. Hoewel een klein deel van het HLA-B2705-molecule gelijk bleek te zijn aan een enzym van *Klebsiella* en een membraaneiwit van *Yersinia* konden bij AS-patiënten geen antistoffen worden aangetoond, die specifiek tegen deze peptides waren gericht.

Een andere bevinding, waarvoor tot nu toe een verklaring ontbreekt, is het feit dat spondylartropathie-patiënten licht verhoogde IgA-spiegels hebben. Voor AAU bleek, dat dit bij zowel HLA-B27 positieve als negatieve patiënten het geval was. Een verschil in titers van IgA in het bloed gericht tegen gramnegatieve bacteriën (waaronder *Klebsiella*) tussen patiënten met een spondylartropathie en gezonde controles is pas onlangs aangetoond.

Uit onderzoek naar reactieve artritis is gebleken, dat sommige bacteriën in staat zijn om binnen te dringen in bijvoorbeeld macrofagen en lymfocyten, die zich in de darmwand bevinden. Daarna worden zij intracellulair vervoerd door het hele lichaam. De artritis zou dan ontstaan doordat lokaal in het gewricht een T-cel reactie tegen de bacterie of onderdelen daarvan op gang komt. Toch kon niet worden aangetoond dat T-cellen, die tegen (onderdelen van) de verwekkers van reactieve artritis zijn gericht, in verhoogde mate voorkomen in de vloeistof van de ontstoken gewrichten.

Het is mogelijk dat deze T-cellen alleen een rol spelen bij de initiatie van de artritis, waarna door aspecifieke T-cellen het proces in gang blijft.

Een interessante observatie die mogelijk in verband staat met reactieve artritis betreft het feit, dat bij veel patiënten met chronisch recidiverende oligoartritis de bacterie *Yersinia enterocolitica* aantoonbaar was in de darm. De bacterie was wel vitaal, maar reproduceerde zich niet, zodat er geen darmklachten aanwezig waren. Mogelijk leidt echter deze aanwezigheid wel tot een afweerreactie, die weer aanleiding geeft tot het recidiverend ontstaan van artritis.

In aansluiting op het onderzoek naar genetische factoren en associatie met bacteriën is een dierexperimenteel model voor bestudering van HLA-B27-geassocieerde ziekten gemaakt. Recent is de mogelijkheid ontstaan om in de eicellen van muizen of ratten een stukje DNA te implanteren. Dit worden transgene muizen of ratten genoemd. Het vreemde eiwit, waarvoor het ingebrachte stukje DNA codeert, wordt dan door het dier geproduceerd. Het HLA-B27-eiwit bestaat uit een zware α -keten en een lichte β 2-microglobuline (β 2-m) keten. In één muizestam is het stukje DNA ingebracht, dat codeert voor de α -keten van het HLA-B27. Een andere stam is getransfecteerd met het DNA, dat codeert voor β 2-m. Indien muizen uit deze twee stammen worden gekruist verkrijgt men muizen, waarin zowel de α -keten van HLA-B27 als de β 2-m-keten tot expressie worden gebracht. In deze muizen vindt men een normale expressie van het hele HLA-B27-eiwit, met een vergelijkbaar effect op T-cellen als in de mens.

In Nederland is een dergelijke muizestam ontwikkeld. Deze muizen verschilden in gedrag, motorische ontwikkeling en gezondheid niet van normale muizen. Het enige gevonden verschil was, dat een significant hoger aantal van deze dieren, vooral volwassen mannetjes, een zogenaamde ankyloserende enthesopathie aan de enkel ontwikkelde. De histologie van deze aandoening vertoont sterke overeenkomsten met die van menselijke enthesopathiën aan perifere gewrichten. In het buitenland werd een rattemodel ontwikkeld, waarbij bijna alle proefdieren, die zowel HLA-B27 als β 2-microglobuline positief waren, een spontaan gegeneraliseerd ontstekingsbeeld ontwikkelden met aantasting van darmen, mannelijke genitaliën en huid. Een aantal klinische en histologische kenmerken van deze ontsteking komt overeen met kenmerken van menselijke spondylartropathiën (met name de ziekte van Reiter).

Al met al is de betekenis van het HLA-B27 voor het ontstaan van de spondylartropathiën nog grotendeels onduidelijk. Ook is niet opgehelderd waarom de verschijnselen van deze aandoeningen een zo karakteristieke localisatie hebben, wat de bepalende factoren bij de progressie van de aandoeningen zijn en wat de precieze betekenis is van de gevonden associaties met bepaalde microorganismen.

4.3.3 Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij SA

Patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen kunnen problemen ondervinden op seksueel gebied. De mate van voorkomen van seksuele problemen is vergeleken bij patiënten met SA, RA en normale controles. Vooral bij RA-patiënten kwamen deze problemen voor en ook de behoefte aan advies op dit gebied was bij hen groter. Bij SA-patiënten was het aantal problemen vergelijkbaar met normale controles.

Bij het onderzoek naar het effect van groepsoefentherapie voor SA-patiënten is ook de relatie tussen zelf-gerapporteerde gezondheidstoestand en een aantal persoonlijkheidskenmerken bestudeerd. Het bleek dat deze persoonlijkheidskenmerken sterker gerelateerd waren aan de gezondheidstoestand dan de beperkingen in functionele capaciteit.

4.3.4 Diagnostiek van spondylartropathieën

Voor het classificeren van patiënten met de diagnose SA zijn in de zeventiger jaren in New York en Rome criteria ontwikkeld. Deze criteria zijn in Nederland in zowel klinisch als populatie-onderzoek geëvalueerd, hetgeen in eerste instantie tot een voorstel tot modificatie van de New York-criteria heeft geleid. Daarna is een Europese studiegroep opgericht voor het initiëren en coördineren van onderzoek naar spondylartropathieën (ESSG), die ook voorstellen heeft ontwikkeld voor modificatie van de criteria voor AS en voor criteria voor andere spondylartropathieën.

De radiologie van patiënten met SA en chronisch inflammatoire rugpijn is in verschillende studies aan de orde geweest. Vanwege de ingewikkelde driedimensionale vorm van het SI-gewricht bleek voorachterwaarts röntgen-onderzoek niet altijd betrouwbaar te zijn. Met aanvullende technieken, zoals schuin genomen foto's of computertomografie kon in sommige gevallen sacroiliitis worden uitgesloten, die aan de hand van alleen voorachterwaartse foto's wel gediagnostiseerd zou zijn.

Bij een klinische groep patiënten met anamnestic chronisch inflammatoire rugpijn is de prevalentie van radiologische afwijkingen onderzocht. Het vaakst kwam sacroiliitis voor (>80%), gevolgd door afwijkingen aan het manubriosternale gewricht en de dorsale wervelkolom. De afwijkingen aan het manubriosternale gewricht kwam in ruim 10% van de patiënten geïsoleerd voor, mogelijk wijzend op een afzonderlijk ziektebeeld. Scintigrafie van het SI-gewricht bleek onvoldoende te kunnen differentiëren tussen sacroiliitis en degeneratieve afwijkingen.

Uit ander onderzoek is gebleken, dat bij 1-2% van de SA-patiënten spondylodiscitis kan vóórkomen. Dit betreft dan een steriele ontsteking van een tussenwervelschijf. In tegenstelling tot infectieuze spondylodiscitis is de prognose van dit beeld zonder aanvullende behandeling gunstig.

4.3.5 Klinische interventies bij spondylartropathieën

De medicamenteuze behandeling van SA bestaat vooral uit het voorschrijven van NSAIDs. Met name butazolidine is effectief bij SA, mogelijk kan de progressie van afwijkingen aan de wervelkolom daardoor zelfs worden geremd. Bij toepassing daarvan kunnen echter ernstige haematologische bijwerkingen optreden, hetgeen goede controle noodzakelijk maakt. Verder wordt recent ook regelmatig sulfasalazine gegeven. Ook methotrexaat (MTX) en azathioprine lijken therapeutische mogelijkheden, die voor verder onderzoek in aanmerking komen. Fysiotherapie is nodig om optimale beweeglijkheid en functionaliteit te bevorderen of in stand te houden. Ook ergotherapeutische en psychosociale begeleiding kunnen wenselijk zijn. Tenslotte zijn soms operaties aan wervelkolom of gewrichtsvervangende operaties noodzakelijk.

Wat betreft onderzoek naar NSAIDs is de farmacokinetiek van butazolidine bestudeerd en zijn effectiviteit en bijwerkingen ervan vergeleken met die van andere NSAIDs. Hierbij werd de effectiviteit van butazolidine bevestigd, met name voor de beweeglijkheid van de wervelkolom. Ook andere NSAIDs waren echter in vele gevallen effectief. Daaruit werd geconcludeerd dat vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij gebruik van butazolidine ook eerst een ander NSAID geprobeerd kan worden. Gastrointestinale bijwerkingen (ulcus, fecaal bloedverlies) komen vaak voor bij behandeling van SA met NSAIDs; dit geldt voor meerdere soorten NSAIDs.

Recent is een groot internationaal onderzoek naar het effect van sulfasalazine bij SA afgerond. Dit onderzoek wees in de richting van een gunstig effect van sulfasalazine. Vooral de subgroep van patiënten met artritis psoriatica reageerde het meest uitgesproken. Ten aanzien van de andere spondylartropathieën waren de resultaten minder duidelijk.

In een kleine open studie is recent de werkzaamheid van methotrexaat (MTX) onderzocht bij SA-patiënten, die onvoldoende reageerden op NSAIDs of sulfasalazine. Daarbij leek MTX een gunstig effect te hebben, hetgeen verder zal moeten worden bevestigd.

Het effect van groepsoefentherapie is bestudeerd in vergelijking met individuele fysiotherapie bij SA-patiënten. Parameters voor functionaliteit en beoordeling van de eigen gezondheid verbeterden meer door groepsoefentherapie. Patiënten, die groepsoefentherapie kregen, waren meer gemotiveerd om thuis oefeningen te doen of sportieve activiteiten te ondernemen. De reductie in kosten van consumptie van gezondheidszorgvoorzieningen (aantal consulten, behandeling, medicatie en ziekenhuisopnames) was voor beide groepen ongeveer gelijk.

4.4 Onderzoek met betrekking tot systeem- of bindweefselziekten

4.4.1 Inleiding en epidemiologie van systeemziekten

Onder de systeem- of bindweefselziekten wordt een groep van relatief weinig voorkomende auto-immuunziekten verstaan, die onderling niet altijd goed afgrensbaar zijn en waarbij gegeneraliseerde afwijkingen met betrokkenheid van verschillende orgaansystemen optreden. RA is ook een auto-immuunziekte, waarbij naast de gewrichtsafwijkingen vele andere ontstekingsverschijnselen kunnen optreden. Het aan RA gerelateerde onderzoek (inclusief complicaties als vasculitis e.d.) is echter in paragraaf 4.1 beschreven en komt in deze paragraaf niet aan de orde. Vaak komen bij de bindweefselziekten ook gewrichtsproblemen voor. Vanwege dit feit en vanwege de overeenkomsten met RA in het auto-immuungemedieerde ontstekingsproces wordt onderzoek op dit gebied ook tot het reumaonderzoek gerekend.

Exacte gegevens over incidentie en prevalentie van de systeem- of bindweefselziekten in Nederland zijn niet beschikbaar. Uit het buitenland zijn wel gegevens bekend, die in de tabel worden samengevat.

Tabel 4.4.1 Incidentie en prevalentie van systeem- of bindweefselziekten *

Systeem- / bindweefselziekte	Incidentie per jaar (/100.000 bevolking)	Prevalentie (/100.000 bevolking)	Bijzonderheden
Systemische lupus erythematosus	2-67 **	3-400 **	Afhankelijk van ras, begin vooral bij vrouwen tussen 10 en 30 jaar
Polymyalgia rheumatica	14	136	Vooraf boven 50 jaar, twee keer zo vaak bij vrouwen
Syndroom van Sjögren (primair)	1	100	Begin vooral bij vrouwen tussen 20 en 60 jaar, secundair bij 15% van patiënten met langdurige RA
Sclerodermie	0,5-1	5	In 90% begin met fenomeen van Raynaud, vooral tussen 30 en 50 jaar, drie keer zo vaak bij vrouwen
Overige	1-2	10-20 (?)	Polymyositis, dermatomyositis, vasculitiden, ziekte van Behçet, mixed connective tissue disease (MCTD), polychondritis etc.
Totaal	± 20-90 (0,2-0,9‰)	± 250-660 (2,5-6,6‰)	

* bron: Leerboek Reumatologie, Bijlsma e.a. 1993

** de hoge incidentie-/prevalentie cijfers worden met name in Aziatische Landen gezien

Belangrijke aandoeningen in deze categorie zijn systemische lupus erythematosus (SLE), polymyalgia rheumatica (PMR), het syndroom van Sjögren, die meestal secundair bij andere autoimmuunziekten zoals RA (bij 15% van langdurige gevallen) of SLE voorkomt, en sclerodermie.

Zeldzamer ziektebeelden zijn polymyositis, dermatomyositis, Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), de ziekte van Behçet en polychondritis. Vaatwandontstekingen (vasculitiden), die ook secundair bij RA en SLE en bij 20% van de PMR-patiënten kunnen optreden, worden ook tot de deze ziektecategorie gerekend. Een tevens vaak voorkomend verschijnsel bij deze autoimmuunziekten (soms als eerste symptoom) is het fenomeen van Raynaud (SLE 30%, sclerodermie 95%): een witte en later blauwe verkleuring van vingers of tenen, bij blootstelling aan koude of emotie, daarna overgaand in een rode verkleuring. Dikwijls is het onderscheid tussen de afzonderlijke ziektebeelden moeilijk en treedt overlap op. De meeste van de aandoeningen uit deze categorie komen vooral bij vrouwen voor. Ook erfelijke factoren (bijvoorbeeld ras) zijn belangrijk, gezien de verhoogde prevalentie bij zwarte vrouwen.

In Nederland is vooral onderzoek verricht op het gebied van etiologie, pathofysiologie en daaruit voortvloeiende (onderscheidende) diagnostiek van systeemziekten en naar het klinisch beloop van systeemziekten in relatie tot de concentraties van auto-antilichamen in het bloed en consequenties daarvan voor de therapie. Dit onderzoek is met name bij de volgende ziektebeelden verricht: SLE, het syndroom van Sjögren, MCTD, sclerodermie en de ziekte van Wegener. Ook is veel aandacht besteed aan de associatie tussen het optreden van het fenomeen van Raynaud en de aanwezigheid van auto-immuunziekten. Verder is studie gemaakt van het vóórkomen, de diagnostiek en de behandeling van vasculitis bij RA. Tenslotte is de relatie tussen het voorkomen van bepaalde auto-antilichamen en het optreden van miskramen of aangeboren hartwijkingen bestudeerd. In de volgende paragrafen wordt geen aandacht besteed aan de aandoeningen, die secundair optreden bij RA (zoals vasculitis). Dat onderzoek is beschreven in paragraaf 4.1.5.

4.4.2 Pathofysiologie

Ongeveer 40 jaar geleden kwam men tot de ontdekking dat de aanwezigheid van bepaalde antilichamen in het bloed, die gericht waren tegen lichaamseigen structuren, in verband stonden met het optreden van bepaalde autoimmuunziekten, de ernst daarvan en de ziekteverschijnselen, die daarbij voorkwamen. Normaal gesproken zijn deze lichaamseigen structuren niet antigeen en wordt er dus geen immuunreactie daartegen in gang gezet; dit wordt tolerantie genoemd.

Op nog grotendeels onbegrepen wijze wordt deze tolerantie doorbroken en komt wel een ontstekingsreactie op gang, die afhankelijk van de antigene component bepaalde ziekteverschijnselen kan veroorzaken. Bij RA is het gewricht de primaire aangrijpingsplaats, bij systeemziekten kunnen dit allerlei organen en orgaansystemen in het lichaam zijn en staan de gewrichtsklachten, indien aanwezig, niet altijd op de voorgrond. Aanvankelijk zijn met name antilichamen ontdekt, die tegen onderdelen van de celkern waren gericht (de 'anti-nucleaire antistoffen (ANA's)'), later zijn nog vele andere antilichaam-specificiteiten aangetoond. Daarbij is ook gebleken, dat sommige antilichamen specifiek of in sterk verhoogde mate gekoppeld zijn aan bepaalde ziektebeelden. Door het bepalen van het zogenaamde antilichamen-profiel is het dan mogelijk om nauwkeuriger een diagnose te stellen, hetgeen van belang kan zijn voor de behandeling.

Om de relatie met ziekteverschijnselen vast te stellen was het eerst noodzakelijk om technieken te ontwikkelen, waarmee de antilichamen nauwkeurig gemeten konden worden. Daarmee is een belangrijke tak van onderzoek op gang gekomen, namelijk het ontwikkelen en standaardiseren van tests (Farr-assay, Crithidia-assay, Counter-immuno-electroforese, ELISA, Immunoblotting, PEG-assay) om op relatief eenvoudige wijze deze antilichamen aan te tonen. Nederlands onderzoek heeft hieraan een grote bijdrage geleverd. Zo is de nu wereldwijd toegepaste Crithidia-test hier ontwikkeld, evenals later de ANCA-test. Verder is aan de ontwikkeling van ELISA-tests en Immunoblotting bijgedragen en is ook de PEG-test uit Nederlands onderzoek voortgekomen. Standaardisatie van de resultaten van het serologisch onderzoek is onder andere via de Stichting RELARES vanuit Nederland internationaal in gang gezet. Daardoor is de variatie in test-resultaten tussen de verschillende laboratoria afgenomen en kunnen artsen beter afgaan op de uitslag van een dergelijke test om een diagnose te stellen en om een goede behandelstrategie te bepalen. Onlangs is met een belangrijke bijdrage vanuit Nederland over de voorschriften en uitkomsten van dit soort tests een losbladig handboek gepubliceerd (Van Venrooij & Maini 1994/1995/1996).

Vanuit dit type onderzoek zijn ook technieken ontwikkeld voor het op grotere schaal produceren van auto-antigenen via zogenaamde recombinant DNA technieken. De gezuiverde recombinant antigenen zijn van groot belang voor het ontwikkelen van tests, omdat de antilichamen uit het bloed van patiënten in de tests gekoppeld moeten kunnen worden aan antigenen, waartegen ze in het menselijk lichaam zelf ook gericht zijn.

Vanuit dit onderzoek wordt ook een bijdrage geleverd aan het ontwikkelen van grote 'bibliotheeken' van monoclonale humane antilichamen (met tussen de 10^8 en 10^{10} antilichamen) waarmee het mogelijk is om te screenen op bepaalde antigene structuren. Sinds kort is het ook mogelijk de bibliotheek aan te vullen uitgaande van perifere bloedcellen van de patiënt.

De laatste 15 jaar is in Nederland ook veel onderzoek verricht naar de betekenis van de antilichamen voor het optreden van ziekteverschijnselen in relatie tot de pathogenese, zowel bij SLE als bij andere systeemziekten zoals MCTD, het syndroom van Sjögren, het fenomeen van Raynaud en de ziekte van Wegener. Hierbij zijn onder andere de volgende vragen aan de orde (geweest):

- worden de ziekteverschijnselen veroorzaakt door de antilichamen of door de antigeen-antilichaam complexen of zijn ze alleen maar een afgeleide van het werkelijke ziekteproces?
- met welke moleculen (bijv. fosfolipiden, heparansulfaat, glomerulaire basaalmembraan) of onderdelen van moleculen en op welke wijze (bijv. aanwezigheid van histonen, nucleosomen) vindt kruisreactie plaats?
- waarom zijn juist bepaalde structuren antigeen en andere niet, hebben zij bijvoorbeeld overeenkomsten met (gedeelten van) eiwitten, die in bacteriën of virussen voorkomen?
- wat is de invloed van omgevingsfactoren (zonlicht, voeding), genetische factoren en bepaalde cellulaire processen (bijv. geprogrammeerde celdood (apoptose))?
- wat is de rol van zuurstof-radicalen bij het ontstaan van de antilichamen en in het ziekteproces?
- waarom komen sommige antilichamen ook voor bij bepaalde infecties of tumoren?

De laatste jaren is ook bij bindweefsel- en systeemziekten bekeken in welk opzicht de ontstekingsreactie ontspoord is op cellulair en moleculair niveau. Onderzoek aan cytokines, die in verminderde mate lijken voor te komen bij SLE, en hun rol in het ziekteproces, speelt daarbij een belangrijke rol. Dat dit belangrijke aanknopingspunten kan bieden voor de behandeling is al gebleken uit het onderzoek bij RA. Bij het antifosfolipiden-syndroom is onderzocht op welke wijze thrombose ontstaat, de belangrijkste manifestatie van deze ziekte. Tenslotte is gekeken naar de pathologisch anatomische afwijkingen, die in de speekselklieren verkregen door middel van lipbiopten aantoonbaar zijn bij het syndroom van Sjögren.

4.4.3 Manifestaties, ernst en prognose van systeemziekten

Toen het mogelijk was om spiegels van auto-antilichamen betrouwbaar te meten, bleek eind jaren zeventig de spiegel van het anti-dsDNA te stijgen voorafgaande aan een exacerbatie van SLE. Later is dit enkele malen bevestigd, waarbij ook bleek dat bij tijdig ingrijpen de exacerbaties voorkomen konden worden. Uit follow-up onderzoek is bekend geworden, dat bij 80 % van de personen, bij wie anti-ds-DNA antistoffen aangetoond kunnen worden, zich binnen 5 jaar SLE ontwikkelt.

Na het onderzoek gericht op anti-DNA is veel onderzoek op gang gekomen naar andere antilichamen, gericht tegen bijvoorbeeld RNA, aan DNA of RNA geassocieerde eiwitten (histonen, ander intracellulaire eiwitten), fosfolipiden in de celmembraan, cytoplasma, etcetera. Daarna is veel onderzoek gedaan om na te gaan welke onderdelen van antigenen (epitopen) door de antilichamen worden herkend; dit soort werk wordt 'epitope mapping' genoemd. Daarbij is gebleken, dat vroeg in de ziekte soms maar één epitoot reageert met antilichamen, terwijl later meerdere epitopen herkend worden ('epitope spreading'). Een aantal van deze antigenen of epitopen worden vrij specifiek herkend door antilichamen, die voorkomen bij bepaalde ziektebeelden. Bepaling van het antilichaam profiel kan dus van belang zijn voor de diagnostiek. Soms is ook in longitudinaal onderzoek gekeken naar de correlatie met ziekteverschijnselen bij één ziekte. Met name is de relatie tussen de herkenning van antilichamen met een bepaalde specificiteit en het optreden van bepaalde manifestaties van SLE vrij uitgebreid onderzocht. Verder is dit type onderzoek verricht bij MCTD en de ziekte van Wegener. Duidelijk is geworden, dat het profiel en de spiegels van aanwezige auto-antilichamen, die bepaalde (epitopen van) antigenen herkennen, niet alleen van belang zijn voor het onderscheid tussen verschillende ziektebeelden, maar ook voor de prognose binnen één ziektebeeld. Het lijkt erop dat individuele variaties in de spiegels van deze antilichamen belangrijker zijn dan de aan- of afwezigheid ervan.

Een belangrijke manifestatie van SLE kan zich voordoen in de nieren, waar de ontsteking tot ernstige nierfunctiestoornissen kan leiden. Onderzoek is verricht naar voorspellende factoren (waaronder verschillende auto-antilichamen, zoals anti-dsDNA, anti-fosfolipide antilichamen en anti-C1q) voor het optreden van nefritis en de relatie tussen nefritis en overige parameters van ziekteactiviteit. De ziekteactiviteit bleek over het algemeen af te nemen als behandeling met dialyse was aangevangen of transplantatie was verricht.

Ook naar het beloop van andere ziektebeelden dan SLE is onderzoek verricht. Over het algemeen is longitudinaal onderzoek, dat van groot belang is voor het vaststellen van prognostische factoren, zeer moeilijk bij dit soort vrij zeldzame ziektebeelden, die langzaam progressief zijn. In Nederland is dit in een aantal gevallen wel gelukt, al loopt ook hier onderzoek vaak vast op gebrek aan continue financiering. Voorbeelden zijn de follow-up van patiënten met het fenomeen van Raynaud, het syndroom van Sjögren, MCTD, polymyositis en de ziekte van Wegener. Op sommige plaatsen vinden pogingen plaats om gestandaardiseerde informatie vast te leggen bij iedere patiënt, hetgeen ook voor dit type ziektebeelden van groot belang kan zijn.

Recent zijn Europese onderzoeken gestart, waarin de lange termijn gevolgen van SLE en vasculitiden voor de patiënt worden vastgesteld, inclusief ziekteactiviteit, orgaanschade en 'kwaliteit van leven'.

Aan de relatie tussen het voorkomen van antilichamen bij SLE en zwangerschap is ook aandacht besteed. Daarbij is gebleken dat de aanwezigheid van antifosfolipiden de kans op een miskraam of een laag geboortegewicht verhoogt. Behandeling met prednison bleek hierop weinig invloed te hebben. Een andere belangrijke complicatie is het optreden van een congenitaal hart-block bij baby's van sommige SLE-patiënten. Uit onderzoek is duidelijk geworden, dat het optreden van een congenitaal hart-block volledig gecorreleerd is met de aanwezigheid van anti-SS-A antilichamen bij de moeder. In veel gevallen zijn er dan geen klinische verschijnselen van SLE.

Ten aanzien van het syndroom van Sjögren is veel onderzoek verricht naar de wijze waarop deze het beste gediagnostiseerd kan worden. Sialografie van de parotis klier, scintigrafie van de speekselklieren en immunohistochemie van lipspeelselklieren zijn onderzocht. Ook is gekeken naar de oogafwijkingen die bij dit syndroom kunnen worden vastgesteld.

4.4.4 Klinische interventies bij systeemziekten

Het accent in het onderzoek bij systeem- of bindweefselziekten heeft in Nederland duidelijk gelegen op de pathogenese. Interventieonderzoek is relatief weinig uitgevoerd. Bij SLE is het effect van plasmaferese bestudeerd, waaruit werd geconcludeerd, dat plasmaferese als monotherapie niet effectief is bij SLE, maar wel als aanvullende therapie therapieresistentie kan doorbreken bij moeilijk te behandelen patiënten, bij wie circulerende immuuncomplexen voorkomen. Verder is onderzoek verricht naar behandeling van SLE met corticosteroïden op basis van auto-antistofspiegels, waarmee exacerbaties blijken te kunnen worden voorkómen. Ook bij patiënten met de ziekte van Wegener is dergelijk onderzoek uitgevoerd. Bij de laatstgenoemde groep is ook onderzoek verricht naar het effect van co-trimoxazol. Bij sclerodermie-patiënten is gekeken naar behandeling met methotrexaat. Dit leek een gunstig effect te hebben bij ruim 60% van de patiënten. Bij patiënten met polymyalgia rheumatica droeg methotrexaat niet bij aan de behandeling met corticosteroïden. Bij het syndroom van Sjögren is gekeken naar het effect van antimalariamiddelen, die weinig beter leken te werken dan een placebo. Bij patiënten met het zeldzame antifosfolipiden-syndroom is onderzoek verricht naar behandeling met anticoagulantia, die effectief bleken in het voorkomen van thrombose, een belangrijke manifestatie van deze aandoening.

4.5 Onderzoek met betrekking tot artrose

4.5.1 Inleiding en epidemiologie van artrose

Artrose is een degeneratieve gewrichtsaandoening, gekenmerkt door een progressief verlies van kraakbeen, gecombineerd met een toegenomen activiteit van het subchondrale bot. In deze para-graaf wordt ingegaan op de zogenaamde perifere artrose, dat wil zeggen niet in de wervelkolom (spondylose van nek of rug). Klachten van nek of rug, waaronder die waarbij tevens spondylose kan worden aangetoond, worden besproken in paragraaf 4.6. Bedacht moet worden dat een scheiding tussen perifere artrose en spondylose enigszins kunstmatig is, omdat bij patiënten met perifere artrose ook vaak spondylose voorkomt. Bij sommige aandoeningen is dit verband nog meer uitgesproken, zoals bij het zogenaamde DISH-syndroom.

De prevalentie van radiologische afwijkingen, die passen bij perifere artrose, in de bevolking boven de 20 jaar is volgens het EPOZ-onderzoek voor mannen ongeveer 25% en voor vrouwen ongeveer 35%. Dit houdt dan overigens lang niet altijd in, dat deze patiënten ook klachten van pijn, stijfheid en of beperkingen hebben, aangezien de relatie tussen afwijkingen op de röntgenfoto en het optreden van klachten verre van duidelijk is. Naar schatting zijn klachten aanwezig bij ongeveer 25-40% van patiënten met radiologische afwijkingen van artrose. Bij artrose in gewrichten van de wervelkolom, ook wel spondylose genoemd, is deze relatie met radiologische afwijkingen nog zwakker en vaak spelen daar andere factoren een rol bij het ontstaan van pijn en beperkingen. Ook kunnen bij klinisch vastgestelde artrose de klachten sterk wisselen. Daarom is het bij interpretatie van epidemiologische gegevens van groot belang te weten, welke criteria zijn gebruikt voor het stellen van de diagnose.

In de recent afgeronde ERGO-studie (Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen) onder de algemene bevolking van 55 jaar en ouder is voor een andere benadering gekozen. Uitgegaan is van de prevalentie van beperkingen, gemeten via de 'disability index' van de HAQ-score. Daarna is gekeken hoeveel van deze beperkingen gerelateerd waren aan radiologische afwijkingen, die passen bij artrose. Bij 22% van de mannen en 36% van de vrouwen werden beperkingen aangetoond via de index, de meeste beperkingen werden veroorzaakt door problemen van de benen (waaronder heupen en knieën). Radiologische osteo-artrose (ROA) van de heup was aanwezig bij 14% van de mannen en 26% van de vrouwen, ROA van de knie bij 16% respectievelijk 29%. ROA van de heup bleek slechts zeer zwak geassocieerd met pijnklachten, voor ROA van de knie kon geen verband met kniepijn worden aangetoond. Leeftijd en pijn blijken de belangrijkste bepalende factoren voor het optreden van beperkingen te zijn.

De prevalentie van artrose neemt sterk toe met de leeftijd, de aandoening komt onder de 40 jaar zelden voor. Onder ouderen is het de meest voorkomende gewrichtsaandoening en daarmee de belangrijkste oorzaak van fysieke beperkingen. Boven de 75 jaar zijn bij meer dan 80% van de bevolking radiologische afwijkingen te constateren, die wijzen op het bestaan van artrose. Artrose komt niet in alle gewrichten in gelijke mate voor. Gewrichten van de handen (vooral de DIP- en PIP-gewrichten, naast het CMC-1 gewricht) zijn het vaakst aangedaan, daarna volgen knieën en heupen. Vrouwen hebben iets vaker en meestal ook iets ernstiger (last van) artrose. Veelal is één gewricht of beiderzijds hetzelfde gewricht aangedaan, maar ook polyarticulaire en gegeneraliseerde vormen van artrose komen voor. Bij de laatste is dan meestal sprake van een familiale aanleg. Ook bij artrose van de DIP-gewrichten van de hand, waarbij de zogenaamde noduli van Heberden kunnen voorkomen, is een familiair verband aangetoond.

Artrose kan ook secundair optreden ten gevolge van beschadiging van het gewrichtskraakbeen door andere oorzaken. In deze gevallen begint de aandoening vaak al op jongere leeftijd. De primaire aandoening is dan bijvoorbeeld een trauma, een gewrichtsziekte (bijvoorbeeld RA, jicht of andere vormen van artritis of artropathie) of congenitale afwijkingen zoals heupdysplasie. Lichte vormen van heupdysplasie worden wel verantwoordelijk gesteld voor een groot deel van de heupartrose.

In Nederland is vooral onderzoek verricht naar de epidemiologie van artrose in de algemene bevolking in relatie tot risicofactoren, de structuur en samenstelling van kraakbeen en de pathogenese van kraakbeenschade en artrose. Recent is ook onderzoek op gang gekomen naar afbraakprodukten van kraakbeen, die in bloed of urine gemeten kunnen worden en een maat kunnen zijn voor de aanwezigheid en progressie van artrose. Klinisch en psychosociaal onderzoek is relatief schaars.

4.5.2 Kraakbeenonderzoek

Zo'n 20 jaar geleden was er nog zeer weinig bekend over de samenstelling van kraakbeen en de reactie daarvan op prikkels (zoals mechanische belasting, beschadiging, hormonen, vitamines en groeifactoren). Ongeveer halverwege de zeventiger jaren kwam het kraakbeenonderzoek op gang. Enerzijds werden de fysische en biochemische eigenschappen van gewrichtskraakbeen onderzocht, anderzijds werd de mogelijkheid ontwikkeld om chondrocyten (kraakbeencellen) te kweken en deze weefselkweken te bestuderen. Het onderzoek heeft zich eerst gericht op de functie van de chondrocyt en de reactie op allerlei stoffen, die werden toegevoegd aan de weefselkweek.

Ook werd gekeken naar de rol van pyrofosfaat, dat door de chondrocyt wordt gemaakt en uitgescheiden en dat dient ter voorkoming van kristalvorming in gewrichten. Toen het ook mogelijk werd om de gekweekte chondrocyten kraakbeenmatrix te laten produceren, ontstond ook de mogelijkheid om de componenten daarvan te bestuderen. Vervolgens werd de invloed van mechanische belasting op gekweekt kraakbeen (afkomstig van kippen-embryo's, konijnen of runderen) onderzocht. Het probleem hierbij was dat de in vitro geproduceerde kraakbeenmatrix niet gelijk was aan die in het lichaam. Vooral contact tussen de chondrocyten bleek van belang te zijn. Daarom heeft men vervolgens stukjes kraakbeen en gehele sesambeentjes van runderhoeven bestudeerd. Onder bepaalde condities (met name als ook milde belasting werd toegepast) was de matrix in vitro goed vergelijkbaar met die in vivo. Vervolgens konden in dit model effecten van beschadigingen en mechanische belasting worden onderzocht.

Een andere model dat ongeveer tegelijkertijd ontwikkeld is bestaat uit gekweekt menselijk gewrichtskraakbeen, waarbij al dan niet andere cellen of weefsels (synoviale vloeistof ontstekingscellen, synovium) worden meegekweekt. In dit model, dat de in vivo situatie zo goed mogelijk probeert te benaderen, kan het effect van hydrostatische intermitterende druk en in de nabij toekomst ook mechanische belasting bestudeerd worden. Ook zijn er proefdiermodellen (honden, muizen) voor het bestuderen van artrose ontwikkeld.

Gewrichtskraakbeen bestaat voor het grootste deel uit water (65-80%) en bevat relatief weinig cellen (de chondrocyten). Deze cellen bevinden zich in de extracellulaire matrix (ECM), die is opgebouwd uit collageeneiwitten (60% van het drooggewicht, voornamelijk type II) en proteoglycanen. Proteoglycanen zijn weer opgebouwd uit gesulfateerde suikerketens (glycosaminoglycanen, waaronder keratansulfaat en chondroitinesulfaat), die gekoppeld zijn aan een kerneiwit. Dit kern-eiwit is via 'link proteïne' weer gebonden aan ketens van hyaluronzuur. Het collageen is georganiseerd in fibrillen, dit zijn triple-helices van collageenvezels, waartussen zich 'cross-links' bevinden. De chondrocyten zorgen voor een continue afbraak via (pro)enzymen en synthese van de ECM. De karakteristieke samenstelling van de ECM is bepalend voor de mechanische sterkte van het kraakbeen. Door de proteoglycanen kan water in de ECM worden aangetrokken en vastgehouden.

De wateropnamecapaciteit wordt gelimiteerd door de rekbaarheid van het collageennetwerk. De mechanische sterkte van kraakbeen wordt vooral bepaald door de zwelkracht van de proteoglycanen. Het collageennetwerk staat door deze zwelkracht onder spanning, waardoor grotere belasting kan worden opgevangen.

Met het toenemen van de leeftijd treden een aantal veranderingen van het kraakbeen op, die het gevoeliger maken voor beschadiging. Het aantal chondrocyten en hun vermogen tot replicatie en tot synthese van ECM-produkten neemt af.

Bovendien verandert de samenstelling van de produkten, die worden gesynthetiseerd. Ouder kraakbeen bevat minder chondroïtine- en relatief meer keratansulfaat, welke via kleinere kerneiwitten gebonden zijn aan kortere hyaluronzuurketens. Het blijft echter wel goed mogelijk om normale belasting op te vangen. Het aantal cross-links tussen de collageenvezels cumuleert in ouder kraakbeen, omdat collageenvezels een zeer lange levensduur hebben. De zogenaamde niet-enzymatische cross-links maken het kraakbeen minder gevoelig voor collagenase (een proteolytisch enzym), maar ook minder weerbaar tegen grote belasting en dus tegen beschadiging als gevolg daarvan. Dit zou een belangrijke verklaring kunnen zijn voor het feit dat ouder kraakbeen sneller beschadigd kan raken, waardoor een proces van artrose in gang kan worden gezet.

4.5.3 Pathofysiologie van artrose

Artrose wordt tegenwoordig beschouwd als een uiteindelijk gevolg van aantasting of beschadiging van een gewricht, hetgeen veroorzaakt kan zijn door verschillende factoren (final common pathway), zoals veroudering in combinatie met belasting en eventueel verhoogde gevoeligheid, gewrichtsaandoeningen zoals artritis of jicht, of een trauma, waarbij het gewricht betrokken is.

Vooraf in het gewichtdragende gedeelte van het kraakbeen treden fissuren en erosies op, die uiteindelijk kunnen leiden tot het geheel verdwijnen van kraakbeen en reactie van het onderliggende bot. Het bot reageert met proliferatie, zich uitend in subchondrale sclerose en laterale vorming van osteofyten. Het synoviale weefsel kan reageren met een chronische ontstekingsreactie.

Als de eerste beschadiging van het kraakbeen is opgetreden proberen de chondrocyten de schade te herstellen. Het aantal cellen en de syntheseactiviteit nemen toe, maar er vindt synthese van andere produkten plaats, die normaal niet in kraakbeen voorkomen. De samenstelling van de proteoglycanen is veranderd. Ook worden in verhoogde mate proteolytische enzymen uitgescheiden, waardoor de degeneratie van proteoglycanen en collageen voortschrijdt. De collageenfibrillen worden dunner en hun oriëntatie wordt verstoord. Hierdoor neemt het watergehalte van het kraakbeen toe. Aan de andere kant treedt een depletie van proteoglycanen op.

Het artrotisch kraakbeen is in mindere mate gevoelig voor cytokines en in verstrekte mate voor intermitterende druk en het groeihormoon TGF β . Chondrocyten van artrotisch kraakbeen maken verkeerde matrix componenten. Er zijn aanwijzingen dat TGF β de chondrocyten weer kan aanzetten tot een normaler functioneren.

Wanneer het proces is voortgeschreden treedt een afname van het aantal chondrocyten op. Het subchondrale bot vertoont een verhoogde ombouwactiviteit, met een toegenomen aantal cellen en een verhoogde botdichtheid (sclerose). Onder de sclerose worden vaak cysten gezien. Daarnaast worden osteofyten gevormd, die als het ware het gewrichtsvlak verbreden en zo een gedeelte van het gewicht kunnen dragen.

Gebrek aan weerstand tegen grote belastingen lijkt een zeer belangrijke factor te zijn in dit proces van beschadiging van kraakbeen en vervolgens ontwikkeling van artrose. Als eenmaal de collageenvezels zijn beschadigd, lijkt het proces moeilijk gestopt te kunnen worden. De weerstand tegen beschadiging door grote belasting wordt bepaald door de sterkte van het collageennetwerk, die omgekeerd evenredig lijkt te zijn met het aantal niet-enzymatische cross-links.

Door onderzoek met behulp van monoclonale antilichamen is het mogelijk geworden om in gewrichtsvocht de specifieke afbraakprodukten van kraakbeen te bestuderen en daarmee vast te stellen, welke enzymen bij de afbraak betrokken zijn. Gezocht wordt naar afbraakprodukten, die ook in bloed of urine meetbaar zijn en waarmee dus de aanwezigheid of progressie van artrose vastgesteld kan worden. Daarnaast is recent een methode ontwikkeld om afbraakprodukten van de niet-enzymatische cross-links van collageenfibrillen te meten in urine.

Een andere onderzoekslijn betreft de behandeling van experimenteel opgewekte artrose in de knieën van honden. Deze vorm van artrose representeert zeer goed de post-traumatische artrose bij de mens. Zowel dierexperimenteel (knie) als bij patiënten (enkel) worden door middel van een (Iliazarov) frame de gewrichts(kraakbeen)vlakken van het artrotische gewricht een stukje van elkaar verwijderd. Bij deze behandeling wordt intermitterende hydrostatische druk in het gewricht toegelaten zonder dat er mechanische belasting van het kraakbeen optreedt. Dierexperimenteel kan het kraakbeen na behandeling biochemisch bestudeerd worden. De eerste ervaringen in de klinisch studie wijzen op een langdurige verbetering van pijn en suggereren op basis van een toename in de beweeglijkheid van de enkel en een verwijding van de röntgenologisch waar te nemen gewrichtsspleet een herstel van kraakbeen.

Tenslotte is onderzoek gestart, waarbij de rol van het TGF β verder wordt uitgezocht. Daarbij wordt ook gekeken wat het effect is van het remmen (door middel van antistoffen) of het wegvangen (door middel van oplosbare receptoren) van TGF β .

4.5.4 Risicofactoren en prognose van artrose

Uit het internationale epidemiologische onderzoek zijn een aantal risicofactoren voor artrose naar voren gekomen, waaraan ook Nederland een bijdrage heeft geleverd. Leeftijd is veruit de belangrijkste risicofactor, mogelijk door een verhoogde gevoeligheid van ouder gewrichtskraakbeen voor beschadigingen. Leeftijd heeft niet op elk gewricht dezelfde invloed, het sterkst is een verband met leeftijd zichtbaar bij artrose van de handen. Het voorkomen van artrose in bepaalde gewrichten is verschillend bij mannen en vrouwen, hetgeen mogelijk samenhangt met mechanische factoren, overgewicht of hormonale factoren.

Overgewicht is een algemeen geaccepteerde risicofactor voor het ontstaan van artrose. Dit geldt voor alle vormen, maar het sterkst voor artrose van de knie en de hand. Een gedeeltelijke verklaring voor deze risicofactor wordt gegeven door de verhoogde mechanische belasting. Dit verklaart echter niet het verband met artrose van de handen, terwijl andere gewrichten, die ook veel gewicht moeten dragen (zoals de enkel), niet in verhoogde mate zijn aangedaan. Er lijkt dus ook een andere factor betrokken te zijn, bijvoorbeeld een metabole factor, die zowel van invloed is op het ontstaan van overgewicht als op het ontstaan van artrose. Dit wordt ondersteund door het feit dat de relatie tussen overgewicht en artrose vooral geldt voor vrouwen. Er zijn aanwijzingen dat stoffen uit de suikerstofwisseling of groeihormonen en rol kunnen spelen.

Zware belasting van een gewricht, vooral als dit herhaaldelijk en of beroepsmatig voorkomt, is ook een duidelijke risicofactor. Bij een aantal beroepen is een verhoogde frequentie van artrose in specifiek belaste gewrichten aangetoond.

De bekendste trauma's die kunnen leiden tot artrose zijn meniscus- of kruisbandletsel. In het honden- en muizen-artrosemodel wordt hiervan gebruik gemaakt om experimenteel artrose te laten ontstaan. Ook fracturen, waarbij gewrichten zijn betrokken, veroorzaken vaak artrose. Tot nu toe wordt aangenomen dat verhoogde frequentie van artrose bij sporters terug te voeren is op doorgemaakte sportletsels, hoewel er aanwijzingen zijn dat topsporters een verhoogde kans op artrose hebben, met name als zij op latere leeftijd minder sporten en weer een gemiddeld gewicht krijgen.

Artrose kan in meerdere gewrichten tegelijk voorkomen; hierbij lijkt een genetische factor betrokken te zijn. Deze gegeneraliseerde vormen van artrose ontstaan vaak al op jongere leeftijd. In een aantal families zijn veranderingen in het gen voor collageen type II aangetoond. Ook bij artrose van de handen met noduli van Heberden is een familiair verband zichtbaar. Genetische factoren kunnen daarnaast ook van belang zijn voor het moment van ontstaan van artrose, via gevoeligheid van het kraakbeen zelf (snelheid veroudering), eventueel versterkt door metabole factoren. Onderzoek naar genetische factoren is gaande in families met gegeneraliseerde artrose en in de bevolking.

De belangrijkste risicofactoren voor progressie van knieartrose zijn overgewicht, noduli van Heberden, X- of O-benen, gegeneraliseerde artrose en leeftijd. Ook perioden van actieve ontsteking kunnen de artrose erger maken. Verder lijken hogere spiegels van groeihormoon samen te hangen met meer osteofytvorming. Voor heupartrose bleken met name hoge leeftijd bij aanvang en het vrouwelijk geslacht te predisponeren voor snelle progressie.

4.5.5 Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij artrose

In een review van relevante literatuur werd geconcludeerd dat naast spierzwakte en bewegingsbeperking van het gewricht ook de manier van omgaan met de klachten, een gerichtheid op lichamelijke symptomen en psychische factoren zoals angst en depressiviteit een rol spelen bij het optreden van fysieke beperkingen.

In aansluiting op een bevolkingsonderzoek (ERGO) zijn bij patiënten met pijnklachten van knie of heup aanvullende gegevens verzameld over het fysieke en sociale beperkingen, fysieke activiteiten en het omgaan met de pijnklachten. De groep patiënten met chronische pijn had meer beperkingen in mobiliteit en sociale interacties dan de groepen met intermitterende of sporadische pijn. Het ondernemen van sportieve activiteiten (wandelen, fietsen, zwemmen) bleek de relatie tussen pijn en beperkingen in gunstige zin te beïnvloeden, pijngedrag (met name het verminderen van fysieke inspanning) had daarop een negatieve invloed. In een leefstijlprogramma voor artrosepatiënten wordt daarom specifiek aandacht besteed aan bewegen en bewegingsinterventies.

4.5.6 Klinische interventies bij artrose

Ondanks de prevalentie van artrose is het aantal klinische interventiestudies, dat in Nederland is verricht, gering. Dit heeft mede te maken met het feit dat het vaststellen van de diagnose artrose moeilijk is. Een radiologische diagnose zegt niet veel, gezien de geringe correlatie met klachten. Echter met name in de huisartspraktijk, waar de meeste patiënten met artrose voorkomen, is het problematisch om de diagnose artrose volgens de strikte criteria van de American College of Rheumatology (ACR) te stellen. Daarnaast is het een probleem om goed uitkomstmaten te hanteren, omdat de meeste instrumenten voor het meten van beperkingen of gezondheidsgerelateerde 'kwaliteit van leven' nog niet bij artrosepatiënten zijn gevalideerd.

De drie belangrijkste behandelingen zijn medicamenteuze pijnbestrijding, meestal door middel van paracetamol of NSAIDs, fysiotherapie en uiteindelijk gewrichtsvervangende operatie. De kennis die in het algemeen en bij RA-patiënten is opgedaan over behandeling met en bijwerkingen van NSAIDs is natuurlijk ook hier van belang, evenals de orthopaedische kennis rondom gewrichtsvervangende operaties, kwaliteit van protheses en dergelijke (zie paragraaf 4.1.6).

Recent is een onderzoek verricht naar effecten van twee NSAIDs bij patiënten met artrose, die waren geïdentificeerd in de huisartspraktijk. Beide NSAIDs waren werkzaam, echter een derde van de patiënten ondervond bijwerkingen. Tevens bleek dat het beleid van huisartsen ten aanzien van behandeling van artrose zeer divers is. Bovendien bleek een groot verschil in beoordeling van de pijnintensiteit door de huisarts en de patiënt zelf.

In een onderzoek naar de effectiviteit van de preparaten reumajecta en vasolastine kon geen verschil tussen de behandelde groep en een controlegroep worden aangetoond.

In een literatuuronderzoek is gekeken naar effecten van oefentherapie bij patiënten met artrose of RA. Hoewel de meeste studies tekortkomingen vertoonden wees het onderzoek het meest op enig gunstig effect, vooral ten aanzien van functionele capaciteit (vermindering van beperkingen). De oefentherapie leek weinig effect te hebben op pijn. Recent is een Nederlands onderzoek gestart, waarin de effecten van oefentherapie bij heup- en knieartrose worden bestudeerd. Daarbij wordt rekening gehouden met copingfactoren en ervaren kwaliteit van leven en wordt een kosten-effectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Een ander onderzoek, dat kort geleden is aangevangen, bestudeert de mogelijkheid om kraakbeenschade na een trauma van een gewricht (meestal de knie) te voorkomen. Hiervoor wordt aan patiënten die zich melden op de polikliniek orthopaedie met een dergelijk trauma doxycycline gegeven, hetgeen afbraak door metalloproteases moet tegengaan, en wordt gekeken of de hoeveelheid afbraakproducten van kraakbeen daardoor kan worden verminderd.

4.6 Onderzoek met betrekking tot weke delen reuma

4.6.1 Inleiding en epidemiologie van weke delen reuma

Onder weke delen reuma wordt een zeer brede groep van klachten en aandoeningen verstaan, die met elkaar gemeen hebben dat zijn niet direct gelokaliseerd zijn in gewrichten, bot of kraakbeen, maar in de structuren daaromheen, zoals ligamenten, pezen, peesaanhechtingen, peesbladen, peesschedes, slijmbeurzen en spieren. Ook de meeste rug- en nekaandoeningen kunnen tot deze categorie worden gerekend, omdat het verband tussen eventueel bij diagnostiek zichtbare afwijkingen van wervels of gewrichtjes daartussen niet duidelijk is, terwijl de tussenwervelschijven tot de weke delen gerekend kunnen worden. Ook de aandoening fibromyalgie valt in deze groep.

Over het algemeen kan van deze aandoeningen gesteld worden, dat zij een minder ernstig beloop kennen dan de chronisch inflammatoire ziektebeelden, zoals RA of SLE. Dat neemt echter niet weg, dat bij deze aandoeningen veel pijn en functiebeperking kan optreden en dat zij zeer hardnekkig kunnen zijn of vaak kunnen terugkeren na een klachtenvrije periode.

De afgelopen 15 jaar is uit epidemiologisch onderzoek duidelijk geworden welke enorme omvang deze klachten en aandoeningen hebben in de bevolking en op het spreekuur van de huisarts. In het EPOZ-onderzoek is bij een doorsnede van de bevolking gekeken hoe vaak reumatische klachten en aandoeningen op moment van onderzoek aanwezig waren. Hierbij werd gevonden dat ongeveer 45% van de volwassen personen (ouder dan 20 jaar) op moment van onderzoek dergelijke klachten had. In het ROME-onderzoek is bestudeerd, hoe vaak patiënten voor het eerst of opnieuw na een klachtenvrije periode met dit soort klachten bij de huisarts kwamen. Uit dit onderzoek bleek, dat jaarlijks bijna één op de vijf personen (alle leeftijden) hiermee voor het eerst of na een klachtenvrije periode de huisarts bezocht. Voor beide onderzoeken gold, dat de overgrote meerderheid van de klachten en aandoeningen tot de categorie van weke delen reuma gerekend kon worden. Binnen deze diagnosecategorie vormden rugklachten en -aandoeningen het meest voorkomende probleem: in het EPOZ-onderzoek was dit probleem aanwezig bij ruim een kwart van de ondervraagden; in het ROME-onderzoek bleek, dat jaarlijks bijna 7% met een nieuwe episode van rugklachten naar de huisarts gaat. Meer dan de helft van de bevolking maakt in het leven één of meer episodes van rugklachten door. Andere veel voorkomende beelden zijn myalgieën of spierklachten, nekaandoeningen, schouderaandoeningen, peesontsteking en -aanhechtingsproblemen en epicondylitis van de elleboog.

4.6.2 Pathofysiologie van weke delen reuma

In Nederland is relatief weinig onderzoek verricht naar de etiologie of pathofysiologie van aandoeningen uit de weke delen categorie. Op onderzoek naar beroepsgebonden etiologie van aandoeningen van het bewegingsapparaat, vaak in de weke delen categorie (rug-, nek- en schouderaandoeningen) wordt in paragraaf 4.8.2 kort ingegaan.

De laatste jaren is met name het onderzoek naar de pathogenese van fibromyalgie op gang gekomen. Hierin zijn aanwijzingen gevonden voor een hormonale ontregeling, die te maken kan hebben met de bijnierfunctie. Aanvankelijk is het zogenaamde hypofyse-bijnier-systeem onderzocht. Bij een inspanningstest werd geconstateerd, dat bij vergelijkbare belasting spiegels van een aantal hormonen, waaronder cortisol en adrenaline, alsmede de hartfrequentie verlaagd waren bij fibromyalgiepatiënten in vergelijking met controles. Cortisol komt onder andere vrij bij stress-reacties en heeft invloed op tal van lichaamsfuncties. Bij kunstmatige stimulatie van de hypofyse werd bij fibromyalgiepatiënten een hogere spiegel van het door de hypofyse afgegeven hormoon ACTH aangetoond, dat de bijnier aanzet tot productie van cortisol. De cortisol-spiegels waren echter vergelijkbaar met die van controles. Hieruit werd geconcludeerd dat mogelijk sprake is van een relatieve insufficiëntie van de bijnier, die meer ACTH nodig heeft om tot de benodigde cortisol-productie te komen. Uit vervolgonderzoek bleek dat bij fibromyalgiepatiënten de basale spiegel van groeihormoon verlaagd is, terwijl er een verhoogde reactie optrad na stimulatie van de hypofyse met door insuline geïnduceerde hypoglycaemie. Verder onderzoek is gestart om te kijken of deze ontregelingen specifiek zijn voor fibromyalgie of ook voorkomen bij andere pijnsyndromen zoals chronische rugpijn. Ook is nog onduidelijk of deze bevindingen een oorzakelijk verband hebben met fibromyalgie, of dat zij een gevolg zijn van de aandoening.

Onderzoek naar mogelijke afwijkingen in het spiermetabolisme van fibromyalgiepatiënten door middel van PET-scans heeft geen aanknopingspunten voor de pathogenese opgeleverd.

4.6.3 Diagnostiek van weke delen reuma

Op bescheiden schaal is her en der aandacht besteed aan de diagnostiek van enkele weke delen aandoeningen. Onderzoek in de bevolking naar het verband tussen rugklachten en bevindingen bij lichamelijk onderzoek en röntgenonderzoek liet slechts een gering verband zien tussen degeneratieve afwijkingen op een röntgenfoto en aanwezigheid van klachten.

Bij verwezen patiënten met lage rugpijn, waarbij geen specifieke etiologische, pathologische of klinische kenmerken aanwezig waren, werden vaak een aantal vergelijkbare symptomen geconstateerd. Hieruit zijn twee syndromen beschreven, het Crista Iliaca Pijn Syndroom (CIPS) en het Grote Trochanter Pijn Syndroom (GTPS), die goed herkenbaar zijn en die door middel van injecties goed behandelbaar zouden zijn. Een recente review liet zien, dat in de huisartspraktijk vrijwel geen enkele test een hoge sensitiviteit of specificiteit had voor de diagnose radiculopathie. Anamnese en bezinking bleken van waarde voor de diagnose van wervelcarcinoom en anamnese (met name 's nachts uit bed) en lichamelijk onderzoek (met name laterale mobiliteit) voor de diagnose spondylitis ankylopoëtica. Op het gebied van schouderaandoeningen is recent een poging gedaan om met behulp van numerieke taxonomie orde te scheppen in de verwarrende hoeveelheid van diagnostische begrippen. Bij computeranalyse van patiëntengegevens bleken vooral de factoren bewegingsbeperking (waarbinnen subgroepen capsulitis adhesiva en bursitis te herkennen zouden zijn) en pijnlijk traject bij abductie (zonder duidelijke subgroepen) van belang. De betekenis van deze bevindingen is niet duidelijk.

4.6.4 Sociaal wetenschappelijk onderzoek bij weke delen reuma

Onder meer in Nederlands onderzoek is aangetoond dat psychische factoren een duidelijke rol spelen bij het ontstaan en aanwezig blijven van rugklachten. De uitdrukkingen die naar de polikliniek verwezen patiënten gebruikten om de pijn te karakteriseren leken aanvankelijk aanwijzingen te kunnen geven omtrent het wel of niet aanwezig zijn van psychogene oorzaken. Hierop gericht is een vragenlijst ontwikkeld, die is geëvalueerd bij patiënten in de huisartspraktijk. In de eerste lijn is een onderscheid in rugklachten met of zonder psychogene component op basis van deze vragenlijst niet mogelijk, waarmee de aanvankelijke hypothese niet houdbaar is gebleken.

Uit het onderzoek naar het sociaal netwerk van fibromyalgiepatiënten in vergelijking met gezonde personen en RA-patiënten is naar voren gekomen, dat in beide patiëntengroepen veelal een intieme vriend(in) ontbreekt, terwijl de patiënten voor hun emotionele steun afhankelijk zijn van één of twee personen in hun omgeving. Er vindt weinig vernieuwing in het netwerk plaats. Bij fibromyalgiepatiënten bevindt het netwerk zich in een klein geografisch gebied en worden de relaties veelal onderhouden uit gewoonte. Emotionele steun vanuit het netwerk schiet vaak te kort. Een vergelijkend onderzoek tussen fibromyalgiepatiënten en RA-patiënten liet zien, dat naar psychische aspecten bij fibromyalgie een grotere rol spelen, waaraan bij diagnostiek en behandeling ruime aandacht moet worden geschonken. Voor het meten van pijn en andere gezondheidsvariabelen van patiënten met fibromyalgie is de Enschedese Fibromyalgie Vragenlijst (EFV) ontwikkeld en gevalideerd.

4.6.5 Klinische interventies bij weke delen reuma

De laatste vijf à tien jaar is er, mede onder invloed van de grote aantallen patiënten, steeds meer belangstelling gekomen voor onderzoek van de effectiviteit van interventies, die worden toegepast bij weke delen reuma. Dit onderzoek heeft zich onder meer gericht op de effectiviteit van fysiotherapie, manuele therapie en chiropraxie bij rug-, nek- en schouderklachten en op de effectiviteit van rugscholen. Recent zijn ook dergelijke onderzoeken gestart gericht op behandeling van klachten van de knie, heup en elleboog.

In een aantal meta-analyses is bestudeerd, welke trials zijn verricht om de effectiviteit van interventies als fysiotherapie, manuele therapie, rugscholen en chiropraxie bij nek- en rugklachten te bestuderen. Daarbij is met name ook gelet op de methodologische kwaliteit van die studies. Die viel in de meeste gevallen nogal tegen, wat een goede interpretatie van de uitkomsten van die studies bemoeilijkte. Hierdoor is voornamelijk de effectiviteit van de genoemde therapieën onvoldoende vastgesteld. Zeker gezien de wijdverspreide toepassing van fysiotherapie bij klachten van het bewegingsapparaat is het merkwaardig, dat zo weinig methodologisch goed uitgevoerde onderzoeken zijn verricht. Dit heeft natuurlijk te maken met de vaak moeilijke omstandigheden, waaronder het onderzoek moet worden uitgevoerd, meestal in de eerste lijn. Problemen zijn aanwezig ten aanzien van de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie, het ontbreken van goede criteria voor het stellen van een diagnose, de indicatiestelling voor de behandeling, het ontbreken van gestandaardiseerde meetinstrumenten voor het bepalen van de uitkomsten van de behandeling, het vinden van goede controle-interventies en het blinderen van behandelaar en patiënt ten aanzien van de gegeven therapie. Er is wel lichte trend zichtbaar van methodologische vooruitgang bij dit soort studies. Wat betreft rugscholen kan worden gesteld, dat de methodologisch beter uitgevoerde studies vaker een effect lieten zien.

Met onder meer de uit deze meta-analyses opgedane ervaringen zijn recent een aantal trials opgezet om de effectiviteit van fysiotherapie en manuele therapie te onderzoeken. In een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek kon worden vastgesteld, dat beide behandelingen bij rug- en nekklachten iets beter waren dan behandeling door de huisarts of placebo-behandeling. Bovendien waren de resultaten van manuele therapie na een jaar nog iets beter dan die van fysiotherapie.

In twee onderzoeken naar effectiviteit van oefentherapie bij patiënten in de huisartspraktijk kon geen duidelijk effect worden aangetoond. In een recent uitgevoerde gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van een rugschoolprogramma konden nauwelijks effecten worden aangetoond.

Soortgelijke onderzoeken zijn onlangs gestart bij patiënten met schouderklachten. Over het effect van de behandeling volgens de methode van Cyriax bij schouder- en elleboogklachten is begin jaren tachtig onderzoek verricht. Deze methode bleek geen duidelijke behandelingsvoordelen te bieden boven de gangbare behandelmethoden.

Een probleem bij dit soort onderzoeken is om goede inclusiecriteria op te stellen, waaraan te randomiseren patiënten moeten voldoen, en goede effectmaten te hanteren. Het is goed mogelijk dat oefen-therapie of rugschoolprogramma's wel effectief zijn bij bepaalde subgroepen van patiënten of dat er andere dan de vastgestelde effecten zijn, die wel klinisch relevant zijn.

Wat betreft standaardisering van insluitcriteria en uitkomstmaten van behandeling is de laatste jaren zowel nationaal als internationaal vooruitgang geboekt. Hierbij is ook het onderscheid tussen aandoeningsspecifieke en generieke uitkomstmaten van belang. In de laatste wordt de gehele functionaliteit van de patiënt betrokken, waardoor zij vaak niet voldoende gevoelig zijn om kleine veranderingen op één lokatie vast te stellen. Voor het ontwikkelen, valideren en toepassen van aandoeningsspecifieke instrumenten is samenwerking van groot belang. Onlangs is in Nederland een meetinstrument voor de schouderfunctie ontwikkeld, dat inmiddels ook in het Engels is vertaald.

Ten aanzien van de behandeling van fibromyalgie zijn een aantal interventiestudies verricht, zoals bio-feedback- en fitness-training, multidisciplinaire behandeling, psychomotore therapie, gedragstherapie, cognitieve therapie en voorlichting. De algemene conclusie uit deze onderzoeken is, dat de onderzochte behandelingen niet tot duidelijke objectiveerbare verbeteringen van de fysieke en psychische problemen leiden, hoewel een aantal patiënten zelf wel baat zeggen te hebben bij de behandeling. Mogelijk kan voor subgroepen de behandeling wel effect sorteren, hetgeen nog open staat voor nader onderzoek. Behandeling met Rheumajecta en Vasolastine leidde niet tot verbetering van de klachten bij fibromyalgie.

4.7 Onderzoek met betrekking tot overige artritiden

4.7.1 Inleiding en epidemiologie

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op Nederlands onderzoek met betrekking tot drie verschillende typen artritiden, namelijk Lyme arthritis, jicht en infectieuze arthritis.

Lyme disease is een ziekte veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia Burgdorferi*, die wordt overgebracht door een beet van een besmette teek. De precieze incidentie en prevalentie in Nederland is niet bekend. Op grond van gegevens uit het buitenland kan de prevalentie worden geschat op circa 40.000 patiënten (2,6‰) en de incidentie op 560 patiënten per jaar (0,04‰). De ziekte manifesteert zich in drie fasen. Eerst verschijnt het erythema migrans, een pathognomonisch erytheem op de plaats waar de teek heeft gebeten. Na dagen tot weken komt het tweede stadium, waarbij zich symptomen kunnen voordoen van een gedissemineerde infectie (secundair erythema migrans, koorts, artralgieën en korte aanvallen van arthritis, pijn in botten, pezen en spieren, vermoeidheid, neurologische symptomen, cardiale symptomen, lymfadenopathie, conjunctivitis of iritis, hoest en lever- en nierstoornissen). Na weken tot maanden worden deze symptomen intermitterend. Na een jaar of langer ontstaat bij persisterende infectie stadium 3, met andersoortige huidafwijkingen, langere aanvallen van arthritis of chronische arthritis, enthesopathieën, neurologische en mentale stoornissen, keratitis en vermoeidheid. De arthritis aanvallen komen voor bij ongeveer 60% van de patiënten en beginnen gemiddeld 6 maanden na het begin van de ziekte. Meestal zijn één of enkele grote gewrichten aangedaan, vooral de knie. De diagnose dient vooral op klinische gronden te worden gesteld. De bepaling van antistoffen tegen *B. Burgdorferi* in het bloed kan slechts als aanvulling dienen, omdat deze antistoffen bij een kleine 10% van de bevolking vóórkomen, terwijl slechts 3% van de personen met antistoffen Lyme disease heeft.

Jicht behoort tot de categorie van kristalartropathieën en bestaat uit een acute ontsteking van meestal één gewricht op basis van uraatkristallen in het gewrichtsvocht. Op grond van gegevens uit huisartspraktijken kan de incidentie worden geschat op 1-2‰ en de prevalentie op 4-5‰. Jicht-aanvallen komen meer voor bij mannen dan bij vrouwen (10:1). Bij mannen begint de ziekte gemiddeld op een leeftijd van 40 jaar, bij vrouwen 55 jaar. Ongeveer 50% van de eerste en 70% van alle jichtaanvallen betreft het eerste metatarso-falangeale gewricht (MTP I, grote teen). Andere vaak aangedane lokaties zijn enkel, knie, andere metatarsale gewrichten, kleine handgewrichten, pols en elleboog.

Infectieuze artritis is een gewrichtsontsteking, die door een bacterie, virus of (zelden) een schimmel wordt veroorzaakt. De aandoening kan secundair optreden bij een reeds langer aanwezige gewrichtsaandoening, zoals reumatoïde artritis, of bij een kunstgewricht. Andere risicofactoren zijn gebruik van corticosteroïden of andere immunosuppressiva, diabetes mellitus, AIDS, open gewrichtstrauma en niet steriele gewrichtspunctie of artroscopie. De acute artritis is bijna altijd monoarticulair en kan samengaan met algemene symptomen van infectie zoals koorts. Van bacteriële artritiden wordt 70% veroorzaakt door *Stafylococcus Aureus*. Een nu zeldzaam ziektebeeld is tuberculeuze artritis, die meestal minder hevige symptomen geeft en een sluipender beloop. De virale artritis zijn dikwijls van korte duur (minder dan 6 weken).

4.7.2 Beschrijving van het onderzoek naar Lyme artritis

Door middel van een enquête onder reumatologen is onderzocht hoe vaak de diagnose Lyme disease werd gesteld en welke symptomen daarbij voorkwamen. Ruim 40 gevallen werden gerapporteerd door 100 reumatologen. De symptomatologie leek overeen te komen met die beschreven in de literatuur (zie 4.7.1.).

Vervolgens is onderzoek verricht bij 73 patiënten met artritis van onbekende oorsprong. Eén van hen bleek te lijden aan Lyme artritis. Drie van hen hadden antistoffen tegen *B. Burgdorferi*, hetgeen niet verschilde van de controlegroep. Bij 125 patiënten met spondylitis ankylopoëtica kon geen Lyme Borreliose worden vastgesteld. Elf van deze patiënten hadden antistoffen, waarbij er geen verschil was tussen HLA-B27 positieve en negatieve patiënten. Bij een onderzoek onder jagers bleek 22% antistoffen tegen *B. burgdorferi* te hebben en/of klachten, die zouden kunnen passen bij Lyme Borreliose. Bij 70% daarvan (15% van totaal) waren antistoffen aanwezig zonder enig klinisch symptoom. Lyme Borreliose kon worden aangetoond bij 1% van de jagers.

Uit de diverse onderzoeken werd geconcludeerd, dat anamnese (inclusief herkenning van foto's van erythema migrans) en lichamelijk onderzoek belangrijker zijn voor het stellen van de diagnose dan het testen op antistoffen tegen *B. Burgdorferi*. Bij het testen van kennis van Lyme borreliose bij huisartsen en reumatologen aan de hand van foto's van erythema migrans en twee patiënten-casussen bleek, dat deze tekort schoot en dat betere instructie en voorlichting was aangewezen om vroegtijdige herkenning en behandeling van de ziekte mogelijk te maken.

In een ander onderzoek is de symptomatologie van drie verschillende genotypen van *B. Burgdorferi* bestudeerd. Geconcludeerd werd, dat één type vooral geassocieerd was met alleen huidverschijnselen (erythema migrans of acrodermatitis chronica atroficans) en een ander met extracutane verschijnselen, zoals neurologische symptomen en pijnklachten van het bewegingsapparaat. Vanuit 26 teken kon alleen het eerstgenoemde type worden geïsoleerd.

4.7.3 Beschrijving van het onderzoek naar jicht

Het Nederlandse onderzoek naar jicht heeft zich toegespitst op twee aspecten. Ten eerste is het stoppen van profylactische medicatie onderzocht bij patiënten met topheuze jicht, die reeds lange tijd (meer dan twee jaar) klachtenvrij waren en geen aantoonbare tophi meer hadden. De medicatie is bedoeld om de spiegel van urinezuur in het bloed te verlagen. In een eerste onderzoek werd bij 10 patiënten de medicatie gestopt. De helft van hen kreeg in een periode van follow-up van 1,5 tot 2,5 jaar geen nieuwe aanvallen, de andere helft kreeg dat wel na 6 maanden tot 2 jaar. De laatste groep had gemiddeld hogere urinezuurspiegels en een begin van de jichtaanvallen op jongere leeftijd. Een tweede onderzoek onder 21 patiënten kreeg 80% recidief aanvallen van jicht, waarvan een derde binnen 6 maanden. De conclusie is dat staken van de therapie veelvuldig leidt tot recidiveren van de jichtaanvallen.

Een tweede onderwerp van onderzoek betrof de symptomatologie van jicht bij oudere patiënten (60 jaar en ouder). Bij meer dan de helft van de 40 onderzochte patiënten begon de jicht in meer dan één gewricht, vaak met inbegrip van de grote teen. Bij een kwart van de vrouwen begonnen de klachten in de vingers. Bijna alle vrouwen (95%) en meer dan de helft van de mannen (56%) gebruikten diuretica.

4.7.4 Beschrijving van het onderzoek naar infectieuze artritis

In twee retrospectieve onderzoeken is het beloop bacteriële artritis bij ruim 70 naar het ziekenhuis verwezen patiënten bestudeerd. De mortaliteit was in beide onderzoeken ruim 10%. Van slechts een kwart respectievelijk de helft van de aangedane gewrichten herstelde de functie volledig. De resterende gewrichtsfunctie was slechter indien de infectie langer dan 14 dagen duurde, indien de periode tussen begin van de symptomen en het instellen van antibiotische therapie langer was, bij vrouwen en bij aanwezigheid van reumatoïde artritis of een kunstgewricht.

In één van de twee onderzoeken was de primaire plaats van de infectie een huidinfectie, meestal aan de onderste extremiteit. Bij de helft van de patiënten was reumatoïde artritis aanwezig en bij 12% een kunstgewricht. Geconcludeerd werd dat in geval van huidinfecties bij patiënten met RA een snelle aanvang met antibiotische therapie geïndiceerd is.

Een ander onderzoek ging in op de infectiebron bij ruim 70 patiënten met bacteriële artritis. In bijna 30% van de patiënten was dit een gewrichtsoperatie, in 20% een huidinfectie, in 10% een luchtweginfectie en in 10% een urogenitale infectie. In 30% van de patiënten bleef de oorzaak onbekend. Bij alle patiënten met reumatoïde artritis in dit onderzoek was de bron een huidinfectie.

4.8 Onderzoek, dat betrekking heeft op het totaal van reumatische aandoeningen

4.8.1 Inleiding

In de afgelopen 15 jaar is uit epidemiologisch onderzoek duidelijk geworden welke enorme omvang de totale groep van klachten en aandoeningen van het bewegingsapparaat heeft in de bevolking en op het spreekuur van de huisarts. In het Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer (EPOZ) is bij een doorsnede van de bevolking gekeken hoe vaak reumatische klachten en aandoeningen op moment van onderzoek aanwezig waren. Hierbij werd gevonden dat ongeveer 45% van de volwassen personen (ouder dan 20 jaar) op moment van onderzoek dergelijke klachten had. In het Reuma-Onderzoek Meerdere Echelons (ROME) is bestudeerd, hoe vaak patiënten voor het eerst of opnieuw na een klachtenvrije periode met dit soort klachten bij de huisarts kwamen. Uit dit onderzoek bleek, dat jaarlijks bijna één op de vijf personen (alle leeftijden) hiermee voor het eerst of na een klachtenvrije periode de huisarts bezocht.

In deze paragraaf wordt ingegaan op onderzoek, dat geen betrekking heeft op een specifieke aandoening, maar op reumatische aandoeningen in het algemeen. Daarnaast is ook nog onderzoek verricht, dat gericht was op anatomie, mechanica en fysiologie van het houdings- en bewegingsapparaat. Dit onderzoek blijft in deze inventarisatie buiten beschouwing.

In paragraaf 4.8.4 staat een korte samenvatting van het onderzoek naar beeldvorming over reumatische aandoeningen bij het algemene publiek. In paragraaf 4.8.3 zal kort worden ingegaan op beroepsgebondenheid van aandoeningen van het bewegingsapparaat. In paragraaf 4.8.4 worden enkele Nederlandse cijfers gepresenteerd, die van belang zijn voor de medische en maatschappelijke kosten als gevolg van aandoeningen van het bewegingsapparaat. Paragraaf 4.8.5 geeft een korte beschrijving gegeven van problemen in de arbeidssituatie en -participatie door klachten van het bewegingsapparaat.

4.8.2 Beeldvorming over reumatische aandoeningen bij het algemene publiek

De laatste jaren is onderzoek verricht naar de aandacht voor en beeldvorming over reumatische aandoeningen in kranten, tijdschriften en op televisie en de mening van het algemene publiek. Hoewel reumatische aandoeningen twee tot drie maal zoveel voorkomen als hart- en vaatziekten en kanker, bleek in de media aan 'reuma' veel minder aandacht te worden besteed. Hieruit valt af te leiden dat de berichtgeving over een bepaalde (categorie van) aandoeningen samenhangt met de kans op sterfte.

De meeste berichtgeving over reumatische aandoeningen is te vinden in populaire tijdschriften en medische televisieprogramma's. Kranten berichten er zelden over. Over het algemeen was de informatie in televisieprogramma's van betere kwaliteit dan die in de andere media. Reumatische aandoeningen vormen relatief vaak het onderwerp van ingezonden brieven, hetgeen inhoudt dat de behoefte aan informatie relatief groot is en deze onvoldoende langs andere weg te verkrijgen is.

Wat betreft de behandeling van reumatische aandoeningen wordt vaak negatief over medicijn-gebruik bericht. Operaties komen relatief vaak in tv-programma's voor en worden meestal positief belicht. Alternatieve behandelwijzen worden in de media relatief vaak en op positieve wijze besproken, vaak afgezet tegen reguliere behandelmethoden. Opvallend is dat in de geschreven pers relatief vaak wordt bericht dat een reumatische aandoening te genezen zou zijn en dat de levensstijl van patiënten van invloed is op het beloop van de ziekte.

In veel artikelen en programma's over reumatische aandoeningen wordt ingegaan op de oorzaak. Lichamelijke afwijkingen (stofwisseling, scheefstand bekken), externe oorzaken (kou, vocht, tekebeet), overbelasting van gewrichten en gedrag of persoonlijkheid worden daarbij meestal genoemd. In artikelen of programma's krijgen lichamelijke gevolgen, zoals pijn, stijfheid, lichamelijke beperkingen en misvormingen vaak aandacht in tegenstelling tot psychische gevolgen. In televisieprogramma's komen regelmatig ook sociale gevolgen als arbeidsongeschiktheid, vermindering van sociale contacten en afhankelijkheid van anderen aan bod.

Uit onderzoek bij het algemene publiek bleek, dat mensen die hoger zijn opgeleid of die contact hebben met reumapatiënten duidelijk meer weten over 'reuma' dan lager opgeleiden of mensen die niet of weinig met reumapatiënten omgaan. Toch hadden lager opgeleiden vaker informatie via de massamedia verkregen. Mogelijk schiet de kwaliteit van de informatie via de media en de aansluiting op de doelgroep te kort, om te kunnen resulteren in een beter kennisniveau. Onzekerheid over reumatische aandoeningen leidt tot een hogere mate van angst en gevoelens van kwetsbaarheid. Bij symptomen die kunnen wijzen op het hebben van een reumatische aandoening heeft minder kennis en meer angst tot gevolg dat men de consequenties ernstiger inschat en men eerder geneigd is naar de huisarts te gaan. Ook de intentie tot het opnemen van informatie is positief gerelateerd aan angstgevoelens en risicobeleving (kwetsbaarheid). Naast lager opgeleiden hebben vrouwen en oudere mensen meer angst voor het krijgen van een reumatische aandoening. Lager opgeleiden blijken echter ondanks deze gevoelens niet sneller naar de huisarts te gaan, als zich symptomen voordoen die op reuma kunnen wijzen.

Bij het algemene publiek heerst niet zoveel angst om door reuma in een rolstoel terecht te komen. In tegenstelling tot het veelvuldig vóórkomen van reumatische aandoeningen zegt het algemene publiek slecht weinig reumapatiënten te kennen.

Dit hangt mogelijk samen met het feit, dat patiënten uit schaamte en gebrek aan maatschappelijke acceptatie niet over hun ziekte praten, en met de verwarring over de begrippen 'reuma' en 'reumatische aandoeningen'.

4.8.3 Beroepsgebonden etiologie van aandoeningen van het bewegingsapparaat

Sommige klachten of aandoeningen zijn beroepsgebonden, dat wil zeggen dat zij ontstaan of verergeren onder invloed van arbeid. Andere klachten of aandoeningen ontstaan buiten de arbeidssituatie, maar kunnen wel problemen geven op het werk. Zo bleek uit het ROME-onderzoek dat ruim één derde van de werkende patiënten met dit type klachten problemen in de werksituatie ondervond en bij ruim één vijfde een verandering van de werksituatie moest worden doorgevoerd.

Arbeid heeft wat betreft aandoeningen van het bewegingsapparaat een bijzondere positie omdat:

1. men relatief veel tijd (vaak jaren achtereen) aan hetzelfde werk besteedt;
2. veel klachten van het bewegingsapparaat onder invloed van werk kunnen ontstaan of verergeren;
3. de werkmethoden en apparatuur vaak niet alleen bepaald worden door de individuele werknemer, maar ook of met name door werkgevers en collega's;
4. de verantwoordelijkheid voor preventie van klachten in de arbeidssituatie complex is: de werkgever is verantwoordelijk voor de arbeidscondities, werkgever en werknemer zijn samen verantwoordelijk voor gezondheids- en veiligheidsgedrag op de werkplek;
5. de financieel-economische belangen van enerzijds productie en dienstverlening en anderzijds verlies aan produktiviteit door ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid groot zijn (zie ook paragraaf 4.8.4).

Onderzoek op dit gebied richt zich voor een groot deel op de relatie tussen bepaalde werkzaamheden of beroepen en het ontstaan van klachten, de analyse van knelpunten op het gebied van fysieke belasting en het ontwikkelen van doelgerichte ergonomische, organisatorische en andere aanpassingen binnen specifieke bedrijven of beroepsgroepen. Vooral bij rug-, nek- en schouderklachten en de zogenaamde 'repetitive strain injuries (RSI)' (meestal tendinitiden of enthesopathieën) is sprake van aangetoonde beroepsgebonden risicofactoren. De kwantitatieve betekenis van deze beroepsgebonden aandoeningen is echter nog grotendeels onduidelijk.

Voor het ontstaan van rugklachten zijn de risicofactoren fysiek zwaar werk, veel of zwaar tillen, werken met de romp in niet neutrale houdingen en lichaamstrillingen van belang. Bij neklachten zijn er aanwijzingen voor een nadelige invloed van vaak herhaalde bewegingen, van langdurige flexie van de nek en van veelvuldige of langdurige rotatie van de nek.

De kans op schouderklachten neemt toe, indien gewerkt moet worden met de handen boven schouderhoogte of met trillend of stotend gereedschap, bij vaak herhaalde bewegingen en bij veel of zwaar tillen. Ook psychosociale factoren, zoals werktempo, afwisseling van werkzaamheden, mogelijkheden het eigen werk in te delen (eigen regelmogelijkheden), sfeer op het werk, relatie met collega's en leidinggevenden en tevredenheid over het eigen werk en de werksituatie zijn van groot belang, met name bij het ontstaan van rug- en nekklachten. Dit zijn ook factoren, die bij personen met chronische aandoeningen grote invloed hebben op de mogelijkheid om te blijven werken.

Kwantitatieve gegevens over de relatie tussen fysieke belasting (in en buiten de arbeidssfeer) en het ontstaan of verergeren van klachten en aandoeningen van het houdings- en bewegingsapparaat zijn schaars. Uit eerder onderzoek is gebleken dat gemiddeld één op de twee werkenden eens per jaar een episode van rugklachten doormaakt, en 40% een episode van nek- of schouderklachten. Deze getallen vallen bij risicoberoepen (bijvoorbeeld zware fysieke arbeid voor rugklachten en beeldschermwerk voor nekklachten), nog hoger uit. Recent is bij een representatief cohort van een groot aantal beroepen een longitudinaal onderzoek gestart, gericht op rug-, nek- en schouderklachten. Het doel hiervan is inzicht te verkrijgen in de factoren (zowel fysiek als psychisch en individugebonden als arbeidsgebonden), die het ontstaan of persisteren van klachten en daaraan gerelateerd ziekteverzuim bepalen.

4.8.4 Medische en maatschappelijke kosten door aandoeningen van het bewegingsapparaat

Klachten van het houdings- en bewegingsapparaat leiden veelvuldig tot consultatie van de huisarts en gebruik van andere gezondheidszorgvoorzieningen. Zij vormen de belangrijkste oorzaak van beperkingen in het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven (ADL) en van ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Uit het ROME-onderzoek blijkt, dat ruim 40% van de patiënten met klachten van het bewegingsapparaat hulp nodig heeft bij de persoonlijke verzorging of het huishouden. Vier jaar na het ontstaan van klachten ondervindt een derde van de patiënten nog steeds ADL-beperkingen. Aandoeningen van het bewegingsapparaat staan op de eerste of tweede plaats wat betreft huisartsconsulten.

Op basis van extrapolatie van cijfers uit het ROME-onderzoek kan worden berekend dat jaarlijks tenminste 750.000 nieuwe verwijzingen naar de fysiotherapeut plaatsvinden en 450.000 nieuwe verwijzingen naar medisch specialisten. Jaarlijks wordt circa 1% van de bevolking opgenomen, met een aandoening van het bewegingsapparaat als hoofddiagnose.

Een belangrijk onderwerp van sociaal wetenschappelijk onderzoek bij weke delen reuma is het in kaart brengen van de medische en maatschappelijke kosten die daardoor worden veroorzaakt. Dit is met name bij deze categorie aandoeningen van belang, omdat zij verreweg het vaakst voorkomen.

Hoewel de aandoeningen van weke delen relatief gezien minder ernstig zijn, hebben zij door hun veelvuldig voorkomen wel grote maatschappelijke relevantie, met name als het gaat om beslag op gezondheidszorgvoorzieningen en problemen ten aanzien van de arbeidsparticipatie.

Rugklachten leveren verreweg het grootste aandeel in ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid, één op de zeven arbeidsongeschikten heeft rugklachten. Ook nek- en schouderklachten hebben een groot aandeel in ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. In het algemeen hebben de klachten een gunstige prognose, 80-90% gaat binnen drie maanden over. Vaak treden echter wel recidieven op. Het ziekteverzuim en de arbeidsongeschiktheid komt voor 60% voor rekening van de chronische klachten. Hoewel dus slechts een relatief klein percentage van deze patiënten chronische klachten ontwikkelt, gaat het vanwege de hoge prevalentie toch om grote aantallen in absolute zin. Dit resulteert in hoge maatschappelijke kosten. Tabel 4.8 geeft daarvan een overzicht.

Tabel 4.8 Maatschappelijke kosten door aandoeningen van het bewegingsapparaat

	kosten per jaar
uitkeringen ziekteverzuim	3,1 miljard
uitkeringen arbeidsongeschiktheid	6,1 miljard
productiviteitsverlies	± 6 miljard
totaal	± 15 miljard

In een recenter onderzoek is gekeken naar de kosten, die veroorzaakt worden door alleen rugklachten. Geschat werd dat de socio-economische kosten (door ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid) 8600 miljoen gulden bedroegen en de medische kosten (diagnostiek, behandeling, verpleging, revalidatie etc.) 700 miljoen.

In 1991 waren er circa 250.000 uitkeringsgerechtigden AAW/WAO wegens aandoeningen van het bewegingsstelsel (29% van totaal), bij een instroom van ruim 33.000 per jaar (35% van totaal).

In 1989 ontvingen ongeveer 20.000 personen een uitkering wegens arbeidsongeschiktheid door aandoeningen van het bewegingsstelsel via de arbeidsongeschiktheidsverzekering van de ABP (ambtenaren), de instroom bedraagt hier ruim 2.500 personen per jaar. De jaarlijkse instroom in arbeidsongeschiktheidsuitkeringen, berekend op basis van cijfers uit het ROME-onderzoek, bedraagt 36.000 personen.

De kosten door consumptie van gezondheidszorgvoorzieningen voor de totale groep van aandoeningen van het bewegingsapparaat zijn in 1991 met cijfers uit 1988 geschat op 2,8 miljard gulden. De directe niet-medische kosten werden in 1991 berekend op een kleine 500 miljoen gulden. Uit huisarts-registraties blijkt, dat de totale groep van aandoeningen van het bewegingsapparaat op de eerste of tweede plaats komt wat betreft het aantal huisartsconsulten. Deze categorie van aandoeningen is daarmee vergelijkbaar met de categorieën hart-vaat-ziekten (incl. hypertensie) of luchtwegaandoeningen (incl. bovenste luchtweginfecties).

4.8.5 Problemen ten aanzien van arbeidssituatie en -participatie

(Betaald) werk is een belangrijke factor in het welbevinden van mensen, ondanks het feit dat er sterk ambivalent over werk gedacht wordt. Werk kan een belangrijke rol spelen als zingeving van het bestaan en als bron voor sociale contacten en steun buiten de directe familiekring. Bij een aantal chronische ziekten is gebleken, dat werk en werkhervatting ook belangrijke aspecten zijn van de kwaliteit van leven. Niet alleen bij chronisch zieken, maar ook in het algemeen blijkt werkhervatting na werkloosheid een positieve invloed te hebben op depressieve, angstige en fysieke klachten; de sociale steun, het zelfconcept en copingstrategieën bleken te verbeteren. Langdurige werkloosheid gaat samen met een slechtere gezondheid en een hogere medische consumptie; werkhervatting heeft wat dit betreft een gunstig effect. Een onderzoek naar de arbeidsmarktpositie van chronisch zieken, waaronder reumapatiënten, heeft aangetoond dat deze zwak is en een groot maatschappelijk probleem vormt. Er is een duidelijke noodzaak geconstateerd om vaker aanpassingen van de werksituatie te realiseren.

Het is niet goed bekend wat de gevolgen van reumatische aandoeningen voor het verrichten van arbeid zijn en welke maatregelen in de arbeidssituatie bijdragen aan het voorkómen van uitval. Onderzoek hiernaar vindt plaats. Voor Nederland is berekend wat de incidentie is van arbeidsongeschiktheid wegens RA. Deze bedroeg voor vrouwen 0,17 en voor mannen 0,1 per 100 arbeidsjaren. Dit betekent dat jaarlijks 660 personen arbeidsongeschikt worden wegens RA. In een onderzoek bij een cohort patiënten met bij aanvang kort bestaande RA werd gevonden dat na gemiddeld twee jaar ziekte duur 67% van de mannen en 57% van de vrouwen niet meer in staat waren hun normale werkzaamheden uit te voeren. Volledige arbeidsongeschiktheid kwam op dat moment voor bij 42%.

5 LITERATUUROVERZICHT

5.1 Inleiding

Op de in hoofdstuk 2 beschreven wijze is met behulp van MEDLINE een overzicht gemaakt van artikelen, waarin resultaten gepresenteerd worden uit Nederlands reumaonderzoek uit de periode 1978 tot en met 1995. Bedacht moet worden dat er nog veel meer artikelen gepubliceerd zijn in tijdschriften die niet in MEDLINE voorkomen. De artikelen uit MEDLINE zijn bijeengebracht in een data-bestand. In bijlage 2 is een lijst van alle referenties opgenomen, gesorteerd naar onderwerp en daarbinnen alfabetisch op de achternaam van de eerste auteur. Indien een artikel handelde over meer dan één aandoening, dan is het in alle relevante aandoeningscategorieën ingedeeld. Daardoor komen enkele artikelen meermalen in deze bijlage voor. Eenzelfde artikel is in maximaal één onderzoekscategorie ingedeeld.

Uit de periode 1978 tot en met 1995 zijn via MEDLINE 2021 referenties verzameld. Dit betrof 1748 artikelen, 146 case reports, 113 letters en 14 editorials. In de overzichten in de paragrafen 5.2 (chronologisch), 5.3 (naar aandoening), 5.4 (naar onderzoekscategorie) en 5.5 (publikaties in toptijdschriften) worden alleen de 1748 artikelen betrokken. De case reports, letters en editorials zijn niet opgenomen, omdat deze meestal niet betrekking hebben op oorspronkelijk onderzoek. In de publikatielijst in de bijlage zijn wel alle referenties meegenomen. Circa 45% van de letters had betrekking op RA, 26% op systeemziekten en 12% op spondylartropathieën. De case-reports gingen vooral over patiënten met systeemziekten (38%), overige aandoeningen (35%) en RA (17%).

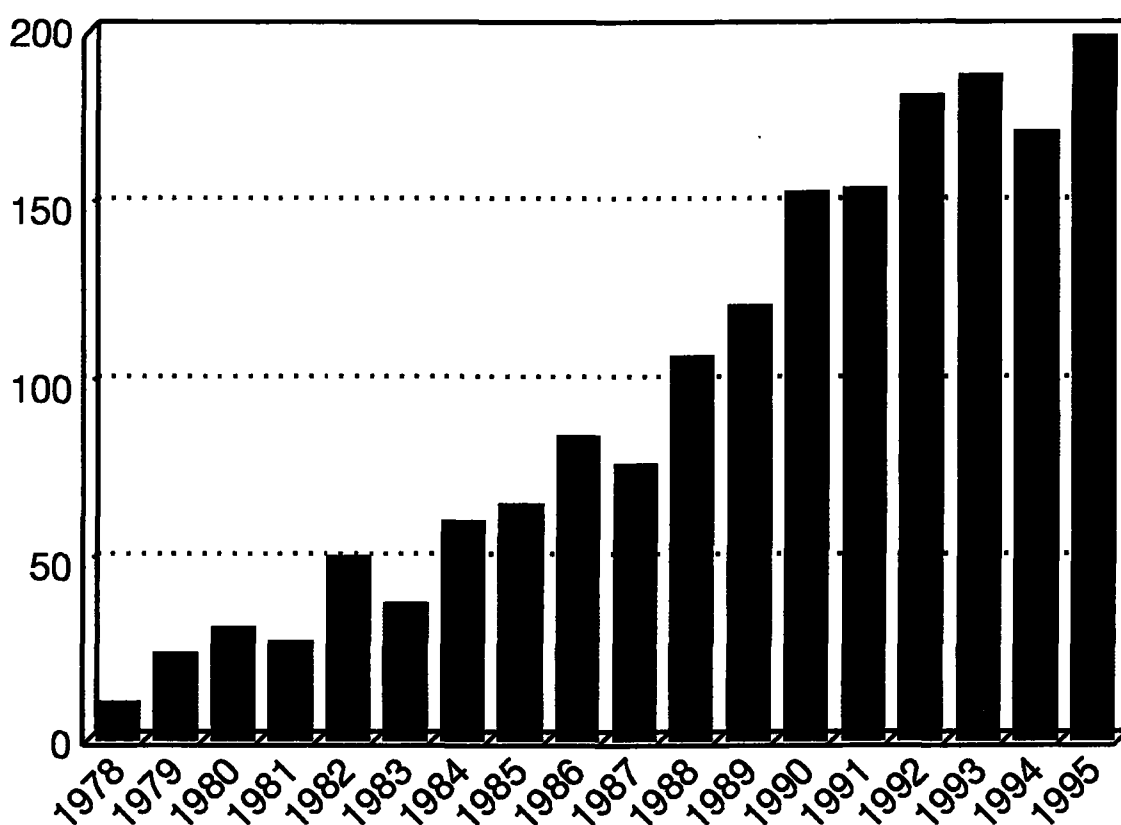
In de periode 1978 tot en met 1995 zijn 199 proefschriften verschenen, die betrekking hadden op reumatische aandoeningen. In paragraaf 5.6 wordt een chronologisch overzicht daarvan gegeven en een uitsplitsing naar aandoening en naar type onderzoek. De referenties staan in bijlage 3.

De in dit hoofdstuk gepresenteerde overzichten beslaan de periode 1978 tot en met 1995. Alle referenties, die tot ongeveer halverwege 1996 vanuit MEDLINE verzameld konden worden, zijn hierin opgenomen. Het is daarom mogelijk dat een aantal publikaties uit met name de tweede helft van 1995 nog ontbreekt.

5.2 Chronologische ontwikkeling van het aantal artikelen

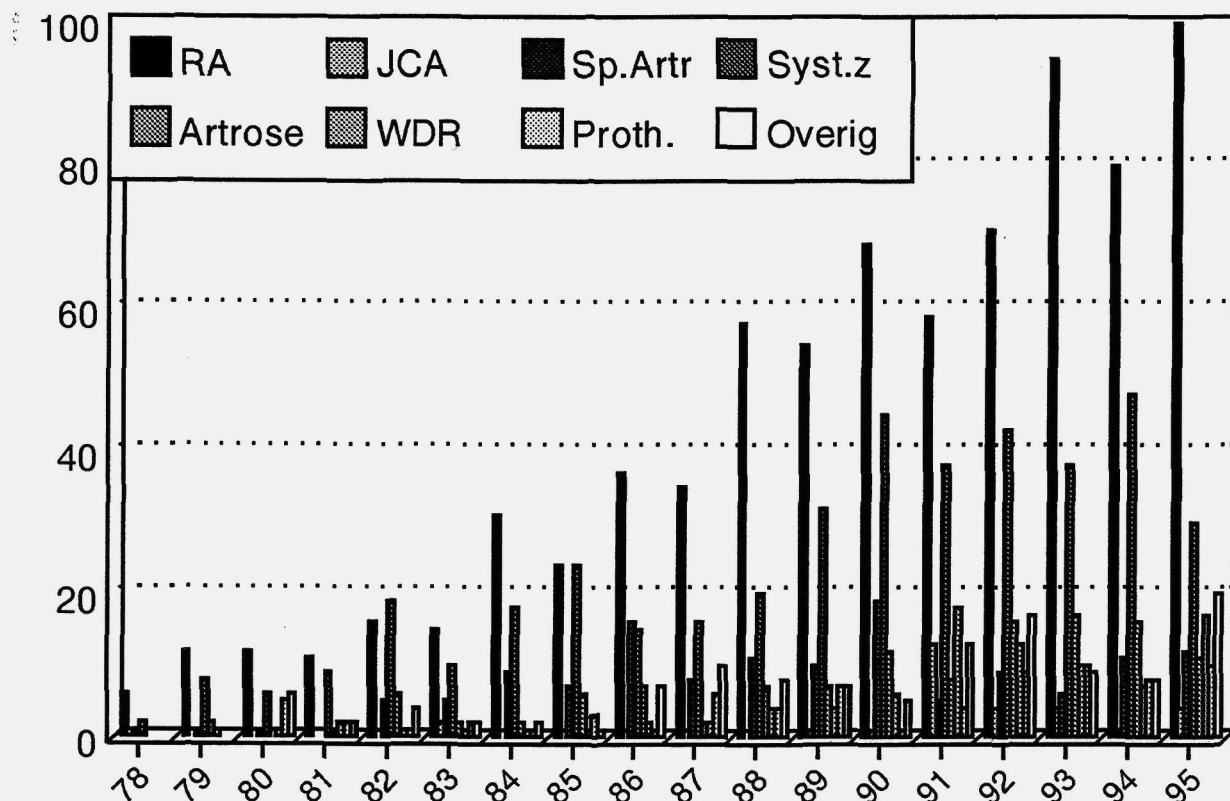
Figuur 5.2.1 geeft de ontwikkeling in het totaal aantal artikelen over de periode 1978 tot en met 1995. Er is gedurende de gehele periode een duidelijke stijging te constateren, van nog geen 10 tot bijna 200 artikelen per jaar.

Figuur 5.2.1 Ontwikkeling in aantal artikelen per jaar



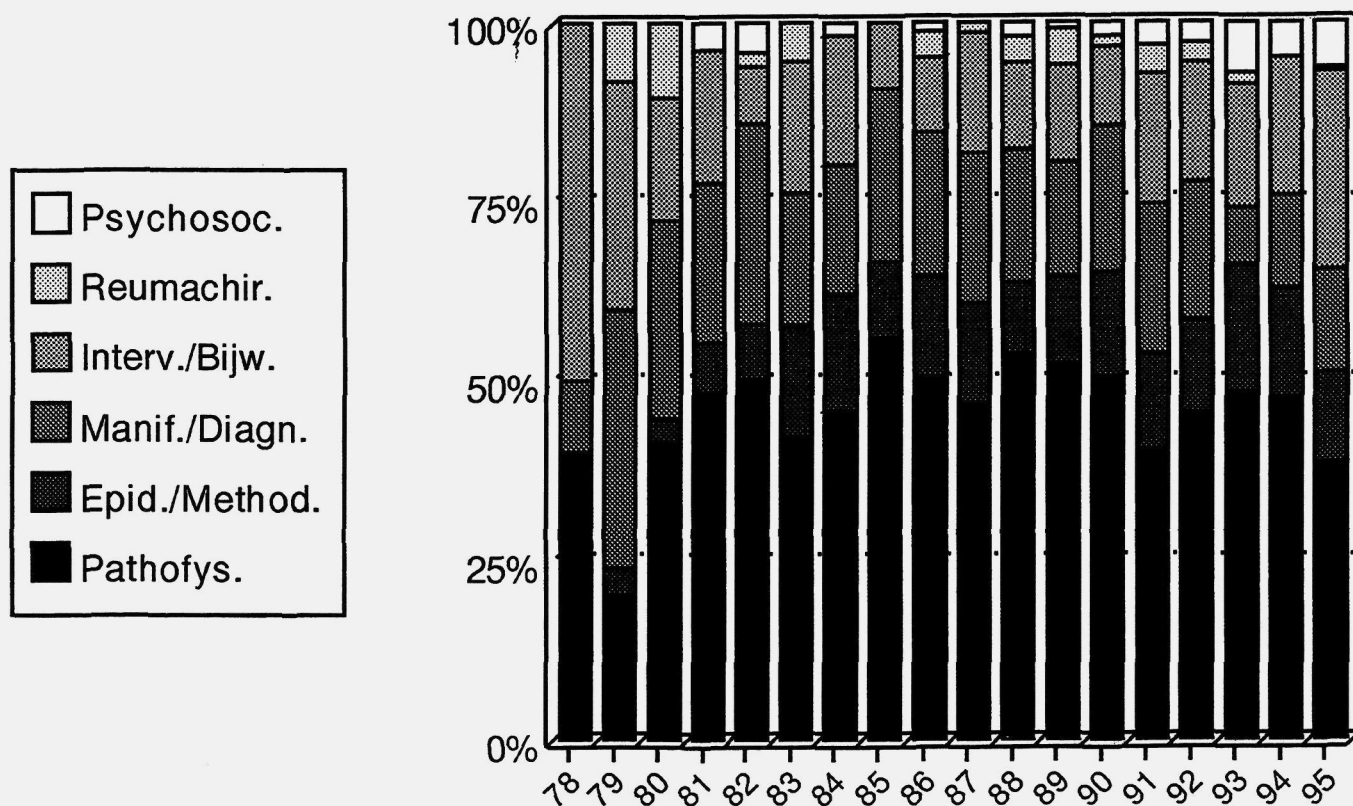
Figuur 5.2.2 laat het aantal artikelen per jaar per aandoening zien. De stijging blijkt zich voor te doen bij vrijwel alle aandoeningen, met dien verstande dat tot eind jaren tachtig het aantal artikelen over juveniele chronische artritis en weke delen reuma zeer laag tot nihil was. Het aantal artikelen over spondylartropathieën stijgt tot 1990 en kent daarna weer een daling.

Figuur 5.2.2 Ontwikkeling in aantal artikelen per jaar per aandoening



In figuur 5.2.3 is het relatieve aandeel van de diverse onderzoekscategorieën zien gedurende de periode 1978 tot en met 1995. Het aandeel van artikelen over pathofysiologie ligt in de meeste jaren tussen 40% en 50%. Vanaf 1983 ligt het aandeel artikelen met een epidemiologisch of methodologisch onderwerp rond de 10%. Het aandeel van artikelen over manifestaties en diagnostiek neemt in de loop der jaren af. In de negentiger jaren krijgt ook psychosociaal onderzoek een kleine, maar duidelijke plaats.

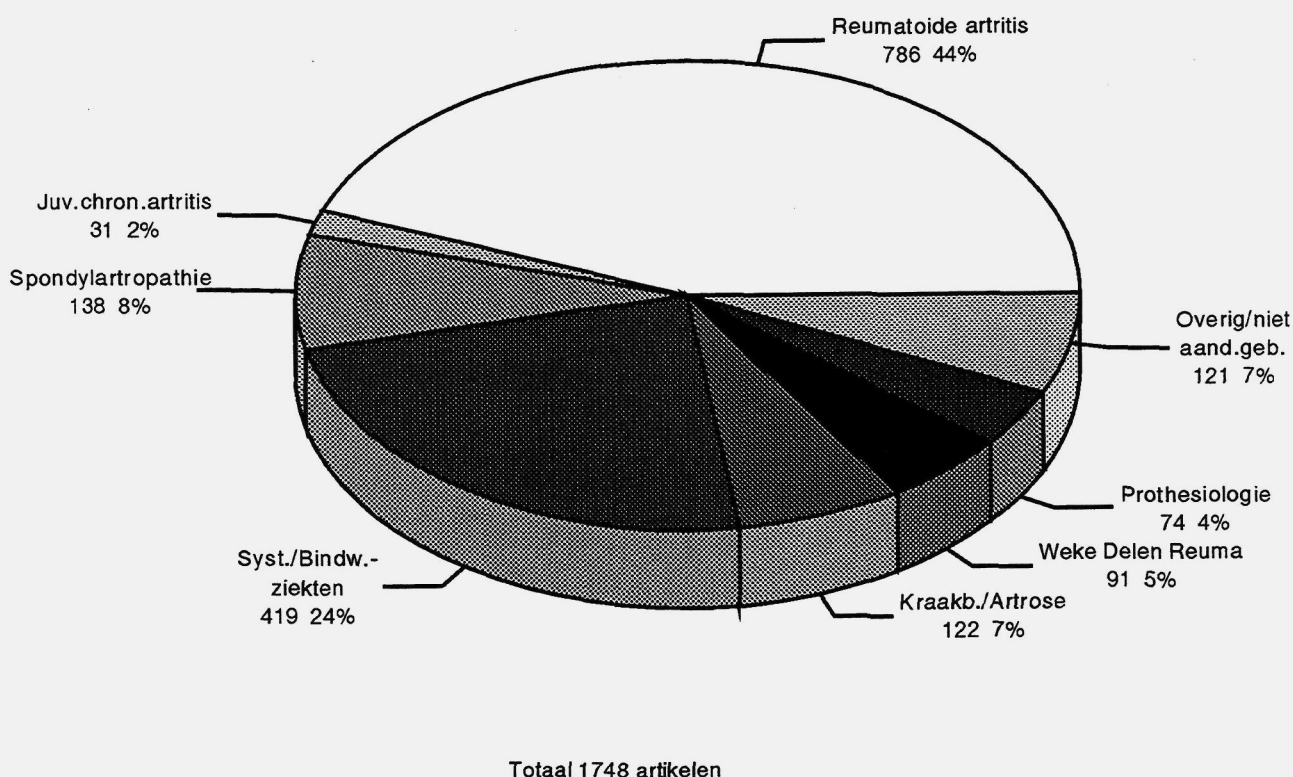
Figuur 5.2.3 Aandeel van de diverse onderzoekscategorieën in het aantal artikelen per jaar



5.3 Overzicht van artikelen naar aandoening

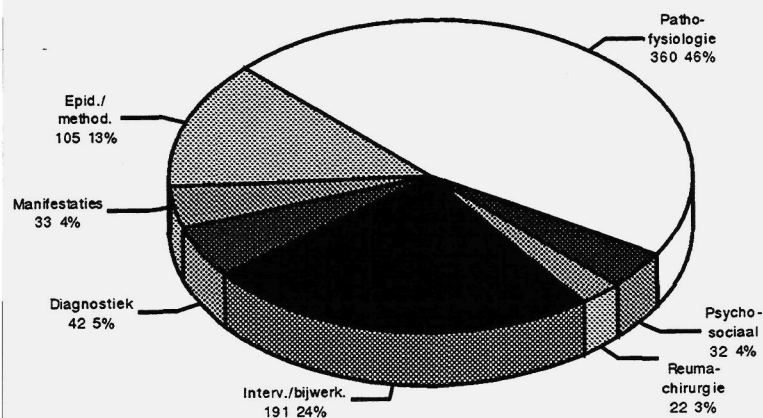
Figuur 5.3.1 geeft een overzicht van de verdeling van artikelen over bepaalde aandoeningen. Van de 1748 artikelen had bijna de helft (45%) betrekking op RA en bijna een kwart (24%) op systeemziekten. De resterende 30% was verdeeld over de andere aandoeningen, vooral spondylartropathieën (8%) en kraakbeenonderzoek/artrose (7%).

Figuur 5.3.1 Aantallen en percentages artikelen per aandoening

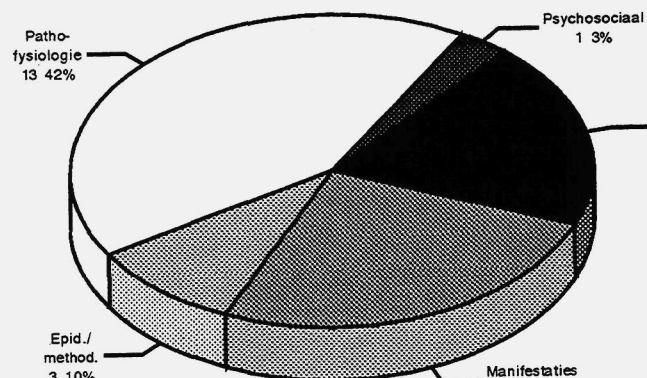


In de figuren 5.3.2 tot 5.3.7 worden per aandoening de aantallen en percentages artikelen in de diverse onderzoekscategorieën aangegeven. In de groepen RA, spondylartropathieën en systeemziekten is ongeveer de helft van de artikelen gericht op de pathofysiologie, bij kraakbeenonderzoek/artrose is dit 70%. Bij RA is relatief veel aandacht besteed aan interventies en bijwerkingen daarvan (samen 20%), bij spondylartropathieën aan epidemiologie (30%). De artikelen betreffende juveniele chronische artritis gaan voor ruim een derde over pathofysiologie, voor bijna een derde over klinische manifestaties en voor ongeveer een kwart over interventies en bijwerkingen daarvan. Artikelen over diagnostiek nemen een belangrijke plaats in (16%) bij de systeemziekten. Artikelen over weke delen reuma hebben zich voor een derde deel gericht op epidemiologie en relatief weinig op pathofysiologie (11%).

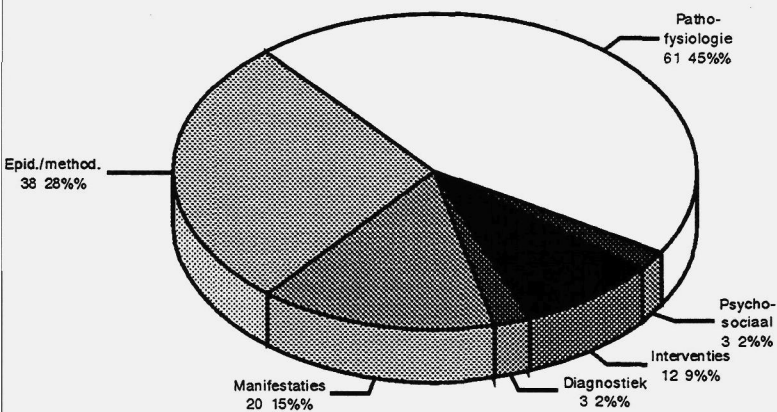
Figuren 5.3.2 - 5.3.7 Aantallen en percentages artikelen per aandoening in de diverse onderzoekscategorieën

Reumatoïde Artritis

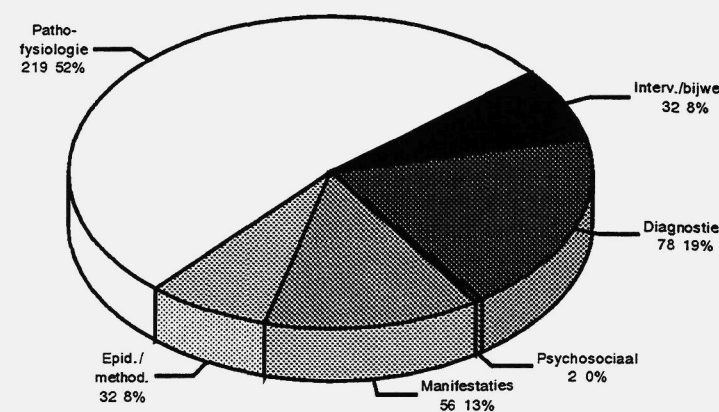
Totaal 796 artikelen (45%)

Juvenile Chronische Artritis

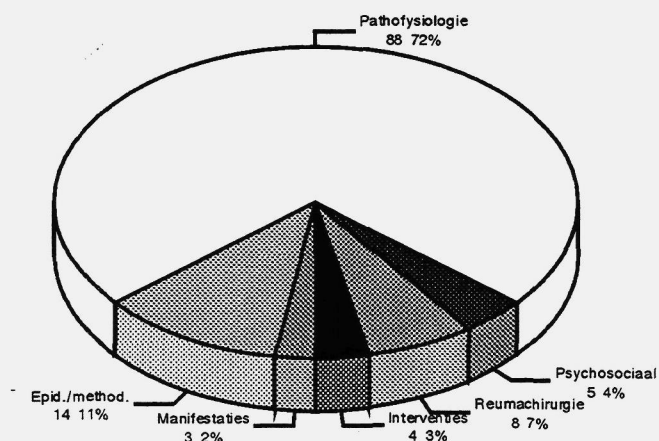
Totaal 31 artikelen (2%)

Spondylartropathieën

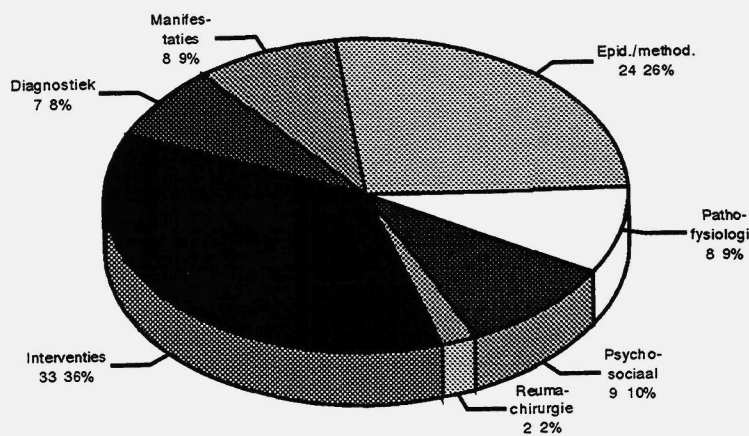
Totaal 138 artikelen (8%)

Systeem- / bindweefselziekten

Totaal 419 artikelen (24%)

Kraakbeenonderzoek / Artrose

Totaal 122 artikelen (7%)

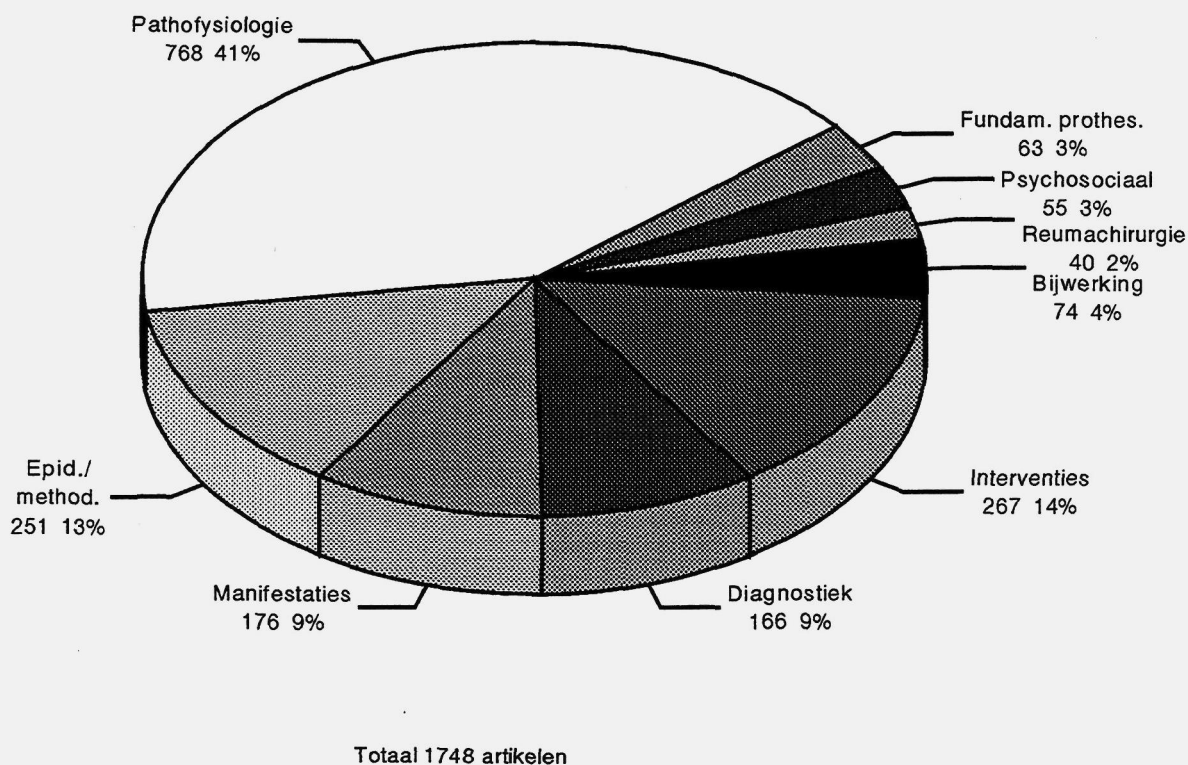
Weke Delen Reuma

Totaal 91 artikelen (5%)

5.4 Overzicht van artikelen naar onderzoekscategorie

Figuur 5.4.1 geeft een overzicht van de verdeling van artikelen over bepaalde onderzoekscategorieën. Van de 1748 artikelen ging 44% over de pathofysiologie, 22% over therapeutische interventies (inclusief reumachirurgie) en bijwerkingen daarvan, 20% over ziektemanifestaties en diagnostiek en 14% over epidemiologie. Artikelen over fundamenteel onderzoek naar prothesen maakte 4% uit van het totaal en over psychosociaal onderzoek 3%.

Figuur 5.4.1 Aantallen en percentages artikelen per onderzoekscategorie

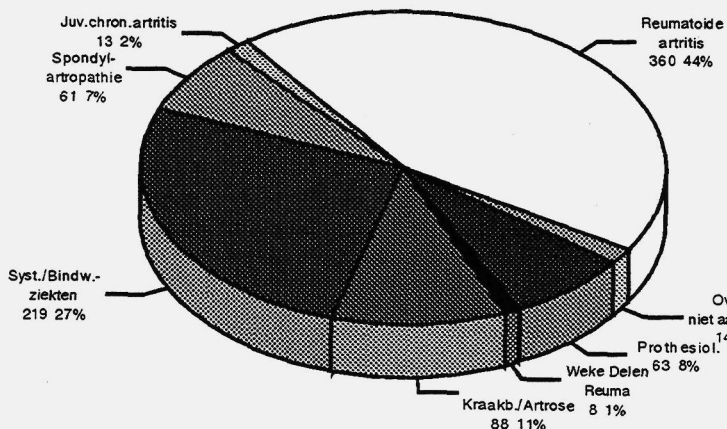


In de figuren 5.4.2 tot 5.4.7 wordt per onderzoekscategorie aangegeven op welke aandoeningen de artikelen betrekking hadden. In de categorieën pathofysiologie, epidemiologie en psychosociaal onderzoek is ongeveer de helft van de artikelen gericht op RA. In de categorieën interventies en bijwerkingen daarvan ligt het percentage ruim boven de 50%. In de categorieën klinische manifestaties en diagnostiek is ongeveer een kwart van de artikelen gewijd aan RA en is een derde respectievelijk bijna de helft van de artikelen gericht op systeemziekten, zoals SLE. In de categorieën epidemiologie en klinische manifestaties is relatief veel aandacht ($\pm 15\%$) voor spondylartropathieën. Ruim de helft van de artikelen over reumachirurgie (excl. fundamenteel onderzoek naar prothesen; geen figuur) had betrekking op RA, bijna 20% op artrose en ruim 20% op overige reumatische aandoeningen.

Figuren 5.4.2 - 5.4.7

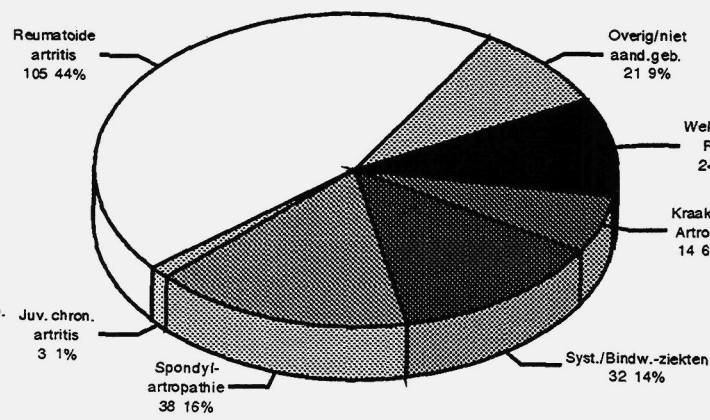
Aantallen en percentages artikelen per onderzoekscategorie gericht op de diverse aandoeningen

Pathofysiologie



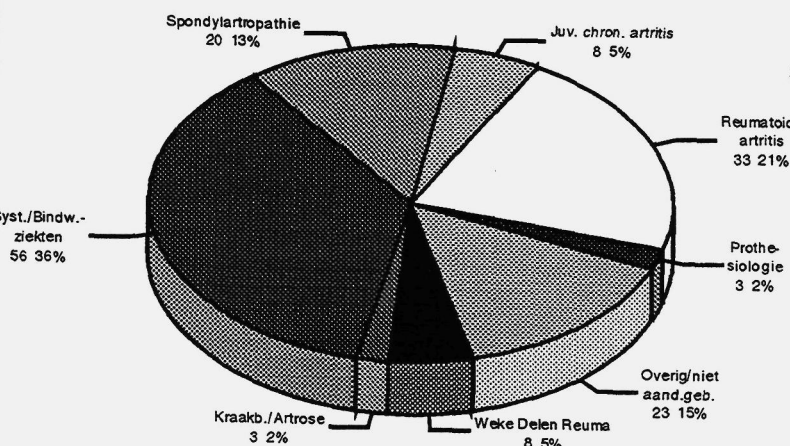
Totaal 768 artikelen (44%)

Klinische en algemene epidemiologie



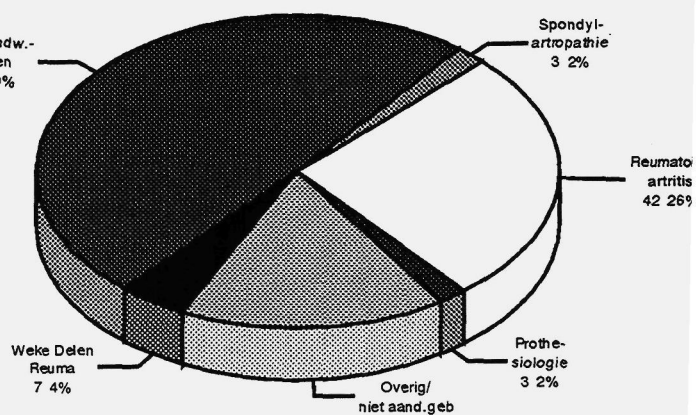
Totaal 251 artikelen (14%)

Klinische manifestaties



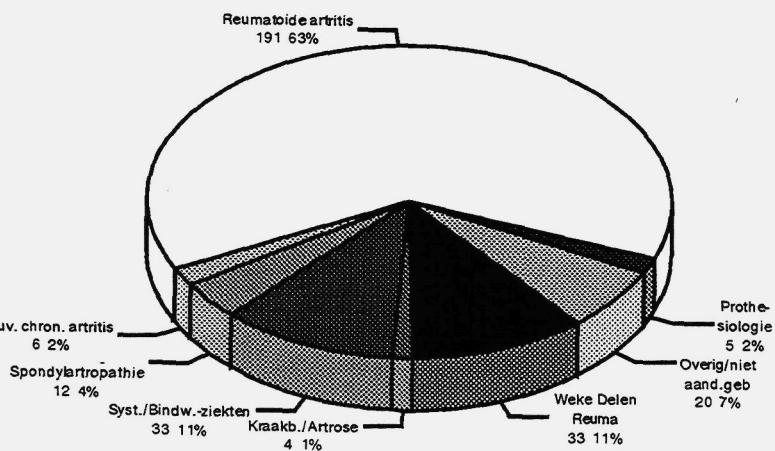
Totaal 176 artikelen (10%)

Diagnostiek



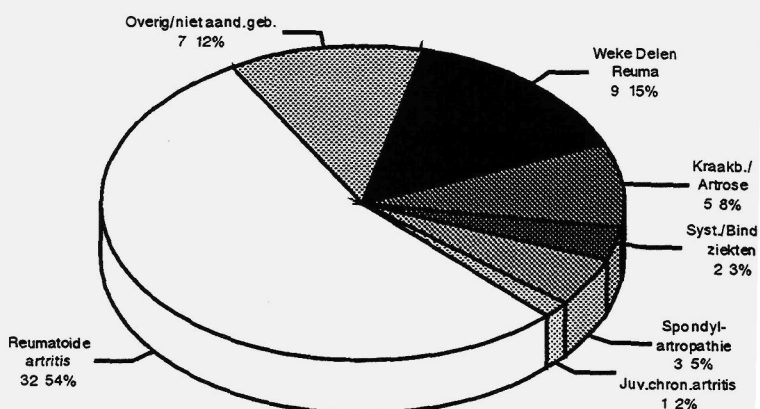
Totaal 166 artikelen (10%)

Interventies / Bijwerkingen



Totaal 334 artikelen (19%)

Psychosociaal



Totaal 55 artikelen (3%)

5.5 Aandeel van artikelen in gerenommeerde tijdschriften

Een graadmeter voor de kwaliteit en originaliteit van onderzoek is het aantal publikaties in 8 goed bekend staande tijdschriften, waarin reumaonderzoek wordt gepubliceerd. De meest gerenommeerde tijdschriften op het gebied van de reumatologie (categorie A: Arthritis and Rheumatism), fundamenteel onderzoek (categorie B: Immunological Reviews, Immunology Today, Journal of Experimental Medicine, American Journal of Pathology, Laboratory Investigations en Nature) en de interne geneeskunde (categorie C: Lancet, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine en Kidney International) zijn hiervoor geselecteerd.

In totaal zijn in de geselecteerde tijdschriften 138 publikaties (exclusief letters, editorials en case-reports) van Nederlandse auteurs verschenen. Dit is ongeveer 8% van het totaal. In tabel 5.5.1 wordt aangegeven welke onderzoekslijnen in welke jaren tot deze publikaties hebben geleid. De volledige referenties staan in bijlage 4.

Naast het toch forse aantal artikelen (gemiddeld 8 per jaar) in de geselecteerde tijdschriften valt op, dat de laatste 5 jaar het aandeel van publikaties hierin is gestegen tot ruim 10% ligt. Uit figuur 5.2.1 blijkt dat ook het totale aantal publikaties sterk is gestegen. Het aantal publikaties in de gerenommeerde tijdschriften stijgt dus zowel absoluut als relatief. Ook de kwaliteit van het reumaonderzoek in de breedte is opvallend.

Bedacht moet worden, dat de selectie van tijdschriften enigszins arbitrair en kunstmatig is en dat vele tijdschriften in kwaliteit slechts weinig onderdoen voor de hier geselecteerde tijdschriften. Ook publikaties hierin zijn alleen mogelijk door kwalitatief hoogwaardig onderzoek. Zowel de in de tabel genoemde onderzoeksgroepen als andere goede onderzoeksgroepen hebben ook veel in deze andere tijdschriften gepubliceerd.

Tabel 5.5.1 Publicaties in toptijdschriften (*) voor reumaonderzoek van 1978 tot en met 1995

Korte omschrijving ***	Jaar **	79	80	82	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
CLB: Anti-dsDNA/anticardiolipine bij SLE	A			A				A	A							
AZG: Laboratoriumdiagnostiek van amyloïdose	B															
AZL: APD bij Paget disease			A													
JvB: Eigenschappen van granulocyten bij RA			A													
JvB: Biochem. anal. humaan/dierlijk kraakbeen				AA		A	AA A									
AZL: Relatie OAC/zw.schap - ontstaan/ernst RA				C							AA A					
SLV: Cyclofosf./azathioprine bij lupus nefritis				C												
AZN: Immunologie/kraakb.schade bij exp.artritis				B		AB	AA		B	AA AB	B		B	B		AB
JvB: Farmacokinetiek D-penicillamine bij RA					A											
AZL: Epidemiologie/diagnostische criteria bij AS					A	A				A						
EUR: Zuurstofradicalen en H ₂ O ₂ bij RA					A		A									
JvB: Sexuele problemen bij RA en AS					A											
AZL: Complement/immuuncomplexen bij SLE						A										
RTW: Normal-pressure hydrocephalus bij RA						C										
AZN: Effect div. stoffen op kraakbeen/artrose						A				B		A			B	
AZL: Fagocytose van bacteriën bij RA en Felty						A	A									
AZN: Adult onset ziekte van Still							A									
RUU: Pathogenese amyloïdose in hamsters								B								
AZL: MRI cervicale wervelkolom bij RA								A								
CLB: HLA-B27/β2-m transgene muizen								B								
AZL: Voorkomen van infecties bij RA/OA/WDR								A	A							
RUU: Exp. artritis door mycobacteriën/h.s.p.							C	A	B		BB	B				B
AZL: h.s.p./T-cellen in pathofysiologie RA							C		C		C				A	AB
EUR: Exp. artritis via streptococci/darmflora										A		A				
AZN: RF-immuuncomplexformatie in gewrichten										A						
AZN: DMARD-trials bij RA										C		AC				
AZN: Diagnostiek (P.A.) Sjögren syndroom										A			A			
AZG: Prognostische waarde anti-dsDNA bij SLE											A					C
AZG: Visolie suppletie bij RA											A					
AZN/CLB: Pathogenese lupus nefritis											B		C	B		B
AZL: Renale dysfunctie bij RA											A					
AZL: C1q e.a. antilichamen bij RA-vasculitis											A					

* voor codering (A-C)
tijdschr. zie tekst

** in '78, '81 en '83
geen publicaties

Korte omschrijving ***	Jaar	79	80	82	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
DDH: Renale/cerebrale manifestaties bij SLE											A	AC				
AZU: Proteoglycaansynthese kraakbeen/artrose											A		B		A	
KUN: Antilich./genetische fact. systeemziekten											A	A	A		A	
AZG: Antilichamen (ANCA) bij div. vasculitis/RA											A	B		A	C	
AZG: Pathogenetische factoren bij M. Wegener											C				AC C	C
AZL: Relatie tussen HLA-Dr4 en beloop RA												A				
AZL: Subklassen van IgA-RF												A				
CLB: Pathofysiologie spondylartropathieën												A			B	
CLB: Rol neutrofielen in ontstoken gewrichten												A				
AZL: Eliminatie van IgG-aggregaten bij SLE												A				
AZU: Mutatie anti-dsDNA-gen en etiologie SLE												B				
KUN: Genetische factoren bij systeemziekten												A				A
BPRC: Collageen geïnduc. exp. artritis apen												A	B			
RUU: Rol van h.s.p. bij JCA												C	B			
AZN: Ziekteactiviteit/Progn.factoren bij RA													A			A
RTW: Effect van koude en warmte applicatie													A		A	
AZU: Afname PG-synth. via hsp-actieve T-cel														A		
AZN: Evaluatie van cytokines i.r.t. ziekteakt.														A		
AZL: Invloed maternaal HLA op ontstaan RA														C		
AZL: DMARD-trials bij RA															AA	
AZL: Exp.immuuntherapieën bij RA															C	AA
AZN: Mechanisme fibrose systemische sclerose															B	
EUR: Somatostatine-receptoren bij RA															A	
AZG: Nomenclatuur van vasculitiden															A	
AZL: Therapie elderly-onset RA met prednison																A
AZL: Gewrichtsscore voor ziekteactiviteit RA																A
AZN: Purine metabolisme i.r.t. azathioprine																A
AZM: Criteria voor verbetering bij RA																A
AZM/AZL: Sulfasalazine bij SA																A
AZU: Voorspellen radiol. schade bij recente RA																A
AZU: Diagn. crit. en pathofys. Sjögren syndr.																B

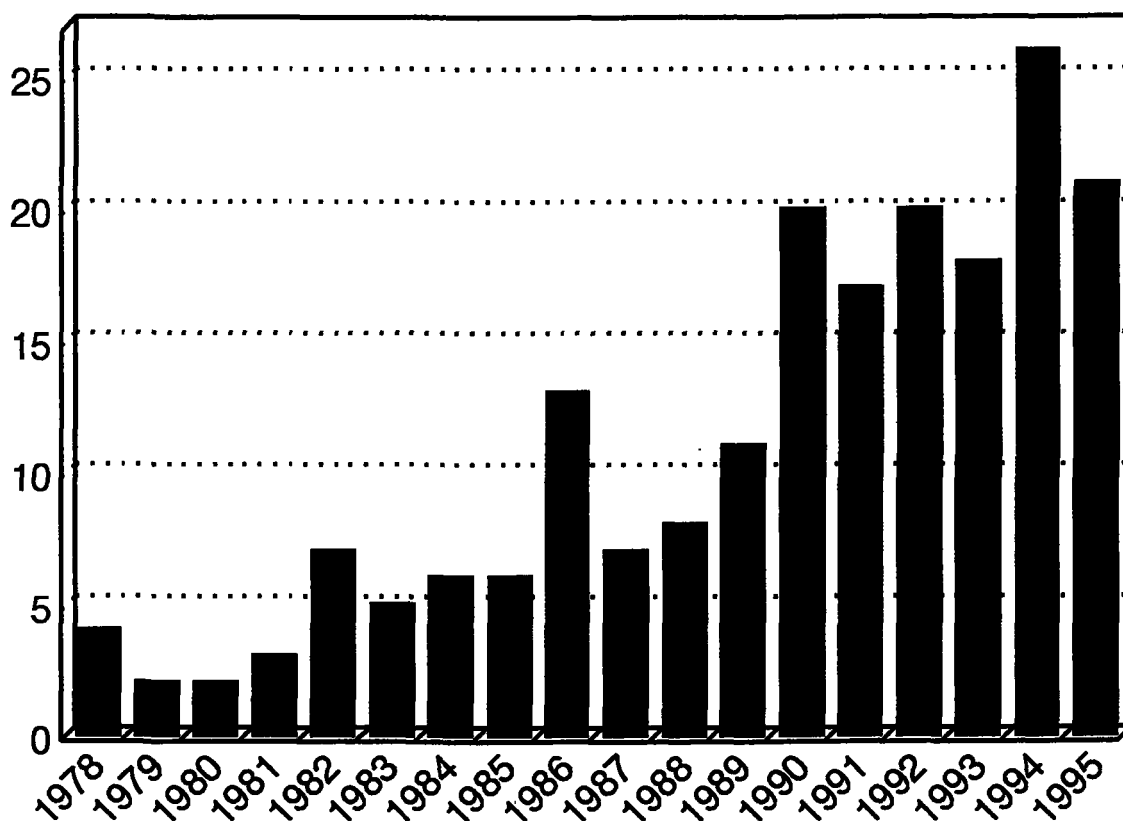
AZG: Academisch Ziekenhuis Groningen
 AZL: Academisch Ziekenhuis Leiden
 AZM: Academisch Ziekenhuis Maastricht
 AZN: Academisch Ziekenhuis Nijmegen
 AZU: Academisch Ziekenhuis Utrecht
 BPRC: Biom.Primate Res. Centre Rijswijk
 CLB: Centr.Lab.Bloedtransf.Amsterdam

DDH: Daniël den Hoed Kliniek Rotterdam
 EUR: Erasmus Universiteit Rotterdam
 JvB: Jan van Breemen Instituut Amsterdam
 KUN: Katholieke Universiteit Nijmegen
 RTW: Vakgroep Reumatologie Twente
 RUU: Rijksuniversiteit Utrecht
 SLV: Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam

5.6 Overzichten van proefschriften

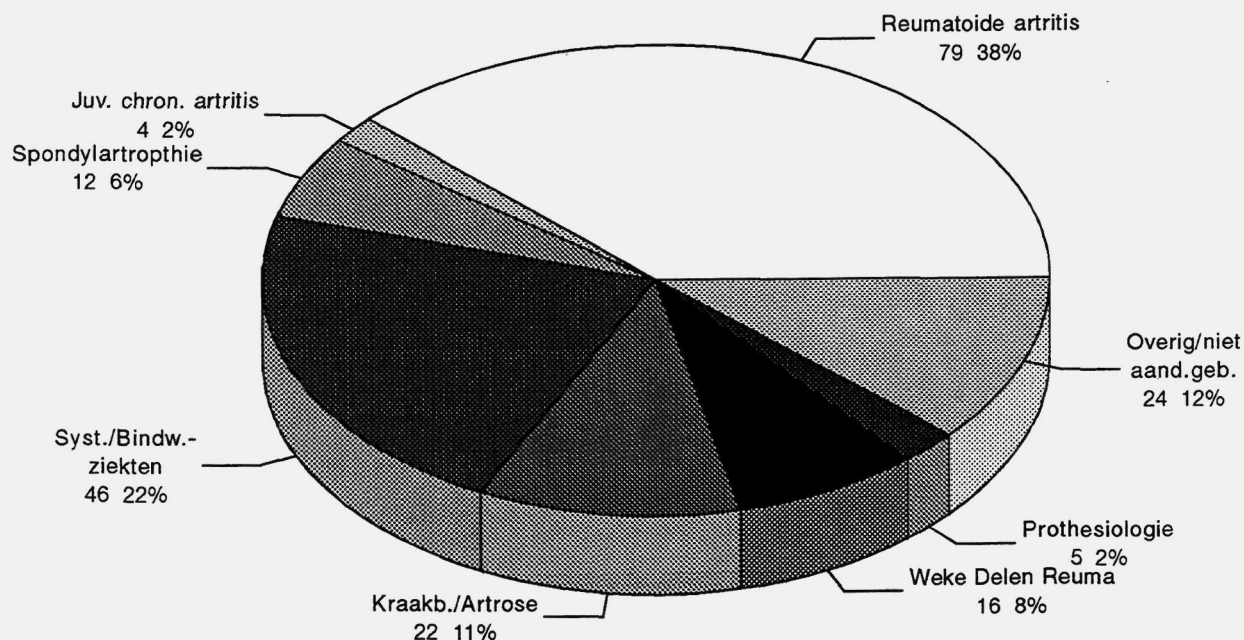
In de periode van 1978 tot en met 1995 zijn 199 proefschriften verschenen over onderwerpen, die betrekking hebben op reumatische aandoeningen. Een lijst met de referenties hiervan per jaar is opgenomen in bijlage 3. Figuur 5.6.1 gaat in op de ontwikkeling in het aantal proefschriften per jaar in de periode 1978 tot en met 1995. Er is sprake van een duidelijke stijging van enkele proefschriften per jaar in het begin van de periode tot ruim 20 per jaar in de negentiger jaren.

Figuur 5.6.1 Ontwikkeling in het aantal proefschriften per jaar



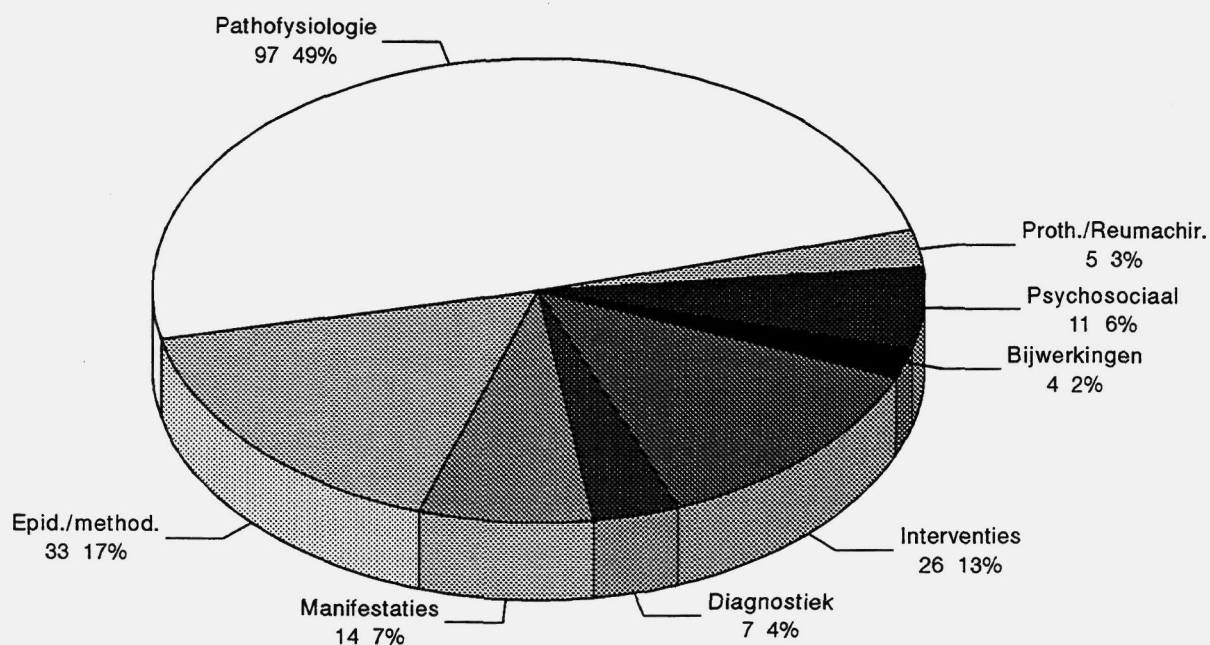
Figuur 5.6.2 geeft een overzicht van de aandoeningen waarop de proefschriften betrekking hadden. Ongeveer 40% was gewijd aan RA en bijna een kwart (23%) aan systeemziekten. De resterende proefschriften waren met name gericht op kraakbeenonderzoek/artrose (11%), weke delen reuma (8%) en spondylartropathieën (6%). Bijna 10% van de proefschriften had niet één specifieke aandoening als onderwerp, maar was gericht op onderwerpen die voor meerdere reumatische aandoeningen van belang zijn.

Figuur 5.6.2 Aantallen en percentages proefschriften per aandoening



In figuur 5.6.3 is het aandeel van de diverse onderzoekscategorieën in het totale aantal proefschriften te zien. Bijna de helft (49%) van de proefschriften handelde over pathofysiologie van reumatische aandoeningen. Ongeveer een zesde deel (17%) ging over epidemiologie/methodologie en een ander zesde deel over interventies (inclusief reumachirurgie) en bijwerkingen daarvan. De resterende proefschriften hadden betrekking op onderzoek naar klinische manifestaties en diagnostiek (10%), psychosociaal onderzoek (6%) en fundamenteel onderzoek naar prothesen (1%).

Figuur 5.6.2 Aantallen en percentages proefschriften per onderzoekscategorie



6. SAMENVATTING EN AANBEVELINGEN

6.1 Samenvatting van de vorderingen in het Nederlandse reumaonderzoek

6.1.1 Inleiding

De inventarisatie van de vorderingen in het Nederlandse reumaonderzoek toont duidelijk aan, dat dit onderzoek de afgelopen 15 jaar een grote ontwikkeling heeft doorgemaakt, die op vele gebieden tot verbeteringen heeft geleid voor de diagnostiek en behandeling van reuma-patiënten.

De rol van het Nationaal Reumafonds ten aanzien van het onderzoek is van groot belang geweest. Niet alleen zijn vele projectsubsidies verstrekt, die wetenschappelijk onderzoek mogelijk maakten, maar ook is structureel steun verleend aan universitaire vakgroepen reumatologie. Deze steun heeft op verschillende manieren tot resultaten geleid.

Ten eerste kon hiermee de begeleiding van het onderzoek dat gefinancierd werd vanuit de projectsubsidies worden verzorgd. Ten tweede kwam hierdoor ook capaciteit beschikbaar voor het opstellen en indienen van onderzoeksvoorstellen bij andere subsidieverstrekkers. Met name in de afgelopen 5 jaar konden daardoor in toenemende mate ook subsidies uit andere fondsen worden verkregen. Ten derde kon de expertise, die werd opgebouwd door het uitvoeren van verschillende projecten worden behouden en uitgebouwd. Dankzij de steun van het Nationaal Reumafonds was het mogelijk goede onderzoekslijnen te continueren, doordat hooggekwalficeerde wetenschappers behouden konden blijven voor het reumaonderzoek.

Het Nederlandse reumaonderzoek staat internationaal in goed aanzien. Zo is het in Nederland relatief goed mogelijk om langdurig prospectief onderzoek te verrichten, hetgeen van belang is bij veel klinisch epidemiologisch en interventie onderzoek. De samenwerking binnen vakgebieden en tussen de verschillende vakgebieden in Nederland verloopt goed, waardoor het bijvoorbeeld mogelijk is om in psychosociaal onderzoek medische parameters in te bouwen en andersom.

In fundamenteel of klinisch onderzoek bestaat ook vaak een nauwe samenwerking tussen onderzoekers in het laboratorium en in de kliniek. Zowel het fundamentele als het klinische reuma-onderzoek heeft op verschillende plaatsen in Nederland de internationale top bereikt. De totale groep van reuma-onderzoekers is niet al te groot en kenmerkt zich door effectieve communicatie en samenwerkingsverbanden.

Gebleken is, dat gedurende de gehele periode ruim de helft van de publikaties over het reumaonderzoek is gewijd aan klinisch onderzoek en bijna de helft aan fundamenteel onderzoek (zie figuur 5.2.3). Hierbij is van belang te onderkennen, dat veel fundamenteel onderzoek in feite ook patiëntgebonden is met een nauwe samenwerking tussen kliniek en laboratorium.

De afgelopen 15 jaar is veelvuldig regionaal, nationaal en zelfs internationaal in multi-centre onderzoeken samengewerkt. De Commissie voor Reumaonderzoek TNO, de Standaard Diagnose-registratie van Reumatische Ziekten (SDR), de Stichting RELARES (standaardisatie reumaserologie), de SWORA (sociaal wetenschappelijk onderzoek naar reumatische aandoeningen) en de werkgroepen op het gebied van SLE, de ziekte van Sjögren en juveniele chronische artritis zijn duidelijke voorbeelden van landelijke samenwerking. Door de goede samenwerking en coördinatie kon het onderzoek op elkaar worden afgestemd. Hierdoor zijn doublures in reumaonderzoek in de afgelopen decennia nauwelijks voorgekomen. Een trend die de laatste tijd meer zichtbaar wordt zijn structurele samenwerkingsverbanden enerzijds op regionaal en anderzijds op internationaal niveau.

In dit hoofdstuk wordt in paragraaf 6.1.2 een samenvatting gegeven van de belangrijkste resultaten van de diverse deelterreinen van het reumaonderzoek. Vervolgens wordt in paragraaf 6.1.3 ingegaan op de kwaliteit van het Nederlandse reumaonderzoek en de publikaties die daaruit zijn voortgekomen. In paragraaf 6.2 worden voor de verschillende deelgebieden van het reumaonderzoek aanbevelingen geformuleerd voor toekomstig onderzoek.

6.1.2 Resultaten uit de diverse deelgebieden van het reumaonderzoek

6.1.2.1 Klinisch onderzoek

Diagnostische en therapeutische interventies

Bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis (RA) met anti-reumatica genieten nu andere, effectievere medicijnen (zoals salazopyrine en methotrexaat) de voorkeur dan tien jaar geleden. Dit is het resultaat van veel goed opgezette vergelijkende studies. Ook is uit onderzoek gebleken, dat dikwijls vroeger in het ziekteproces op een meer agressieve wijze kan en moet worden ingegrepen, met name als de prognose slechter is. Momenteel worden ook nieuwe behandelstrategieën of combinaties van medicijnen onderzocht en worden de effecten en bijwerkingen op lange termijn bestudeerd.

De in deze studies opgedane kennis wordt rechtstreeks toegepast in de klinische praktijk, zodat de behandeling van patiënten steeds effectiever wordt en de schade wordt geminimaliseerd. Aan de andere kant is gekeken in hoeverre het verantwoord is om de behandeling te staken na vele jaren van succesvol gebruik van anti-reumatica, zoals goudinjecties of plaquenil. Hierbij bleek dat bij staken van de medicatie de ziekte in een hoog percentage van de patiënten weer actief werd en dat het beter is om in een stabiele lage dosis de medicatie te continueren.

Het resultaat van een behandeling kan vaak worden afgelezen uit de resultaten van nieuw ontwikkelde vragenlijsten voor ernst van beperkingen en kwaliteit van leven, maar ook uit bepalingen van spiegels van bepaalde cytokines of antistoffen. Kennis daarover is te danken aan fundamenteel onderzoek.

De relatie tussen de (ontstekings-)activiteit van de ziekten en algemene indicatoren voor ontstekingsactiviteit, zoals de bezinking of de CRP-spiegel, is ook uitgebreid onderzocht. Hierdoor hebben deze bepalingen een vaste plaats gekregen bij de evaluatie van het klinische beeld. Ook andere diagnostische methoden zijn op hun waarde onderzocht, bijvoorbeeld diverse nieuwe röntgentechnieken (echografie, MRI, gewrichtsscans) en synoviumbiopsies, waardoor inzicht werd verkregen in de klinische toepassing ervan.

De effectiviteit van nieuwe ontstekingsremmende medicijnen, bijvoorbeeld immuuntherapieën (zoals anti-TNF α) en tenidap, is ook vaak onderwerp van studie, waaruit nieuwe behandelalternatieven naar voren komen. De immuuntherapieën bevinden zich nog in een experimenteel stadium, maar zijn veelbelovend, omdat rechtstreeks in het ontstekingsproces wordt ingegrepen. De hiervoor noodzakelijke kennis is weer voortgekomen uit langdurig fundamenteel onderzoek.

Over bijwerkingen en het voorkómen daarvan is ook steeds meer bekend geworden, onder andere bij ontstekingsremmende pijnstillers (NSAID's), corticosteroïden en anti-rheumatica. Hierdoor is meer inzicht verkregen in de effectiviteit van pijnstillers in relatie tot de bijwerkingen. Ook is meer duidelijkheid ontstaan over de therapeutische mogelijkheden van corticosteroïden en de bijwerkingen bij diverse behandelingschema's. Veel onderzoek is ook gericht op het kunnen voorspellen bij welke patiënten de bijwerkingen op zullen treden, zodat bij de keuze van behandeling daarmee rekening kan worden gehouden. Sommige bijwerkingen kunnen nu effectief worden behandeld, zodat voorkómen wordt dat een antireumatisch middel moet worden gestaakt.

Onderzoek naar complicaties van RA, zoals het syndroom van Sjögren of het syndroom van Felty, was van belang voor herkenning van deze beelden en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

Het onderzoek naar diagnostische en therapeutische interventies heeft zich zeker niet beperkt tot patiënten met RA, maar heeft zich bijvoorbeeld ook gericht op personen met spondylartropathieën (waaronder de ziekte van Bechterew en reactieve artritis), artrose, systemische lupus erythematoses (SLE) en andere systeemziekten, enkele vormen van vasculitis (zoals de ziekte van Wegener), juveniele chronische artritis en verschillende vormen van weke delen reuma, waaronder fibromyalgie en rugaandoeningen. Zo is de aanwezigheid van bepaalde antistoffen van belang gebleken voor de diagnostiek en behandeling van systeemziekten. Bij SLE wordt nu zelfs de behandeling afgestemd op de hoeveelheid van bepaalde antistoffen (anti-dsDNA) in het bloed, omdat gebleken is dat deze dikwijls stijgen voorafgaande aan een verergering van het ziektebeeld.

Binnen de fysiotherapeutische behandeling is een trend waarneembaar van meer toepassen van oefentherapie en voorlichting (waaronder leefregels), in plaats van behandeling met apparaten, waarvan de effectiviteit meestal nog onvoldoende is vastgesteld. Bij weke delen reuma is naar effectiviteit van gangbare behandelmethoden, zoals oefentherapie en manuele therapie gekeken.

Bij langerdurende rug- en nekklachten bleken oefentherapie en manuele therapie op korte termijn effectiever dan placebo-behandeling. In het acute stadium kon geen meerwaarde van deze therapieën worden aangetoond. Bij RA en de ziekte van Bechterew werden gunstige effecten aangetoond van bepaalde fysiotherapeutische interventies, groepsoefentherapie en enkele hulpmiddelen.

Uit enquêtes bij patiënten met chronisch reumatische aandoeningen is gebleken dat meer dan de helft één of meer alternatieve hulpverleners heeft geraadpleegd. Dit kan grote impact hebben op het leven van de patiënt en zijn omgeving, ook financieel. Het effect van enkele voedingssupplementen en alternatieve geneeswijzen is nu onderzocht - onder andere visolie bij RA (gunstig effect op pijn), enzymtherapie bij RA, artrose en fibromyalgie (geen effect) en hypnose bij fibromyalgie (minder pijn en moeheid, verbetering slaap).

Onderzoek naar kunstgewrichten en operatieve technieken

De heup- en knie prothesen zijn in het afgelopen decennium dusdanig verbeterd, dat nu meer dan 90% van de operaties een goed resultaat heeft. Er zijn inmiddels ook prothesen beschikbaar voor andere gewrichten, zoals elleboog, schouder, pols en enkel, die veelbelovend lijken. Verder zijn op het gebied van voet- en handoperaties en artroscopieën bestaande technieken verbeterd en nieuwe ontwikkeld. Het succes van het inbrengen van kunstgewrichten en van de andere operatieve ingrepen heeft de kwaliteit van leven van de patiënten op korte en middellange termijn enorm vooruit geholpen.

Psychosociaal onderzoek

Het psychosociale onderzoek heeft de aandacht gevestigd op gevolgen van reumatische aandoeningen, die voor het dagelijks leven en functioneren van patiënten van groot belang zijn. Met de gevolgen van de ziekte in termen van beperkingen in het functioneren en daardoor ondervonden handicaps en het omgaan met en verwerken van de ziekte wordt de patiënt dagelijks geconfronteerd. Deze aspecten zijn daarom voor de patiënt minstens zo belangrijk als een verhoogde bezinking, gewrichtsschade op een röntgenfoto of fundamentele kennis van het ontstekingsproces. Gebleken is dat goede patiëntenvoorlichting verbetering kan geven van kwaliteit van leven, het ervaren van pijn en zelfredzaamheid. Naast patiëntenvoorlichting is ook voorlichting van het publiek nodig, omdat is gebleken dat de gemiddelde Nederlander weinig weet over reumatische aandoeningen en vaak ook nog verkeerde ideeën daarover heeft. Onderzoek op het gebied van voorlichting en het omgaan met klachten (coping) heeft zich voor een groot deel gericht op patiënten met RA, maar daarnaast ook op patiënten met juveniele chronische artritis, de ziekte van Bechterew, SLE, artrose, fibromyalgie en rugaandoeningen. Bij de laatste twee categorieën is bestudeerd in hoeverre cognitieve factoren en beïnvloeding daarvan van belang zijn voor behandeling.

Zorgonderzoek

De laatste jaren is onderzoek op gang gekomen naar de zorgverlening aan patiënten met reumatische aandoeningen. Hierbij is onder meer een begin gemaakt met het aantonen van het nut van de reumaconsulente en van multidisciplinaire zorg. Onderzoek naar mantelzorg gaf inzicht in de behoefte aan hulp van de patiënt en de belasting die dit betekent voor partners en andere mantelzorgers. De kwaliteit van de verleende zorg en mogelijkheden om deze te verbeteren hebben de laatste tijd meer aandacht gekregen.

6.1.2.2 Epidemiologisch onderzoek

De klinische epidemiologie is voor het reumaonderzoek erg belangrijk geweest, omdat daarmee instrumenten beschikbaar kwamen om de ziekteactiviteit op gestandaardiseerde wijze vast te stellen en de effectiviteit van verschillende behandelvormen te toetsen. Nederland speelt een belangrijke rol in een internationaal netwerk, waarin de in onderzoek aangewende klinisch epidemiologische methoden op elkaar worden afgestemd. Dit is van belang omdat de resultaten van onderzoek volgens de hieruit voortgevloeide richtlijnen beter vergelijkbaar zijn, zodat sneller en met grotere zekerheid uitspraken kunnen worden gedaan over de effectiviteit van behandelmethoden.

Ook internationaal multi-centre onderzoek, dat nodig kan zijn bij zeldzame ziektebeelden of -manifestaties of om eerder consensus te bereiken, is met de klinisch epidemiologische vragenlijsten en andere instrumenten en internationale richtlijnen gemakkelijker uitvoerbaar geworden.

Het klinisch epidemiologisch onderzoek heeft zich ook gericht op het ziektebeloop en het opsporen van risicofactoren van ziekten en prognostische factoren, waarmee het beloop kan worden voorspeld. Uit bestudering van het lange termijn beloop van RA is gebleken dat hierin verschillende patronen te herkennen zijn. Gemiddeld is de levensverwachting van RA-patiënten met 5 jaar bekort, maar bij ernstige vormen of complicaties overlijden RA-patiënten zelfs 10 tot 15 jaar eerder dan leeftijdsgenoten zonder RA.

Voor patiënten is het verkrijgen van informatie over het te verwachten beloop belangrijk om goed met de ziekte te kunnen omgaan. Ook is van belang te weten wie een hogere kans loopt op het krijgen van een bepaald ziekte. In dit verband is de bevinding van belang, dat eerder gebruik van de pil (orale anticonceptiva) de kans om RA te krijgen verkleinde of - indien een patiënte wel RA kreeg - de kans op een ernstig beloop verminderde. Vrouwen die geen zwangerschap hebben doorgemaakt blijken een verhoogde kans op ontstaan van RA te hebben en als RA optreedt een slechtere prognose. Tijdens zwangerschap verbetert de ziekteactiviteit van bestaande RA vaak, terwijl het optreden van RA bij zwangere vrouwen verlaagd lijkt te zijn. Na de zwangerschap treedt vaak het omgekeerde op. De onderliggende mechanismen van deze waarnemingen zijn nog onbekend, maar het lijkt waarschijnlijk dat geslachtshormonen daarbij een rol spelen.

Bij patiënten met RA is vastgesteld dat ook de aanwezigheid van reumafactoren en andere antistoffen verband houden met de ernst van het beloop of het optreden van bepaalde complicaties. Bepaalde genetische factoren bleken ook gepaard te gaan met een ernstiger beloop van RA.

Nederlands onderzoek heeft sterk bijgedragen aan het vaststellen van het verband van genetische factoren met de spondylartropathieën, zoals de ziekte van Bechterew. Door het vaststellen van de kans op het krijgen van deze ziekten bij aanwezigheid van een bepaalde factor is erfelijkheidsvoorlichting voor deze ziekte nu mogelijk. De gebleken associatie met oogontstekingen heeft ertoe bijgedragen, dat de ziekte eerder wordt herkend en kan worden behandeld.

Onderzoek op het gebied van systeemziekten heeft zich vooral gericht op het verband tussen het vóórkomen en de ernst van diverse ziektebeelden en de aanwezigheid en spiegels van verschillende antilichamen in het bloed, op de associaties met het syndroom van Raynaud en op het beloop en de complicaties van de verschillende beelden. Het hierdoor verkregen inzicht is van direct belang voor het herkennen en onderscheiden van deze ziekten en het instellen van de meest adequate behandeling.

Uit onderzoek gericht op artrose is naar voren gekomen, dat overgewicht een negatieve invloed heeft op zowel het ontstaan als het beloop van knie-artrose. Ook zijn er aanwijzingen dat erfelijke factoren, groeihormonen of stoffen die betrokken zijn bij de suikerstofwisseling in het bloed een rol kunnen spelen.

Ten aanzien van een aantal weke delen aandoeningen, met name van de rug, is het belang van ergonomische en organisatorische maatregelen in de arbeidssituatie duidelijk geworden om overbelasting door het werk te voorkomen. Longitudinaal onderzoek is gaande om determinanten van het ontstaan en beloop van rug-, nek- en schouderaandoeningen op te sporen.

Algemeen epidemiologisch onderzoek heeft geleid tot inzicht in de omvang van het probleem en de diversiteit van reumatische aandoeningen in de algemene bevolking, de huisartspraktijk en de reumatologische praktijk. Ook zijn de gevolgen daarvan voor gezondheidszorg en sociale verzekeringen bekend geworden. Mede als gevolg van dit type onderzoek heeft 'reuma' meer politieke aandacht gekregen.

Het EPOZ-onderzoek in Zoetermeer geldt nog steeds als voorbeeld voor bevolkingsonderzoek in de hele wereld. In dit onderzoek kon de omvang van het probleem van reumatische aandoeningen in de Nederlandse bevolking, maar ook het vóórkomen van afzonderlijke ziektebeelden zoals RA worden vastgesteld. Het ROME-onderzoek heeft inzicht verschaft in de aard van nieuwe klachten en aandoeningen, waarmee patiënten de huisarts consulteren, het verdere beloop en de door de huisarts ingestelde behandelingen en verwijzing naar diverse specialisten.

De Standaard Diagnose-registratie van Reumatische Ziekten (SDR) heeft duidelijk gemaakt welke aandoeningen gezien worden door de reumatoloog. Gebleken is dat in één jaar ongeveer een kwart van de RA-patiënten gezien wordt door een reumatoloog, maar dus drie kwart niet. Met behulp van de SDR zijn vele onderzoeken opgezet. De laatste jaren is ook het belang van de SDR gebleken voor het leveren van basisgegevens over reumatologische zorg.

6.1.2.3 Onderzoek naar oorzaken en ziekteprocessen (etiologie en pathofysiologie)

In de afgelopen 15 jaar kon door veel kwalitatief hoogwaardig onderzoek de pathogenese van vele ziektebeelden stapje voor stapje voor een groot deel worden opgehelderd. Van sommige ziektebeelden, zoals Lyme disease en reactieve artritis, kon ook de oorzaak worden ontdekt. De verdere ontrafeling van het ziekteproces biedt steeds meer uitzicht op de ontwikkeling van effectieve therapieën voor reumatische ziekten.

Vooraf immunologische en biochemische technieken hebben veel bijgedragen aan het fundamentele reumaonderzoek. Onderzoek bij proefdieren speelt een belangrijke rol om enerzijds inzicht te krijgen in het ziekteproces en anderzijds effecten en bijwerkingen van nieuwe behandelmethoden te bestuderen. Bij sommige weke delen aandoeningen, zoals fibromyalgie, is ook een begin gemaakt met onderzoek naar oorzakelijke mechanismen.

Een fraai voorbeeld van nieuwe behandelmethoden, die op basis van pathogenetisch inzicht worden ontwikkeld zijn de zogenaamde (nog experimentele) immuuntherapieën bij patiënten met RA. In theorie is het het beste vroeg en specifiek in te grijpen in de ontstekingscascade en zodoende blijvende schade te voorkómen. Met immuuntherapieën wordt zeer gericht op bepaalde ontstekingsmediatoren of enzymen aangegrepen. Bij artrose wordt gezocht naar methoden om kraakbeenherstel te stimuleren. Zo wordt met een nog experimenteel uitwendig frame, dat eerst bij proefdieren is uitgetest, het artrotische gewricht opgerekt, waardoor de belasting wordt opgeheven en het gewrichtskraakbeen de kans krijgt te herstellen. Bij de behandeling van systeemziekten, zoals SLE, wordt tegenwoordig goed rekening gehouden met antistofbepalingen, die het resultaat zijn van langdurig fundamenteel onderzoek.

Door het toenemend inzicht ontstonden ook vele mogelijkheden om de diagnostiek te verbeteren. Een voorbeeld van verbeterde diagnostiek is, dat bij enkele systeemziekten door het bepalen van antistoffen in het bloed een nauwkeuriger uitspraak kan worden gedaan over het ziektebeeld en de prognose. De standaardisatie van de antistofbepalingen speelt hierbij een belangrijke rol. Een ander voorbeeld is dat de ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoëtica) en ziektebeelden die daarmee veel overeenkomsten vertonen (spondylartropathieën), veel nauwkeuriger kunnen worden herkend en afgegrensd van andere ziekten. Hierdoor kunnen deze patiënten veel eerder adequate behandeling verkrijgen en kan verkromming van de wervelkolom worden voorkómen.

Ook voor RA zijn nieuwe diagnostische methodieken en bepalingen ontwikkeld, waarmee betere uitspraken mogelijk zijn over de diagnose en de ziekteactiviteit. Ook dienen zich meer mogelijkheden aan om het optreden van gewrichtsschade in een vroeg stadium vast te stellen, zodat zo nodig behandeling kan worden gestart of geïntensiveerd. Kennis over factoren die een rol spelen bij de degeneratie van kraakbeen (artrose) wordt toegepast om te komen tot snellere en nauwkeurigere diagnostische methoden dan alleen röntgenfoto's.

Resultaten van fundamenteel onderzoek hebben ook hun toepassing gekregen in het voorspellen van het ziekteverloop (prognose). Bij RA is de relatie tussen verschillende typen reumafactoren en indicatoren voor ziekteactiviteit en de ernst van het verloop bestudeerd.

Bij systeemziekten bleken vooral de aanwezigheid of afwezigheid van diverse antilichamen in het bloed en de hoogte van de spiegels daarvan van belang.

6.1.3 Kwaliteit van het Nederlandse reumaonderzoek

Uit het voorgaande komt naar voren, dat het reumaonderzoek in Nederland de afgelopen 15 jaar grote vooruitgang heeft geboekt. Op de meeste terreinen van het reumaonderzoek hebben Nederlandse onderzoeksgroepen een goede positie opgebouwd, die veel internationale waardering heeft gekregen. Een aantal onderzoeksgroepen behoort tot de top van hun onderzoeksgebied.

Indien men kijkt naar de aandoeningen waarop het Nederlandse reumaonderzoek zich heeft gericht in de afgelopen 15 jaar, dan blijken de aandachtsgebieden zich in volgorde van de relatieve ernst van de aandoeningen ontwikkeld te hebben. In eerste instantie is vooral onderzoek verricht naar de oorzaken, diagnostiek, behandeling en gevolgen van gewrichtsontstekingen, zoals RA, de ziekte van Bechterew en later ook juveniele chronische artritis, en op de autoimmuunziekten, zoals SLE. Ook het kraakbeen- en artrose-onderzoek heeft op enkele plaatsen veel aandacht gehad. In de loop der jaren heeft ook het onderzoek naar gewrichtsprothesen en andere operatieve technieken een goede ontwikkeling doorgemaakt. Daarnaast is in het laatste decennium meer aandacht gekomen voor andere aandoeningen, bijvoorbeeld weke delen reuma (waaronder fibromyalgie en lage rugpijn) en voor andersoortig onderzoek, bijvoorbeeld naar psychosociale aspecten van reumatische aandoeningen of naar het effect van fysiotherapie, oefentherapie of orthopedische ingrepen. Deze ontwikkelingen lopen parallel aan die in het buitenland, met name Engeland en de Verenigde Staten. Doordat het aantal aandachtsgebieden is uitgebreid heeft de groep van reumaonderzoekers zich verbreed in zowel het aantal onderzoekers als het aantal wetenschappelijke disciplines. De samenstelling van deze groep is zeer divers en bestaat naast reumatologen uit orthopaeden, internisten, kinderartsen, plastisch chirurgen, oogartsen, radiologen, huisartsen, sociaal geneeskundigen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, bewegings- en gezondheidswetenschappers, sociologen, psychologen, epidemiologen, immunologen, biologen, farmacologen, genetici, klinisch chemici etc..

Behalve uit de inhoudelijke resultaten, die directe invloed hebben op de reumazorg, blijkt de voortgang in het reumaonderzoek ook uit het steeds toenemende aantal artikelen en proefschriften.

Uit het literatuuroverzicht is af te lezen, dat in de periode van 1978 tot en met 1995 jaar ruim 2000 artikelen (incl. letters, editorials en case-reports) zijn verschenen vanuit de groep van Nederlandse reumaonderzoekers. Het aantal artikelen met uitzondering van editorials, letters en case-reports bedroeg 1748. Bijna 8% hiervan betrof publikaties in tijdschriften, die het meest gerenommeerd zijn in hun aandachtsgebied. Daarnaast zijn uit het Nederlandse reumaonderzoek vanaf 1978 bijna 200 proefschriften verschenen. In het chronologische overzicht van de literatuur en de proefschriften (hoofdstuk 5) is de toename in de loop van de afgelopen 15 jaar op vrijwel alle gebieden van het reumaonderzoek duidelijk waarneembaar. Verder valt uit het literatuuroverzicht de goede kwaliteit van het reumaonderzoek in de breedte op. De meeste onderzoeksgroepen weten blijkbaar op een bepaald deelterrein van het reumaonderzoek een zodanige kwaliteit te ontwikkelen, dat publikaties in hoog gekwalificeerde tijdschriften mogelijk zijn. Meestal betreft dit onderwerpen die op korte of langere termijn ten goede komen aan de behandeling van reumapatiënten.

6.2 Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

6.2.1 Inleiding

Naar analogie van het advies van de Raad voor het Gezondheidsonderzoek 'Chronische aandoeningen: prioriteiten voor onderzoek' (1991) en de 'Strategienota 1996-2001' van het Gebiedsbestuur Medische Wetenschappen van NWO (1995) kan men het reumaonderzoek globaal in drie gebieden opdelen, namelijk het klinisch onderzoek, het epidemiologisch onderzoek en het onderzoek naar oorzaken en ziekteprocessen (etiologie en pathofysiologie). Het klinisch onderzoek is nog op te delen in onderzoek naar diagnostiek en therapie, psychosociaal onderzoek en zorgonderzoek. De in deze paragraaf geformuleerde aanbevelingen sluiten aan op die uit de genoemde rapporten.

6.2.2 Aanbevelingen per deelgebied van het reumaonderzoek

6.2.2.1 Klinisch onderzoek

Onderwerpen voor toekomstig *klinisch onderzoek naar diagnostiek* zijn de waarde van nieuwe röntgentechneken (MRI, echografie) en de toepassing van bepalingen van stoffen in bloed of urine waarmee vroegtijdig kraakbeenschade kan worden aangetoond.

In het *klinisch onderzoek naar therapeutische interventies* zijn de evaluatie van nieuwe DMARD's en immuuntherapieën bij de ontstekingsgebonden gewrichtsaandoeningen en autoimmuunziekten belangrijke aandachtsgebieden, alsmede het vergelijkend onderzoek van behandelstrategieën en combinatietherapieën. Bij combinatietherapieën kan worden gedacht aan meerdere interventies die een gunstig effect hebben op de ziekte, maar ook aan aanvullende interventies waarmee bijwerkingen kunnen worden voorkómen. Onderzoek naar het optreden en voorspellen van bijwerkingen en complicaties en de behandeling daarvan verdient verdere aandacht, immers dit heeft directe consequenties voor de uiteindelijk te verkiezen behandelstrategieën. Lange termijn onderzoek is nodig om werking en bijwerking van de huidige en nieuwe behandelingen vast te stellen. Onderzoek naar kosteneffectiviteit van nieuwe therapieën of strategieën is nodig om implementatie mogelijk te maken.

Bij artrose is verder onderzoek kansrijk naar behandelingen waarmee de regeneratie van kraakbeen kan worden bevorderd. Het onderzoek naar metabole oorzaken die een bijdrage leveren aan het ontstaan of beloop van artrose levert mogelijk binnen enkele jaren nieuwe aangrijpingspunten op voor behandeling of preventie.

Onderzoek op het gebied van weke delen reuma wordt nog vaak bemoeilijkt door onvoldoende onderscheid tussen de afzonderlijke ziektebeelden, waardoor het verkrijgen van homogene patiëntengroepen voor studies naar bijvoorbeeld effectiviteit van behandelmethoden bemoeilijkt wordt. Dit heeft tot gevolg, dat over preventieve, diagnostische en therapeutische interventies nog relatief weinig bekend is. Onderzoek op deze gebieden is vooral belangrijk, omdat het om grote patiëntengroepen gaat, waarbij de diagnostiek veel te wensen over laat en vaak onvoldoende onderbouwde behandeling wordt ingesteld.

Op het gebied van de orthopaedie en de plastische chirurgie is in de afgelopen twee decennia veel vooruitgang geboekt. Het is nodig dat ontwikkeling en evaluatie van nieuwe behandelmethoden en de verbetering van huidige behandelingen doorgaat, met name op het gebied van prothesen en operaties aan de armen, handen en voeten. Goed opgezette (gecontroleerde) lange termijn studies en onderzoek naar optimale postoperatieve begeleiding zijn onmisbaar om inzicht te krijgen in factoren rondom de operaties die de kans op succes verhogen en in de resultaten en eventuele complicaties na vele jaren. Onderzoek gericht op behandeling van functiebeperkingen met behulp van fysiotherapie, ergotherapie en revalidatie verdient meer aandacht dan tot nog toe verkregen, zodat deze ondersteunende interventies bij gebleken effectiviteit beschikbaar kunnen komen voor de patiënt. Simpele hulpmiddelen als pols- en elleboogsteunen en orthopaedisch schoeisel worden veel toegepast en kunnen voor de patiënt grote waarde hebben, maar zijn nauwelijks in onderzoek aan bod gekomen.

Oefentherapie en ergotherapie kunnen belangrijke ondersteunende behandelingen zijn om de mobiliteit en het functioneren van patiënten te bevorderen. Van veel fysiotherapeutische en ergotherapeutische interventies en gewrichtssparende maatregelen bij diverse ziektebeelden dient de precieze waarde echter nog te worden vastgesteld.

Verder onderzoek naar de positieve en negatieve effecten van alternatieve geneeswijzen is voor de patiënten nuttig, om het kaf van het koren te kunnen onderscheiden

Onderzoek naar *psychosociale factoren* is voor de patiënten belangrijk, omdat door effectieve interventies op deze gebieden hun kwaliteit van leven aanzienlijk verbeterd kan worden. Onderzoek op deze terreinen is natuurlijk voor alle patiënten van belang, maar met name voor patiënten met chronische en vaak invaliderende aandoeningen. Onderzoek naar effectieve voorlichting van patiënten gebaseerd op uit het psychosociale onderzoek verkregen kennis verdient daarom verdere aandacht.

Onderzoek naar voorlichting van het algemene publiek, gericht op kennisvermeerdering, kan aangrijpingspunten opleveren om vooroordelen over reumatische aandoeningen en de mogelijkheden voor behandeling weg te nemen. Daarnaast verdient onderzoek naar effectiviteit van gedragsinterventies bij diverse reumatische aandoeningen verdere aandacht, gericht op het omgaan met de klachten en de zelfredzaamheid.

Het verkrijgen van inzicht in factoren die van invloed zijn op de uitval uit het werk en het slagen van reïntegratie dient voortgang te vinden, omdat daaruit handvatten kunnen voortkomen om ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid te voorkómen en om patiënten in de gelegenheid te stellen hun werk, eventueel na het doorvoeren van noodzakelijke aanpassingen, te continueren.

Onderzoek naar kwaliteit, coördinatie en continuïteit van zorg zal in de nabije toekomst veel aandacht moeten krijgen. Het is nodig om methoden te ontwikkelen om de kwaliteit van het medisch handelen vast te stellen, zodat waar nodig verbeteringen kunnen worden aangebracht. Monitoring van reumatische aandoeningen, van de gevolgen daarvan voor de patiënt en van de therapeutische interventies en andere verrichtingen door middel van registratie kan inzicht verschaffen in de toegepaste zorg. Hieruit kunnen aanwijzingen voor het verbeteren van de kwaliteit voortkomen.

Meer inzicht is nodig in de belastbaarheid van informele zorgverleners (mantelzorgers) en de toegankelijkheid en bereikbaarheid van zorgvoorzieningen en hulpmiddelen. De effectiviteit van vernieuwingen in de zorg dient nader te worden vastgesteld. Hierbij valt te denken aan verbeterde coördinatie van zorg met reumaconsulenten, multidisciplinaire zorg, thuiszorg en transmurale zorg, beschikbaarheid van ergotherapie in de eerste lijn, gespecialiseerde reumaverpleegkundigen in de eerstelijns, standaardisatie/protocollering van zorg en zorgtrajecten.

Ook de verbetering van de communicatie tussen huisartsen en specialisten en van de communicatie tussen artsen/hulpverleners in de curatieve zorg en de bedrijfsgezondheidszorg verdient verder onderzoek. Door goed uitgevoerd onderzoek naar deze verschillende aspecten van kwaliteit van zorg kan duidelijk worden welke vernieuwingen het meeste resultaat opleveren voor de patiënt. In dit type onderzoek dienen ook de effecten op de kwaliteit van leven van de patiënten en de medische en maatschappelijke kosten te worden meegenomen.

Onderzoek naar kennis over aandoeningen van het houdings- en bewegingsapparaat van medisch studenten, artsen (huisartsen, diverse specialisten) en paramedici is nodig om aan te geven waar lacunes aanwezig zijn. Ook moet onderzoek plaatsvinden naar mogelijkheden om deze kennis te verbeteren, in de diverse opleidingen of via nascholing.

6.2.2.2 Epidemiologisch onderzoek

Epidemiologisch onderzoek heeft kennis opgeleverd over het vóórkomen van reumatische aandoeningen in de algemene bevolking, de huisartspraktijk en de reumatologische praktijk. Verder onderzoek is nodig om beter inzicht te krijgen in met name de prognose (beloop en lange termijn uitkomsten bij verschillende behandelingen) van de diverse aandoeningen. Ook de gevolgen van de aandoeningen voor de patiënt in termen van beperkingen, handicaps, kwaliteit van leven en arbeids(on)geschiktheid en de gevolgen voor gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen dienen duidelijker in kaart te worden gebracht. Hiervoor is longitudinaal onderzoek gewenst, hetgeen het inzicht in het beloop, de prognose en het zorggebruik zal vergroten en veel aangrijpingspunten kan opleveren voor het verminderen van ziektelast en het verbeteren van voorlichting en zorg.

Ten aanzien van artrose is het zoeken naar etiologische factoren kansrijk, omdat met de huidige kennis de variatie in het optreden van artrose nog lang niet verklaard kan worden. Verder onderzoek naar genetische en metabole factoren en specifieke belasting kan leiden tot het identificeren van hoog-risico groepen en zelfs tot preventieve interventies.

Wat betreft weke delen reuma is onderzoek op zijn plaats naar de identificatie van homogene subgroepen van patiënten, die door middel van classificatie criteria afgrensbaar zijn en een verschillende prognose hebben. Ook onderzoek naar psychische en arbeidsgebonden risicofactoren voor het ontstaan, verergeren of chronisch worden van deze aandoeningen is van belang.

Klinisch epidemiologisch onderzoek is onmisbaar als basis voor opzet en uitvoering van klinisch interventie onderzoek. Gestandaardiseerde uitkomstmaten en responscriteria vergroten de vergelijkbaarheid van therapie-trials. Het belang dat patiënten hechten aan een bepaalde uitkomst moet daarbij nadrukkelijk worden meegenomen. Internationale standaardisatie van onderzoeksmethoden is sterk in ontwikkeling en moet verder worden uitgebouwd. De laatste tijd is een trend waarneembaar om ook voor andere dan inflammatoire ziektebeelden meetinstrumenten voor de ernst en voor verschillende ziekte-uitkomsten te ontwikkelen en valideren.

6.2.2.3 Onderzoek naar oorzaken en ziekteprocessen (etiologie en pathofysiologie)

Onderzoek naar oorzaken en pathogenese van de diverse reumatische aandoeningen levert meestal pas na langere tijd resultaten op. Het is van groot belang dat dit strategische fundamentele onderzoek voortgang vindt, omdat hieruit doorbraken ten aanzien van diagnostiek, behandeling en misschien genezing of preventie te verwachten zijn. Voorbeelden uit het reumaonderzoek geven aan dat vanuit dit type onderzoek de stap naar interventies daadwerkelijk gezet kan worden. De laatste 15 jaar zijn er zoveel vorderingen gemaakt, dat op basis daarvan nieuwe veelbelovende behandelmogelijkheden werden ontdekt. Uit de verdere resultaten van het onderzoek naar de oorzaken van diverse ziektebeelden kunnen verdere verbeteringen van de behandeling en mogelijkheden voor primaire preventie voortkomen. De door de toegenomen kennis verbeterde diagnostiek is van belang voor vroegtijdige onderkenning van de diverse aandoeningen, waardoor patiënten al in een vroeg stadium van hun ziekte de meest adequate behandeling kunnen krijgen, maar ook voor uitspraken ten aanzien van de prognose, waardoor patiënten beter kunnen worden voorgelicht over de toekomstige ontwikkeling van hun ziekte.

Onderzoek naar oorzaken van ziekten en ziekteprocessen kan een belangrijke spin-off hebben voor andere ziekten, hetgeen niet alleen beperkt is tot de reumatische aandoeningen. Deelname aan fundamenteel onderzoek leidt tot wetenschappelijke onderbouwing en verantwoording van de behandeling van patiënten. Daarnaast resulteert het internationale karakter van dit type onderzoek ook in wezenlijke kennisvermeerdering omtrent de ontwikkelingen in andere onderzoeksgebieden.

Vanuit de immunologie, de moleculaire genetica, de biochemie en de celbiologie wordt een belangrijke bijdrage geleverd aan het fundamentele reumaonderzoek. Een aandachtsgebied voor toekomstig onderzoek blijft het ontstaan van de diverse vormen van gewrichtsontstekingen en auto-immuunziekten en het verder in kaart brengen van de ontstekingsprocessen.

Ook factoren die van belang zijn voor de belastbaarheid van kraakbeen en de regeneratie van kraakbeen, en mechanische of organische factoren die van belang zijn voor het ontstaan of beloop van weke delen aandoeningen verdienen verder onderzoek.

Specifiek ingrijpen in het pathogenetisch proces bij systeemziekten of artrose is nog niet mogelijk, maar mogelijkheden daartoe bij bepaalde ziektebeelden lijken niet meer ver weg. Ook primaire preventie, met name van artrose, behoort tot de mogelijke resultaten op redelijk korte termijn. Onderzoek naar genetische en metabole factoren, die het risico op het ontstaan van artrose verhogen, verdient daarom zeker aandacht.

De kennis over de ziekteprocessen bij de diverse aandoeningen binnen de categorie van weke delen reuma is beperkt. De oorzaak van rugklachten bijvoorbeeld is in 80-90% van de gevallen aspecifiek, dat wil zeggen onbekend. Op dat gebied moet nog veel onderzoek worden verricht, hetgeen onder meer van belang is vanwege de omvang van het probleem en de daaruit voortvloeiende potentiële opbrengst. Onderzoek naar organische afwijkingen bij fibromyalgie moet de betekenis daarvan en eventuele consequenties voor diagnostiek of therapie uitwijzen.

6.2.3 Conclusie

Uit de inventarisatie blijkt, dat het reumaonderzoek in de afgelopen 15 jaar veel vooruitgang heeft geboekt, maar ook dat op vele gebieden verder onderzoek is aangewezen. Vanwege verschillen in de kennis over de pathogenese en behandeling zal het niveau van onderzoek per aandoening verschillen. Bij veel aandoeningen blijft het speuren naar oorzaken en ziekteprocessen noodzakelijk. Effectiviteit van medicamenteuze interventies en niet medicamenteuze interventies (bijvoorbeeld op orthopaedisch, fysiotherapeutisch, ergotherapeutisch of psychosociaal gebied) blijft bij alle aandoeningen een belangrijk aandachtsgebied, evenals verbeteringen op het gebied van kwaliteit van zorg. Voor het verkrijgen van meer inzicht in de determinanten van ontstaan en beloop van verschillende reumatische aandoeningen, alsmede in de gevolgen voor het fysiek en psychisch functioneren van de patiënten en de behoefte aan en bereikbaarheid van reumazorg is verder epidemiologisch onderzoek van belang. Voor de huidige en toekomstige patiënten is het hoopvol dat door de goede samenwerking tussen het Nationaal Reumafonds als belangrijkste subsidiegever en het onderzoeksveld in relatief korte tijd reeds zoveel bereikt kon worden. Gezien de vorderingen in het reumaonderzoek in de afgelopen 15 jaar is de kans op verdere verbeteringen groot.

LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR

ADVIESGROEP VOOR HET STIMULERINGSPROGRAMMA GEZONDHEIDSONDERZOEK (SGO). Evaluatie van het SGO-deelprogramma Reuma. Den Haag: Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek, 1991.

BERGSMA EW, GINNEKEN J van. Omvang en kosten van ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid: een schatting naar diagnose, Nederland 1985. Leiden: Nederlands Instituut voor Preventieve Gezondheidszorg TNO, 1990.

BIJLSMA JWJ, et al. Leerboek reumatologie. Houten (etc.): Bohn Stafleu Van Loghum, 1992.

BONGERS PM, WESTHOFF MH, MIEDEMA HS, BLOEMHOFF A, DAVIDSE W, GRINTEN MP van der, URLINGS IJM. Preventie van klachten en aandoeningen van het bewegingsapparaat: een verkenning van epidemiologie, mogelijkheden voor preventie en toepassing van preventieve activiteiten; uitgebreid rapport. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1996.

BOS GAM van den, VINKESTEIJN J. Nederlands gezondheidsonderzoek bij somatische chronische ziek(t)en 1980-1989. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, Instituut voor Sociale Geneeskunde, 1991.

BRONNER AE, VERZIJDEN D. Reuma hebben: wat het betekent om reumatoïde artritis patiënt te zijn: een onderzoek bij 200 reumapatiënten. Amsterdam: Lederle Nederland, 1984.

BRUIN KM de. Reumatoïde artritis in Nederland: ontwikkelingen in de kennis van de epidemiologie, etiologie en mogelijkheden voor preventie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1994.

BRUIN KM de. Artrose in Nederland: ontwikkelingen in de kennis van de epidemiologie, etiologie en mogelijkheden voor preventie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1994.

BRUIN KM de. Osteoporose in Nederland: ontwikkelingen in de kennis van de epidemiologie, etiologie en mogelijkheden voor preventie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1995.

COMMISSIE VOOR REUMA-ONDERZOEK TNO. Reuma-onderzoek in Nederland: een strategische verkenning van de jaren negentig: 'tot op het bot', 'bewegen' of 'naar een nieuw tijdsgewricht'. Leiden: Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, 1990.

ELBERSE WP, SCHRIJVERS APJ. Reumaconsulenten in Nederland. Utrecht: Vakgroep Algemene Gezondheidszorg, Rijkuniversiteit Utrecht, 1992.

GRAAFF R de. De reumatoïde artritis in Nederland. Assen: Van Gorcum, 1962.

JACOBS JWJ, EDEN W van, BIJLSMA JWJ, et al. Reumatoïde artritis en juveniele chronische artritis: overeenkomsten in pathogenese en behandeling. Utrecht, 1994

KONINKLIJKE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN. Discipline-advies geneeskunde 1994 ten behoeve van medische faculteiten en buiten-universitaire instellingen. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Academie voor de Wetenschappen, 1994.

KOOPMANSCHAP MA, ROIJEN L van, BONNEUX L. Kosten van ziekten in Nederland. Rotterdam: Erasmus universiteit, Instituut voor Maatschappelijke Gezondheidszorg, 1991.

MALJERS LDJ. De rug kan het niet meer dragen! Of kan Bruin het niet meer trekken? Reuma en Trauma 1994;18:7-13.

MIEDEMA HS, LINDEN SJ van der. Incidence of back pain in general practice and resulting health care events. In: Auquier L, Paolaggi JB (eds.). Atelier de Travail sur l'Epidemiologie et le Traitement des Lombalgies. Paris: BLD Communication, 1994.

MIEDEMA HS. Verwijzingen door huisartsen naar medisch specialisten vanwege klachten en aandoeningen van het houdings- en bewegingsapparaat. In: Dijkmans BAC (red.). 10 topics uit de reumatologie. Leiden: Boerhaave commissie Rijksuniversiteit Leiden, 1995.

MIEDEMA HS, BONGERS PM, WESTHOFF MH. Preventie van klachten en aandoeningen van het bewegingsapparaat: een verkenning van epidemiologie, mogelijkheden voor preventie en toepassing van preventieve activiteiten: samenvattend rapport. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1996.

MIEDEMA HS, CHORUS AMJ. Samenhangende informatie voorziening op het gebied van reumatische aandoeningen. Leiden: TNO preventie en Gezondheid, 1996.

MIEDEMA HS. Reuma-Onderzoek Meerdere Echelons (ROME): basisrapport. Leiden: Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, 1994.

NEDERLANDSE ORGANISATIE VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK, GEBIEDSBESTUUR MEDISCHE WETENSCHAPPEN. Strategienota 1996-2001. Den Haag: Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, 1995.

OUDSTEN SA den, PLANTEN O, POSTHUMA EPS. Longitudinal survey of RA in an urban district of Rotterdam. In: Bennett PH, Wood PHN (eds). Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1968.

PETIT AJC, REES-WORTELBOER MM van. Het stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO) II: evaluatie van het deelprogramma 'Reuma'. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:1681-3.

PRINS APA. Reuma en reumaonderzoek. Den Haag: Nationaal Reumafonds, 1991.

RAAD VOOR GEZONDHEIDSONDERZOEK. Advies chronische aandoeningen: prioriteiten voor onderzoek. 's-Gravenhage: 1991.

RASKER JJ. Reumaonderzoek in Nederland, deel 1 en 2. In *Beweging*, 1985.

RASKER JJ. Reuma en alternatieve behandelingsmethoden: 101 behandelingsmethoden in beeld gebracht. Houten: Arko Uitgeverij BV, 1993.

STUURGROEP TOEKOMSTSCENARIO'S GEZONDHEIDSZORG. Chronische ziekten in het jaar 2005: deel 3: scenario's over reumatoïde artritis 1990-2005. Houten (etc.): Bohn Stafleu Van Loghum, 1991.

TAAL E, RASKER JJ, WIEGMAN O. Sociaal wetenschappelijk onderzoek reumatische aandoeningen in Nederland, 1986-1992. Enschede: Vakgroep Psychologie Universiteit Twente, 1993.

TIMMERS K. Problemen van jonge mensen met reuma: aanknopingspunten voor voorlichting en begeleiding. Enschede: Vakgroep Psychologie Universiteit Twente, 1994.

TULDER MW van, KOES BW, BOUTER LM, et al. Low back pain in primary care. *Effectiveness of diagnostic and therapeutic interventions*. Amsterdam: Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek, Faculteit der Geneeskunde Vrije universiteit, 1996.

VALKENBURG HA, LAAR A van, MULLER L. Epidemiologisch preventief onderzoek Zoetermeer; vijfde voortgangsverslag, deel 4 (reuma). Rotterdam: Erasmus universiteit, 1979.

VALKENBURG HA, LAAR A van, HOFMAN A, et al. Epidemiologisch preventief onderzoek Zoetermeer: zesde voortgangsverslag: schouderklachten: nek- en lage rugklachten (deel 1, 2 en 3). Rotterdam: Erasmus universiteit, 1980.

VALKENBURG HA. Epidemiologie van reumatische aandoeningen in Nederland: de omvang van reumatische klachten en aandoeningen in een open Nederlandse bevolkingsgroep. In: Rasker JJ, Festen JJM. *Rheumatologie in perspectief* (Van Hoytema cursus). Enschede: Technische hogeschool Twente, 1980.

VERHOEFF BM, BIRNIE EB. Maatschappelijke kosten van chronische ziekten: verslag van een oriënterend onderzoek. Rotterdam: Nederlands Economisch Instituut, 1992.

WARDT EM van der, TAAL E, RASKER JJ, WIEGMAN O. Beeldvorming over reumatische aandoeningen, deel 1: reuma in kranten en tijdschriften. Enschede: Vakgroep Psychologie Universiteit Twente, 1994.

WARDT EM van der, TAAL E, RASKER JJ, WIEGMAN O. Beeldvorming over reumatische aandoeningen, deel 2: reuma in medische tv-programma's. Enschede: Vakgroep Psychologie Universiteit Twente, 1994.

WARDT EM van der, TAAL E, RASKER JJ, WIEGMAN O. Beeldvorming over reumatische aandoeningen, deel 3: reuma en het algemene publiek. Enschede: Vakgroep Psychologie Universiteit Twente, 1995.

WERKGROEP PATIËNTENZORG ROZON (REUMA ONDERWIJS, ZORG EN ONDERZOEK). Stappen naar een nieuw tijdsgewricht. Den Haag: Nationaal Reumafonds, 1995.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1	GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN	139
BIJLAGE 2	ARTIKELN	143
	Reumatoïde artritis	145
	Juvenile chronische artritis	158
	Spondylartropathieën	159
	Systeem- of bindweefselziekten	162
	Artrose	170
	Weke delen reuma	172
	Overige artriden	174
	Niet aandoeningsgebonden onderzoek	176
	Prothesiologie	177
BIJLAGE 3	PROEFSCHRIFTEN	179
BIJLAGE 4	ARTIKELN GESELECTEERDE GERENOMMEERDE TIJDSCHRIFTEN	185

BIJLAGE 1

GERAADPLEEGDE DESKUNDIGEN

LIJST VAN DESKUNDIGEN, DIE DOOR MIDDEL VAN INTERVIEWS EN SCHRIFTELIJK HUN MEDEWERKING HEBBEN VERLEEND AAN DE INVENTARISATIE VAN DE VORDERINGEN IN HET REUMAONDERZOEK IN NEDERLAND VAN DE AFGELOPEN 15 JAAR

Prof.dr. F.C. Breedveld
Afdeling Reumatologie
Academisch Ziekenhuis Leiden

Prof.dr. P.M. Rozing
Afdeling Orthopaedie
Academisch Ziekenhuis Leiden

Prof.dr. J.W.J. Bijlsma
Afdeling Reumatologie
Academisch Ziekenhuis Utrecht

Dr. W. Kuis
Wilhelmina Kinderziekenhuis
Utrecht

Prof.dr. W. van Eden
Vakgroep Infectieziekten en Immunologie
Faculteit Diergeneeskunde
Rijksuniversiteit Utrecht

Prof.dr. L.B.A. van de Putte
Afdeling Reumatologie
Academisch Ziekenhuis St.Radboud Nijmegen

Dr. P.L.C.M. van Riel
Afdeling Reumatologie
Academisch Ziekenhuis St.Radboud Nijmegen

Prof.dr. W.B. van den Berg
Laboratorium Reumatische Ziekten
Academisch Ziekenhuis St.Radboud Nijmegen

Prof.dr. W.J. van Venrooij
Afdeling Biochemie
Katholieke Universiteit Nijmegen

Prof.dr. F.W. Kraaimaat
Afdeling Medische Psychologie
Academisch Ziekenhuis St.Radboud Nijmegen

Prof.dr. Sj. van der Linden
Afdeling Reumatologie
Academisch Ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. T.E.W. Feltkamp
Stichting Artron
Jan van Breemen Instituut Amsterdam

Dr. A.P.A. Prins
Afdeling Reumatologie
Jan van Breemen Instituut Amsterdam

Dr. G.P.J. van Kampen
Wetenschappelijke Dienst
Jan van Breemen Instituut Amsterdam

Dr. R. Smeenk
Afdeling Auto-Immuun-Ziekten
Centraal Lab. voor de Bloedtransfusiedienst
Amsterdam

Dr. A.J.G. Swaak
Afdeling Reumatologie
Dr. Daniël den Hoed Kliniek Rotterdam

Prof.dr. L.M. Bouter
Instituut voor Extramuraal Geneeskundig
Onderzoek, Vrije Universiteit van Amsterdam

Dr. E. Taal
Afdeling Psychologie
Universiteit Twente

Prof.dr. M.H. van Rijswijk
Afdeling Reumatologie
Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof.dr. C.G.M. Kallenberg
Afdeling Immunologie
Academisch Ziekenhuis Groningen

BIJLAGE 2
ARTIKELN

REUMATOIDE ARTRITIS: Pathofysiologie

- ABBINK JJ, KAMP AM, NIEUWENHUIS EJ, et al. Predominant role of neutrophils in the inactivation of alpha 2-macroglobulin in arthritic joints. *Arthritis Rheum* 1991;34(9):1139-1150.
- ABBINK JJ, KAMP AM, NIJHUIS JH, et al. Relative contribution of contact and complement activation to inflammatory reactions in arthritic joints. *Ann Rheum Dis* 1992;51(10):1123-1128.
- ANDERTON SM, ZEE R van der, NOORDZIJ A, et al. Differential mycobacterial 65-kDa heat shock protein T cell epitope recognition after adjuvant arthritis-inducing or protective immunization protocols. *J Immunol* 1994;152(7):3656-3664.
- ANDERTON SM, ZEE R van der, PRAKKEN B, et al. Activation of T cells recognizing self 60-kDa heat shock protein can protect against experimental arthritis. *J Exp Med* 1995;181(3):943-952.
- BAARS PA, MAURICE MM, REP M, et al. Heterogeneity of the circulating human CD4+ T cell population. Further evidence that the CD4+CD45RA-CD27- T cell subset contains specialized primed T cells. *J Immunol* 1995;154:17-25.
- BAKKER NP, BESOUW N van, GROENESTEN R, et al. The anti-arthritis and immunosuppressive effects of cyclosporin A on collagen-induced arthritis in the rhesus monkey. *Clin Exp Immunol* 1993;93(3):318-322.
- BAKKER NP, ERCK MG van, BOTMAN CA, et al. Collagen-induced arthritis in an outbred group of rhesus monkeys comprising responder and nonresponder animals. Relationship between the course of arthritis and collagen-specific immunity. *Arthritis Rheum* 1991;34(5):616-624.
- BAKKER NP, ERCK MG van, HART LA, et al. Acquired resistance to type II collagen-induced arthritis in rhesus monkeys is reflected by a T cell low-responsiveness to the antigen. *Clin Exp Immunol* 1991;86(2):219-223.
- BAKKER NP, ERCK MG van, OTTING N, et al. Resistance to collagen-induced arthritis in a nonhuman primate species maps to the major histocompatibility complex class I region. *J Exp Med* 1992;175(4):933-937.
- BAKKER NP, ERCK MG van, ZURCHER C, et al. Experimental immune mediated arthritis in rhesus monkeys. A model for human rheumatoid arthritis? *Rheumatol Int* 1990;10(1):21-29.
- BEKKUM DW van. BMT in experimental autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplantation* 1993;11(3):183-187.
- BEKKUM DW van, BOHRE EP, HOUTEN PF, et al. Regression of adjuvant-induced arthritis in rats following bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(24):10090-10094.
- BERG WB van den. Articular cartilage: cause or victim in arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;101(suppl):31-37.
- BERG WB van den. Impact of NSAID and steroids on cartilage destruction in murine antigen induced arthritis. *J Rheumatol* 1991;27(suppl):122-123.
- BERG WB van den. Influence of joint inflammation on chondrocyte function. *Int J Tissue React* 1988;10(1):17-23.
- BERG WB van den, BEUSEKOM HJ van, PUTTE LB van de, et al. Antigen handling in antigen-induced arthritis in mice: an autoradiographic and immunofluorescence study using whole joint sections. *Am J Pathol* 1982;108(1):9-16.
- BERG WB van den, JOOSTEN LA, HELSEN M, et al. Amelioration of established murine collagen-induced arthritis with anti-IL-1 treatment. *Clin Exp Immunol* 1994;95(2):237-243.
- BERG WB van den, KRUIJSEN MW, PUTTE LB van de. Influence of antigen-induced arthritis on connective tissue cell metabolism. *Agents Actions* 1980;10(6):493-495.
- BERG WB van den, KRUIJSEN MW, PUTTE LB van de, et al. Antigen-induced and zymosan-induced arthritis in mice: studies on in vivo cartilage proteoglycan synthesis and chondrocyte death. *Br J Exp Pathol* 1981;62(3):308-316.
- BERG WB van den, LENS JW, PUTTE LB van de, et al. Antigen induced arthritis: antigen handling and chronicity of joint inflammation. *Agents Actions* 1982;11(suppl):233-241.
- BERG WB van den, LENT PL van, PUTTE LB van de, et al. Electrical charge of hyaline articular cartilage: its role in the retention of anionic and cationic proteins. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;39(2):187-197.
- BERG WB van den, LOO FA van de, LENT PL van, et al. Mechanisms of cartilage destruction in joint inflammation. *Agents Actions* 1993;39(suppl):49-60.
- BERG WB van den, LOO FA van de, OTTERNESS I, et al. In vivo evidence for a key role of IL-1 in cartilage destruction in experimental arthritis. *Agents Actions* 1991;32(suppl):159-163.
- BERG WB van den, LOO FA van de, ZWARTS WA, et al. Effects of murine recombinant interleukin 1 on intact homologous articular cartilage: a quantitative and autoradiographic study. *Ann Rheum Dis* 1988;47(10):855-863.
- BERG WB van den, PUTTE LB van de. Electrical charge of the antigen determines its localization in the mouse knee joint. Deep penetration of cationic BSA in hyaline articular cartilage. *Am J Pathol* 1985;121(2):224-234.
- BERG WB van den, PUTTE LB van de, ZWARTS WA, et al. Electrical charge of the antigen determines intraarticular antigen handling and chronicity of arthritis in mice. *J Clin Invest* 1984;74(5):1850-1859.
- BERG WB van den, SCHALKWIJK J, JOOSTEN LA, et al. Experimental allergic arthritis in mice: effects of local enzyme therapy with native and cationic derivatives. *Agents Actions* 1988;17(3-4):350-351.
- BERNELOT MOENS HJ, AMENT HJ, VROOM TM, et al. Perivascular infiltration in normal skin of patients with rheumatoid arthritis: association with rheumatoid factors and HLA-DR antigens. *Ann Rheum Dis* 1988;47(10):838-842.
- BEUNINGEN HM van, ARNTZ OJ, BERG WB van den. Insulin-like growth factor stimulation of articular chondrocyte proteoglycan synthesis. Availability and responses at different ages. *Br J Rheumatol* 1993;32(12):1037-1043.
- BEUNINGEN HM van, BERG WB van den, SCHALKWIJK J, et al. Age- and sex-related differences in antigen-induced arthritis in C57BL/10 mice. *Arthritis Rheum* 1989;32(6):789-794.
- BEUNINGEN HM van, BERG WB van den, SCHALKWIJK J, et al. Age-related changes in joint damage caused by antigen-induced arthritis in mice. *Agents Actions* 1988;23(1-2):74-76.
- BEUNINGEN HM van, KRAAN PM van der, ARNTZ OJ, et al. Does TGF-beta protect articular cartilage in vivo? *Agents Actions* 1993;39(suppl):127-131.
- BEUNINGEN HM van, KRAAN PM van der, ARNTZ OJ, et al. In vivo protection against interleukin-1-induced articular cartilage damage by transforming growth factor-beta 1: age-related differences. *Ann Rheum Dis* 1994;53(6):593-600.
- BEUNINGEN HM van, KRAAN PM van der, ARNTZ OJ, et al. Protection from interleukin 1 induced destruction of articular cartilage by transforming growth factor beta: studies in anatomically intact cartilage in vitro and in vivo. *Ann Rheum Dis* 1993;52(3):185-191.
- BEUNINGEN HM van, KRAAN PM van der, ARNTZ OJ, et al. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab Invest* 1994;71(2):279-290.
- BEUSEKOM HJ van, BROEK WJ van den, PUTTE LB van de, et al. 99mTc-pertechnetate uptake measurement in the rabbit knee-joint. *J Rheumatol* 1981;8(1):31-39.
- BEUSEKOM HJ van, PUTTE LB van de, BERG WB van den, et al. Antigen-induced arthritis: inflammation and antigen handling. *Scand J Rheumatol* 1981;40(suppl):37-41.
- BEUSEKOM HJ van, PUTTE LB van de, BERG WB van den, et al. Antigen-induced arthritis: inflammation and antigen handling after two different doses of intra-articularly injected antigen. *Immunology* 1982;45(2):193-198.
- BEUSEKOM HJ van, PUTTE LB van de, BERG WB van den, et al. Antigen handling in antigen-induced joint inflammation: kinetics of a second intra-articularly injected dose of antigen in an already established antigen-induced joint inflammation. *Immunology* 1981;44(1):153-161.
- BEUSEKOM HJ van, PUTTE LB van de, BULIS WC, et al. 99mTc-pertechnetate uptake measurement in the rabbit knee-joint. II. Kinetics of 99mTcO₄ in normal and arthritic rabbit knee-joints. *Scand J Rheumatol* 1983;12(1):59-63.
- BIEMOND P, SWAAK AJ, EUK HG van, et al. Intraarticular ferritin-bound iron in rheumatoid arthritis. A factor that increases oxygen free radical-induced tissue destruction. *Arthritis Rheum* 1986;29(10):1187-1193.
- BIEMOND P, SWAAK AJ, EUK HG van, et al. Superoxide dependent iron release from ferritin in inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med* 1988;4(3):185-198.
- BIEMOND P, SWAAK AJ, KOSTER JF. [Pathologie caused by oxygen] Pathologie door zuurstof. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128(47):2230-2233.
- BIEMOND P, SWAAK AJ, KOSTER JF. Protective factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1984;27(7):760-765.
- BIEMOND P, SWAAK AJ, PENDERS JM, et al. Superoxide production by polymorphonuclear leukocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: in vivo inhibition by the antirheumatic drug piroxicam due to interference with the activation of the NADPH-oxidase. *Ann Rheum Dis* 1988;45(3):249-255.
- BULISMA JW. Bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1988;7(1):16-23.
- BULISMA JW, DERKSEN RW, HUBER BRUNING O, et al. Does AIDS 'cure' rheumatoid arthritis? [letter]. *Ann Rheum Dis* 1988;47(4):350-351.
- BULISMA JW, PLATER ZYBERK C, MUMFORD P, et al. Lack of natural antibodies in rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 1990;10(3):107-112.
- BONTA IL, ADOLFS MJ, PARNHAM MJ. Distinction between responsiveness of macrophages to cyclic-AMP elevation by prostaglandin E2 and prostacyclin. *Scand J Rheumatol* 1981;40(suppl):58-61.
- BONTA IL, PARNHAM MJ. Prostaglandins and chronic inflammation. *BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY* 1978;27(12):1611-23.
- BONTA IL, PARNHAM MJ, VIJET L van. Combination of theophylline and prostaglandin E1 as inhibitors of the adjuvant-induced arthritis syndrome of rats. *Ann Rheum Dis* 1978;37(3):212-7.
- BOOG CJ, WAGENAR JP, HOLTEN C van, et al. Differential T-cell recognition of cathepsin D-released mycobacterial Hsp65 fragments by arthritic versus healthy Lewis rats. *Transplant Proc* 1993;25(5):2840-2841.
- BREEDVELD FC, BARSELAAR MT van den, LEIGH PC, et al. Phagocytosis and intracellular killing by polymorphonuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1985;28(4):395-404.
- BREEDVELD FC, DYNESIUS TRENTAM R, SOUSA M de, et al. Collagen arthritis in the rat is initiated by CD4+ T cells and can be amplified by iron. *Cell Immunol* 1989;121(1):1-12.
- BREEDVELD FC, HEURKENS AH, LAFFEBER GJ, et al. Immune complexes in sera from patients with rheumatoid vasculitis induce polymorphonuclear cell-mediated injury to endothelial cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;48(2):202-213.
- BREEDVELD FC, LAFFEBER GJ, BARSELAAR MT van den, et al. Phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear cells from synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29(2):166-173.
- BREEDVELD FC, LAFFEBER GJ, SIEGERT CE, et al. Elastase and collagenase activities in synovial fluid of patients with arthritis. *J Rheumatol* 1987;14(5):1008-1012.
- BREEDVELD FC, LAFFEBER GJ, VRIES E de, et al. C3 receptors on granulocytes from patients with rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984;57(3):557-563.
- BREEDVELD FC, LAFFEBER GJ, VRIES E de, et al. Immune complexes and the pathogenesis of neutropenia in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986;45(8):696-702.
- BREEDVELD FC, LAFFEBER GJ, VRIES E de, et al. Fc receptors on granulocytes from patients with rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984;55(3):677-683.
- BREEDVELD FC, OTTEN HG, DAHA MR. Rheumatoid factor production in the joint. *Scand J Rheumatol* 1995;101(suppl):183-185.
- BREEDVELD FC, STRUYK L, ELSEN PJ van den. T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology in Europe* 1995;24(suppl 2):163-164.
- BREEDVELD FC, VRIES RR de. Anti-CD4 antibodies in rheumatoid arthritis [editorial; comment]. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(4):325-326.

- BRINK HR van den, BLANKENSTEIN MA, KOPPESCHAAR HP, et al. Influence of disease activity on steroid hormone levels in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(6):649-652.
- BRINKMAN BM, GIPHART MJ, VERHOEF A, et al. Tumor necrosis factor alpha-308 gene variants in relation to major histocompatibility complex alleles and Felty's syndrome. *Hum Immunol* 1994;41(4):259-266.
- BRINKMAN BM, KAUZEL EL, HUIZINGA TW, et al. Detection of a C-insertion polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha (TNFA) gene. *Hum Genet* 1995;96(4):483.
- BROEKHUYSE RM, PUTTE LB van de, PINCKERS AJ, et al. Cell-mediated immune reactivity to ocular antigens in rheumatoid arthritis. *Acta Ophthalmol* 1982;60(5):815-820.
- BROEK MF van den, BERG WB van den, ARNTZ CJ, et al. Reaction of bacterium-primed murine T cells to cartilage components: a clue for the pathogenesis of arthritis? *Clin Exp Immunol* 1988;72(1):9-14.
- BROEK MF van den, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Monoclonal anti-Ia antibodies suppress the flare up reaction of antigen induced arthritis in mice. *Clin Exp Immunol* 1986;66(2):320-330.
- BROEK MF van den, BERG WB van den, PUTTE LB van de. The role of mast cells in antigen induced arthritis in mice. *J Rheumatol* 1988;15(4):544-551.
- BROEK MF van den, BERG WB van den, PUTTE LB van de. The role of MHC class II antigens in the flare up reaction of antigen-induced arthritis in mice. *Agents Actions* 1986;19(5-6):328-330.
- BROEK MF van den, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Streptococcal cell wall-induced arthritis and flare-up reaction in mice induced by homologous or heterologous cell walls. *Am J Pathol* 1988;133(1):139-149.
- BROEK MF van den, BRUGGEN MC van, KOOPMAN JP, et al. Gut flora induces and maintains resistance against streptococcal cell wall-induced arthritis in F344 rats. *Clin Exp Immunol* 1992;88(2):313-317.
- BROEK MF van den, BRUGGEN MC van, PUTTE LB van de, et al. T cell responses to streptococcal antigens in rats: relation to susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis. *Cell Immunol* 1988;116(1):216-229.
- BROEK MF van den, BRUGGEN MC van, STIMPSON SA, et al. Flare-up reaction of streptococcal cell wall induced arthritis in Lewis and F344 rats: the role of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1990;79(2):297-306.
- BROEK MF van den, HEER E de, BRUGGEN MC van, et al. Immunomodulation of streptococcal cell wall-induced arthritis. Identification of inflammatory cells and regulatory T cell subsets by mercuric chloride and in vivo CD8 depletion. *Eur J Immunol* 1992;22(12):3091-3095.
- BROEK MF van den, HOGERVORST EJ, BRUGGEN MC van, et al. Protection against streptococcal cell wall-induced arthritis by pretreatment with the 65-kD mycobacterial heat shock protein. *J Exp Med* 1989;170(2):449-466.
- BROEK MF van den, LANGERIJT LG van de, BRUGGEN MC van, et al. Treatment of rats with monoclonal anti-CD4 induces long-term resistance to streptococcal cell wall-induced arthritis. *Eur J Immunol* 1992;22(1):57-61.
- BROEK MF van den, PUTTE LB van de, BERG WB van den. Crohn's disease associated with arthritis: a possible role for cross-reactivity between gut bacteria and cartilage in the pathogenesis of arthritis (letter). *Arthritis Rheum* 1988;31(8):1077-1079.
- BROEREN CP, LUCASSEN MA, ZEE R van der, et al. Anti-T-cell receptor peptide specific T-cells and adjuvant arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1995;756:227-228.
- BROEREN CP, WAUBEN MH, LUCASSEN MA, et al. Activated rat T cells synthesize and express functional major histocompatibility class II antigens. *Immunology* 1995;84(2):193-201.
- BROMMER EJ, DOOJEUWAARD G, DIJKMANS BA, et al. Plasminogen activators in synovial fluid and plasma from patients with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(8):965-968.
- BRUGGEN MC van, BROEK MF van den, BERG WB van den. Streptococcal cell wall-induced arthritis and adjuvant arthritis in F344—Lewis and in Lewis—F344 bone marrow chimeras. *Cell Immunol* 1991;136(2):278-290.
- CIVIL A, VERWEIJ CL. Regulation of IL2 gene transcription via the T-cell accessory molecule CD28. *Research in Immunology* 1995;146:158-164.
- CLERCK LS de, STRUYF NJ, BRIDTS CH, et al. IgE-containing immune complexes in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9(2):176-181.
- CLERCK LS de, STRUYF NJ, BRIDTS CH, et al. Humoral immunity and composition of immune complexes in patients with rheumatoid arthritis, with special reference to IgE-containing immune complexes. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(5):485-492.
- COREMANS IE, BOGERS WM, STAD RK, et al. Role of liver endothelial and Kupffer cells in clearance of human C1q in rats. *Eur J Immunol* 1993;23(8):1942-1947.
- COREMANS IE, DAHA MR, VOORT EA van der, et al. Antibodies against C1q in anti-glomerular basement membrane nephritis. *Clin Exp Immunol* 1992;87(2):256-260.
- COREMANS IE, DAHA MR, VOORT EA van der, et al. Subclass distribution of IgA and IgG antibodies against C1q in patients with rheumatic diseases. *Scand J Immunol* 1995;41(4):391-397.
- COREMANS IE, HAGEN EC, DAHA MR, et al. Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992;35(12):1466-1475.
- COREMANS IE, HAGEN EC, VOORT EA van der, et al. Autoantibodies to neutrophil cytoplasmic enzymes in Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(3):255-262.
- COREMANS IE, HAGEN EC, WOUDE FJ van der, et al. Anti-lactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis with vasculitis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:367-362.
- DAHA MR, WESTEDT ML, BOS B, et al. Diminished uptake and degradation of soluble aggregates of IgG by monocytes of patients with rheumatoid arthritis and vasculitis. *J Rheumatol* 1987;14(4):680-685.
- DERIKX HHF, BRUN KF, JONGENEEL CV, et al. Familial differences in endotoxin-induced TNF release in whole blood and peripheral blood mononuclear cells in vitro; relationship to TNF gene polymorphism. *J Endotoxin Res* 1995;2:19-25.
- DIJKMANS BA, VRIES E de, VREEDE TM de. Synergistic and additive effects of disease modifying anti-rheumatic drugs combined with chloroquine on the mitogen-driven stimulation of mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(5):455-459.
- DIJKMANS BA, VRIES E de, VREEDE TM de, et al. Effects of anti-rheumatic drugs on in vitro mitogenic stimulation of peripheral blood mononuclear cells. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 2):253-258.
- DIJKMANS BA, VRIES E de, VREEDE TM de, et al. Effects of drugs on in vitro mitogenic stimulation of peripheral mononuclear cells. *Agents Actions* 1988;23(1-2):82-83.
- DINTHER JANSSEN AC van, KRAAL G, SOESBERGEN RM van, et al. Immunohistological and functional analysis of adhesion molecule expression in the rheumatoid synovial lining layer. Implications for synovial lining cell destruction. *J Rheumatol* 1994;21(11):1998-2004.
- DOEKES G, SCHOUTEN J, CATS A, et al. Reduction of the complement activation capacity of soluble IgG aggregates and immune complexes by IgM-rheumatoid factor. *Immunology* 1985;55(3):555-564.
- DOEKES G, SEGGELEN VAN ZIJP AC van, ES LA van, et al. Binding and activation of human precursor C1 by soluble aggregates of human and rabbit IgG. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;78(3):256-259.
- DOEKES G, WESTEDT ML, ROOY DIJK HH de, et al. Spontaneous immunoglobulin synthesis by peripheral mononuclear cells in active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1986;6(6):263-268.
- DUKE OL, HOBBS S, PANAYI GS, et al. A combined immunohistochemical and histochemical analysis of lymphocyte and macrophage subpopulations in the rheumatoid nodule. *Clin Exp Immunol* 1984;56:239-46.
- EDEN W van. Heat-shock proteins as immunogenic bacterial antigens with the potential to induce and regulate autoimmune arthritis. *Immunol Rev* 1991;121:5-28.
- EDEN W van. [Mycobacteria and the cause of rheumatoid arthritis] Mycobacterien en de oorzaak van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(3):99-101.
- EDEN W van. T cell regulation in autoimmune arthritis: possibilities for immunological intervention. *Immunol Res* 1990;9(3):157-163.
- EDEN W van, ANDERTON SM, ZEE R van der, et al. Specific immunity as a critical factor in the control of autoimmune arthritis: the example of hsp60 as an ancillary and protective autoantigen. *Scand J Rheumatol* 1995;101(suppl):141-145.
- EDEN W van, HOGERVORST EJ, HENSEN EJ, et al. A cartilage-mimicking T-cell epitope on a 65K mycobacterial heat-shock protein: adjuvant arthritis as a model for human rheumatoid arthritis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989;145:27-43.
- EDEN W van, HOGERVORST EJ, WAUBEN MH, et al. Heat-shock proteins as antigens in autoimmunity. *Biochem Soc Trans* 1991;19(1):171-175.
- EDEN W van, HOGERVORST EJ, ZEE R van der, et al. The mycobacterial 65 kD heat-shock protein and autoimmune arthritis. *Rheumatol Int* 1989;9(3-5):187-191.
- EDEN W van, HOLOSHTITZ J, COHEN I. Antigenic mimicry between mycobacteria and cartilage proteoglycans: the model of adjuvant arthritis. *Concepts Immunopathol* 1987;4:144-170.
- EDEN W van, HOLOSHTITZ J, NEVO Z, et al. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to Mycobacterium tuberculosis and to cartilage proteoglycans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(15):5117-5120.
- EDEN W van, THOLE JE, ZEE R van der, et al. Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. *Nature* 1988;331(6152):171-173.
- EDEN W van, VRIES RR de. The immunopathogenesis and immunogenetics of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989;28(suppl 1):51-53; discussion 69-71.
- ELLIOTT GR, SWAAK A, BONTA IL. The adenylate cyclase of rheumatoid synovial fluid macrophages is more sensitive for di-5E, 19,14-di dehydro-carbo-prostacyclin, a stable prostacyclin analogue, than for prostaglandin E2. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1988;33(2):105-10.
- ELSEN JH van den, BROEK MF van den, KLASSEN IS, et al. Stimulation of antigen-specific murine T cell clones in vitro with antigen-pulsed adherent cells fixed to a carrier. *J Immunol Methods* 1988;112(1):15-22.
- FAABER P, BERSSELAAR LA van den, PUTTE LB van de, et al. Immune complex formation between IgM rheumatoid factor and IgG generated by hyaluronic acid. *Arthritis Rheum* 1989;32(12):1521-1527.
- FEELDERS RA, VREUGDENHIL G, DIJK JP van, et al. Decreased affinity and number of transferrin receptors on erythroblasts in the anemia of rheumatoid arthritis. *Am J Hematol* 1993;43(3):200-204.
- FEELDERS RA, VREUGDENHIL G, JONG G de, et al. Transferrin microheterogeneity in rheumatoid arthritis. Relation with disease activity and anemia of chronic disease. *Rheumatol Int* 1992;12(5):195-199.
- FELTKAMP TE. Immunologische aspecten van reumatoïde artritis. (Immunological aspects of rheumatoid arthritis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124(41):1748-1751.
- GRAEFF MEEDER ER de, VOORHORST M, EDEN W van, et al. Antibodies to the mycobacterial 65-kD heat-shock protein are reactive with synovial tissue of adjuvant arthritic rats and patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Am J Pathol* 1990;137(5):1013-1017.
- GRANDIA AA, VISSER H de, EMBDEN JD van, et al. Natural antibodies to 65 kD mycobacterial heat shock protein in rats do not correlate with susceptibility for Mycobacterium tuberculosis induced adjuvant arthritis. *Immunobiology* 1991;182(2):127-134.
- HACK CE, LIM HG, AALBERSE RC. Immunisation of guinea-pigs with circulating immune complexes from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43(5):749-754.
- HART BA t, BAKKER NP, JONKER M, et al. Resistance to collagen-induced arthritis in rats and rhesus monkeys after immunization with attenuated type II collagen. *Eur J Immunol* 1993;23(7):1588-1594.
- HART BA t, KRAAKMAN E, JONKER M. An ear swelling reaction for in vivo monitoring of inflammatory T cell activity in collagen-arthritis rats. *J Immunol Methods* 1994;176(2):179-184.
- HAZENBERG MP, KLASSEN IS, KOOL J, et al. Are intestinal bacteria involved in the etiology of rheumatoid arthritis? Review article. *APMIS* 1992;100(1):1-9.
- HEURKENS AH, BREEDVELD FC, KEUR CV, et al. Degradation of aggregates of activated C3 (C3b) by monocytes of patients with rheumatoid arthritis is related to vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1990;80(2):177-180.
- HEURKENS AH, HIEMSTRA PS, LAFFEBER GJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1989;78(1):7-12.
- HEURKENS AH, WESTEDT ML, BREEDVELD FC, et al. Uptake and degradation of soluble aggregates of IgG by monocytes of patients with rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Ann Rheum Dis* 1991;50(5):284-289.
- HOET RM, BOERBOOMS AM, ARENDS M, et al. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin. *Ann Rheum Dis* 1991;50(9):611-618.

- HOET RM, VOORSMIT RA, VENROOIJ WJ van. The perinuclear factor, a rheumatoid arthritis-specific autoantigen, is not present in keratohyalin granules of cultured buccal mucosa cells. *Clin Exp Immunol* 1991;84(1):59-65.
- HOGERVORST EJ, AGTERBERG M, WAGENAAR JP, et al. Efficient recognition by rat T cell clones of an epitope of mycobacterial hsp 65 inserted in *Escherichia coli* outer membrane protein PhoE. *Eur J Immunol* 1990;20(12):2763-2768.
- HOGERVORST EJ, BOOG CJ, WAGENAAR JP, et al. T cell reactivity to an epitope of the mycobacterial 65-kDa heat-shock protein (hsp 65) corresponds with arthritis susceptibility in rats and is regulated by hsp 65-specific cellular responses. *Eur J Immunol* 1991;21(5):1289-1296.
- HOGERVORST EJ, SCHOOLS L, WAGENAAR JP, et al. Modulation of experimental autoimmunity: treatment of adjuvant arthritis by immunization with a recombinant vaccinia virus. *Infect Immun* 1991;59(6):2029-2035.
- HOGERVORST EJ, WAGENAAR JP, BOOG CJ, et al. Adjuvant arthritis and immunity to the mycobacterial 65 kDa heat shock protein. *Int Immunol* 1992;4(7):719-727.
- HOGEWEG JA, KRUYFF I de, HEIJNEN CJ, et al. [The effect of the nervous system on joint inflammations] De invloed van het zenuwstelsel op gewrichtsontstekingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(1):11-14.
- HOLSHITZ J, KLAJMAN A, DRUCKER I, et al. T lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented reactivity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. *Lancet* 1986;2(8502):305-309.
- HOMMINGA GN, BUMA P, KOOT HW, et al. Chondrocyte behavior in fibrin glue in vitro. *Acta Orthop Scand* 1993;64(4):441-445.
- HOUTMAN PM, STENGER AA, BRUYN GA. [Rheumatoid arthritis and anemia; various aspects concerning prevalence, pathogenesis, diagnosis and therapy (letter)] Reumatoïde artritis en anemie; enkele aspecten betreffende prevalentie, pathogenese, diagnostiek en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(25):1217-1218.
- HUBER BRUNING O, WILBRINK B, VERNOOIJ JE, et al. Differential responses of old human cartilage explants to synovial- and mononuclear-cell factors. *Rheumatol Int* 1987;7(5):223-229.
- JACOBS MJ, HOEK AE van den, LENT PL van, et al. Role of IL-2 and IL-4 in exacerbations of murine antigen-induced arthritis. *Immunology* 1994;83(3):390-396.
- JACOBS MJ, HOEK AE van den, PUTTE LB van de, et al. Aberrant tolerance induction with cationic antigens. *Scand J Immunol* 1993;37(1):97-103.
- JACOBS MJ, HOEK AE van den, PUTTE LB van de, et al. Anergy of antigen-specific T lymphocytes is a potent mechanism of intravenously induced tolerance. *Immunology* 1994;82(2):294-300.
- JACOBS MJ, HOEK AE van den, PUTTE LB van de, et al. Induction of tolerance by T-cell vaccination is possible beyond the area of autoimmunity: down-regulation of immunity directed to foreign protein antigens. *Immunology* 1993;80(4):511-517.
- JACOBS MJ, HOEK AE van den, PUTTE LB van de, et al. Suppression of hen egg lysozyme-induced arthritis by intravenous antigen administration: no role in this for antigen-driven bystander suppression. *Clin Exp Immunol* 1994;96(1):36-42.
- JONGEN LAVRENCIC M, PEETERS HR, BACKX B, et al. R-erythropoietin counteracts the inhibition of in vitro erythropoiesis by tumour necrosis factor alpha in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14(3):109-113.
- JONGEN LAVRENCIC M, PEETERS HR, VREUGDENHIL G, et al. Interaction of inflammatory cytokines and erythropoietin in iron metabolism and erythropoiesis in anaemia of chronic disease. *Clin Rheumatol* 1995;14(5):519-525.
- JONKER M, BAIKOR K, SLIERENDREGT B, et al. Autoimmunity in non-human primates: the role of major histocompatibility complex and T cells, and implications for therapy. *Hum Immunol* 1991;32(1):31-40.
- JOOSTEN I, WAUBEN MH, HOLEWIJN MC, et al. MHC class II (RT1.B) binding capacity of autoimmune disease-related T-cell determinants and their sequence analogues in the Lewis rat. *Transplant Proc* 1993;25(5):2842-2843.
- JOOSTEN I, WAUBEN MH, HOLEWIJN MC, et al. Direct binding of autoimmune disease related T cell epitopes to purified Lewis rat MHC class II molecules. *Int Immunol* 1994;6(5):751-759.
- JOOSTEN LA, HELSEN MM, BERG WB van den. Accelerated onset of collagen-induced arthritis by remote inflammation. *Clin Exp Immunol* 1994;97(2):204-211.
- JOOSTEN LA, HELSEN MM, BERG WB van den. Inflammation-mediated chondrocyte unresponsiveness to insulin-like growth factor-1 is not caused by H₂O₂. *Agents Actions* 1990;29(1-2):100-102.
- JOOSTEN LA, HELSEN MM, BERG WB van den. Protective effect of rimexolone on cartilage damage in arthritic mice: a comparative study with triamcinolone hexacetonide. *Agents Actions* 1990;31(1-2):135-142.
- JOOSTEN LA, HELSEN MM, BERG WB van den. Transient chondrocyte nonresponsiveness to insulin-like growth factor-1 upon H₂O₂ exposure is not related to IGF receptor damage. *J Rheumatol* 1991;18(4):585-590.
- JOOSTEN LA, SCHALKWIJK J, BERG WB van den, et al. Chondrocyte unresponsiveness to insulin-like growth factor-1. A novel pathogenetic mechanisms for cartilage destruction in experimental arthritis. *Agents Actions* 1989;28(1-2):193-195.
- KLASSEN IS, DONSELAAR IG, LADESTEIN RM, et al. Joint inflammations and flare-up reactions in mice induced by a helper T cell clone. *Agents Actions* 1988;19(5-6):331-334.
- KLASSEN IS, KOOL J, MELIEF MJ, et al. Arthritis by autoreactive T cell lines obtained from rats after injection of intestinal bacterial cell wall fragments. *Cell Immunol* 1992;139(2):455-467.
- KLASSEN IS, LADESTEIN RM, BERG WB van den, et al. Flare up of joint inflammations induced by cloned helper T cells. Retention of the helper T cells. *Agents Actions* 1988;23(1-2):59-73.
- KLASSEN IS, LADESTEIN RM, BERG WB van den, et al. Requirements for flare reactions of joint inflammation induced in mice by cloned MT4+, Ly4-2 T cells. *Arthritis Rheum* 1989;32(3):330-337.
- KLASSEN IS, LADESTEIN RM, DONSELAAR IG, et al. Joint inflammation in mice induced by a MT4+ Ly4-2 T cell clone. Characteristics and the induction of flare-up reactions. *J Immunol* 1987;139(10):3275-3280.
- KLASSEN IS, MELIEF MJ, SWAAK AJ, et al. Responses of synovial fluid and peripheral blood mononuclear cells to bacterial antigens and autologous antigen presenting cells. *Ann Rheum Dis* 1993;52(2):127-132.
- KLEINVELD HA, HACK CE, SWAAK AJ, et al. Covalent cross-links in oxygen free radical altered human immunoglobulin G. *Scand J Rheumatol* 1988;75(suppl):157-163.
- KLEINVELD HA, SWAAK AJ, HACK CE, et al. Interactions between oxygen free radicals and proteins. Implications for rheumatoid arthritis. An overview. *Scand J Rheumatol* 1989;18(6):341-352.
- KLOPPENBURG M, VERWEIJ CL, MILTENBURG AM, et al. The influence of tetracyclines on T cell activation. *Clin Exp Immunol* 1995;102:635-641.
- KNAAN-SHANZER S, HOUBEN P, KINWEL-BOHRE EP, et al. Remission induction of adjuvant arthritis in rats by total body irradiation and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1991;8(5):333-338.
- KOOL J, GERRITS BOEYE MY, SEVERIJNEN AJ, et al. Immunohistology of joint inflammation induced in rats by cell wall fragments of *Eubacterium aerofaciens*. *Scand J Immunol* 1992;36(3):497-506.
- KOOL J, RUSELER VAN EMBDEN JG, LIESHOUT LM van, et al. Induction of arthritis in rats by soluble peptidoglycan-polysaccharide complexes produced by human intestinal flora. *Arthritis Rheum* 1991;34(12):1611-1616.
- KOOL J, SEVERIJNEN AJ, GERRITS BOEYE MY, et al. Arthritogenicity of *Eubacterium* species in the adjuvant arthritis model [letter]. *J Rheumatol* 1992;19(6):1000-1001.
- KOOL J, SEVERIJNEN AJ, KLASSEN IS, et al. Influence of decontamination on induction of arthritis in Lewis rats by cell wall fragments of *Eubacterium aerofaciens*. Arthropathic properties of indigenous anaerobic bacteria. *Ann Rheum Dis* 1992;51(4):510-515.
- KOOLWIJK P, MILTENBURG AM, ERCK MG van, et al. Activated gelatinase-B (MMP-9) and urokinase-type plasminogen activator in synovial fluids of patients with arthritis. Correlation with clinical and experimental variables of inflammation. *J Rheumatol* 1995;22(3):385-393.
- KOOT VC, STRAATEN M van, HEKKENS WT, et al. Elevated level of IgA gliadin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(6):823-826.
- KORST JK van der. [A needle in a haystack: the role of diet factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis] Een naald in de hooiberg: de rol van voedingsfactoren in de pathogenese van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130(32):1428-1430.
- KOSTER JF, BIEMOND P, SWAAK AJ. Intracellular and extracellular sulphhydryl levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(1):44-46.
- KOSTER JF, SWAAK AJ. Erythrocyte antioxidant enzymes in patients with RA [letter; comment] [see comments]. *J Rheumatol* 1989;16(11):1514-1515.
- KRAAN PM van der, VITTEERS EL, BERG WB van den. Inhibition of proteoglycan synthesis by transforming growth factor beta in anatomically intact articular cartilage of murine patellae. *Ann Rheum Dis* 1992;51(5):643-647.
- KRAAN PM van der, VITTEERS EL, POSTMA NS, et al. Maintenance of the synthesis of large proteoglycans in anatomically intact murine articular cartilage by steroids and insulin-like growth factor I. *Ann Rheum Dis* 1993;52(10):734-741.
- KRAAN PM van der, VITTEERS EL, VRIES BJ de, et al. High susceptibility of human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis to changes in inorganic sulfate availability. *J Orthop Res* 1990;8(4):565-571.
- KRAAN PM van der, VITTEERS EL, VRIES BJ de, et al. The effect of chronic paracetamol administration to rats on the glycosaminoglycan content of patellar cartilage. *Agents Actions* 1990;29(3-4):218-223.
- KRAAN PM van der, VITTEERS EL, VRIES BJ de, et al. Synthesis of aberrant glycosaminoglycans during cartilage culture in 'sulfate free' medium. *J Biochem Biophys Methods* 1988;15(5):273-277.
- KRAAN PM van der, VRIES BJ de, BERG WB van den, et al. Effects of drug-mediated serum sulfate depletion on glycosaminoglycan synthesis. *Agents Actions* 1988;23(1-2):55-57.
- KRAAN PM van der, VRIES BJ de, KUIPERS P de, et al. The effect of low sulfate concentrations on the glycosaminoglycan synthesis in anatomically intact articular cartilage of the mouse. *J Orthop Res* 1989;7(5):645-653.
- KRAAN PM van der, VRIES BJ de, VITTEERS EL, et al. Inhibition of glycosaminoglycan synthesis in anatomically intact rat patellar cartilage by paracetamol-induced serum sulfate depletion. *Biochem Pharmacol* 1988;37(19):3683-3690.
- KRIEKEN JH van, BREEDVELD FC, VELDE J te. The spleen in Felty's syndrome: a histological, morphometrical, and immunohistochemical study. *Eur J Haematol* 1988;40(1):58-64.
- KRUIJSEN MW, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Influence of the severity and duration of murine antigen-induced arthritis on cartilage proteoglycan synthesis and chondrocyte death. *Arthritis Rheum* 1985;28(7):813-819.
- KRUIJSEN MW, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Sequential alterations of periarthritic structures in antigen-induced arthritis in mice. Histological observations on fibrous capsule, ligaments, bone and muscles, using whole joint sections. *Br J Exp Pathol* 1983;64(3):298-305.
- KRUIJSEN MW, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Detection and quantification of experimental joint inflammation in mice by measurement of 99mTc-pertechnetate uptake. *Agents Actions* 1981;11(6-7):840-842.
- KRUIJSEN MW, PUTTE LB van de, BERG WB van den. Chondrocyte impairment: another mechanism of cartilage destruction in chronic arthritis. *Agents Actions* 1984;14(suppl):143-151.
- KUIS W, HEIJNEN CJ. Rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis: the role of the neuro-endocrine system. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(suppl 10):S29-S34.
- KUMMER JA, TAK PP, BRINKMAN BM, et al. Expression of granzymes A and B in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;73(1):88-95.
- LAAR JM van, MILTENBURG AM, BREEDVELD FC, et al. Towards T cell vaccination in rheumatoid arthritis. *Chem Immunol* 1994;58:206-235.
- LAAR JM van, MILTENBURG AM, KUIPERS P de, et al. Cellular interactions between synovial T-cell clones from a patient with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1993;37(6):851-855.
- LAAR JM van, MILTENBURG AM, VERDONK MJ, et al. T cell vaccination in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;30(suppl 2):28-29.

- LAAR JM van, MILTENBURG AM, VERDONK MJ, et al. Lack of T cell oligoclonality in enzyme-digested synovial tissue and in synovial fluid in most patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1991;83(3):352-358.
- LAAR JM van, MILTENBURG AM, VERDONK MJ, et al. T-cell receptor beta-chain gene rearrangements of T-cell populations expanded from multiple sites of synovial tissue obtained from a patient with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1992;35(2):187-194.
- LAAR JM van, MILTENBURG AM, VERDONK MJ, et al. Activated synovial T cell clones from a patient with rheumatoid arthritis induce proliferation of autologous peripheral blood-derived T cells. *Cell Immunol* 1993;146(1):71-79.
- LAFFEBER GJ, PUTTE LB van de, MEIJER CJ. Lymphocyte isolation from chronically inflamed synovial membranes. *J Immunol Meth* 1978;19(4):361-367.
- LANDEWÉ RBM, MILTENBURG AM, VERDONK MJA, et al. Chloroquine inhibits T cell proliferation by interfering with IL-2 production and responsiveness. *Clin Exp Immunol* 1995;102:144-151.
- LANGERIJT AG van de, HUITINGA I, JOOSTEN LA, et al. Role of beta 2 integrins in the recruitment of phagocytic cells in joint inflammation in the rat. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;73(1):129-131.
- LANGERIJT AG van de, KINGSTON AE, LENT PL van, et al. Cross-reactivity to proteoglycans in bacterial arthritis: lack of evidence for in vivo role in induction of disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;71(3):273-280.
- LANGERIJT AG van de, LENT PL van, HERMUS AR, et al. Regulation of resistance against adjuvant arthritis in the Fisher rat. *Clin Exp Immunol* 1993;94(1):150-155.
- LANGERIJT AG van de, LENT PL van, HERMUS AR, et al. Susceptibility to adjuvant arthritis: relative importance of adrenal activity and bacterial flora. *Clin Exp Immunol* 1994;97(1):33-38.
- LANGERIJT AG van de, VOLSEN SG, HICKS CA, et al. Cell migration studies in the adoptive transfer of adjuvant arthritis in the Lewis rat. *Immunology* 1994;81(3):414-419.
- LEEUWEN MA van, WESTRA J, LIMBURG PC, et al. Interleukin-6 in relation to other proinflammatory cytokines, chemotactic activity and neutrophil activation in rheumatoid synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1995;54(1):33-38.
- LENS JW, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Flare-up of antigen-induced arthritis in mice after challenge with intravenous antigen: studies on the characteristics of and mechanisms involved in the reaction. *Clin Exp Immunol* 1984;55(2):287-294.
- LENS JW, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Quantitation of arthritis by 99mTc-uptake measurements in the mouse knee-joint: correlation with histological joint inflammation scores. *Agents Actions* 1984;14(5-6):723-728.
- LENS JW, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Flare-up of antigen-induced arthritis in mice after challenge with intravenous antigen: effects of pre-treatment with cobra venom factor and anti-lymphocyte serum. *Clin Exp Immunol* 1984;57(3):520-528.
- LENS JW, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Flare-up of antigen-induced arthritis in mice after challenge with oral antigen. *Clin Exp Immunol* 1984;58(2):364-371.
- LENS JW, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Extravasation of proteins in the joint tissue: differential behaviour of native BSA and cationic mBSA. *Agents Actions* 1985;16(1-2):15-16.
- LENS JW, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Flare of antigen-induced arthritis in mice after intravenous challenge. Kinetics of antigen in the circulation and localization of antigen in the arthritic and noninflamed joint. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):665-674.
- LENT PL van, BERG WB van den, BROEK MF van den, et al. The role of antigen electric charge in the development of chronic arthritis. *Agents Actions* 1986;19(5-6):326-327.
- LENT PL van, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Electrical charge of a protein determines penetration and localization in hyaline articular cartilage. Quantitative and autoradiographic studies on cartilage of different species, including man. *Rheumatol Int* 1988;8(4):145-152.
- LENT PL van, BERG WB van den, SCHALKWJJK J, et al. Allergic arthritis induced by cationic antigens: relationship of chronicity with antigen retention and T-cell reactivity. *Immunology* 1987;62(2):265-272.
- LENT PL van, BERG WB van den, SCHALKWJJK J, et al. The impact of protein size and charge on its retention in articular cartilage. *J Rheumatol* 1987;14(4):798-805.
- LENT PL van, BERSSELAAR L van den, GRUITERS GJ, et al. Allergic arthritis induced by cationic proteins. *Agents Actions* 1990;29(1-2):98-99.
- LENT PL van, BERSSELAAR L van den, GRUITERS GJ, et al. Fate of antigen after intravenous and intraarticular injection into mice. Role of molecular weight and charge. *J Rheumatol* 1989;16(10):1295-1303.
- LENT PL van, BERSSELAAR L van den, HOEK AE van den, et al. Reversible depletion of synovial lining cells after intra-articular treatment with liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphonate. *Rheumatol Int* 1993;13(1):21-30.
- LENT PL van, BERSSELAAR L van den, HOEK AE van den, et al. Cationic immune complex arthritis in mice—a new model. Synergistic effect of complement and interleukin-1. *Am J Pathol* 1992;140(6):1451-1461.
- LENT PL van, BERSSELAAR L van den, PUTTE LB van de, et al. Immobilization aggravates cartilage damage during antigen-induced arthritis in mice. Attachment of polymorphonuclear leukocytes to articular cartilage. *Am J Pathol* 1990;136(6):1407-1416.
- LENT PL van, DEKKER C, MOSTERD J, et al. Allergic arthritis induced by cationic proteins: role of molecular weight. *Immunology* 1989;67(4):447-452.
- LENT PL van, HOEK AE van den, BERSSELAAR L van den, et al. Role of synovial macrophages in experimental arthritis. *Res Immunol* 1992;143(2):229-234.
- LENT PL van, HOEK AE van den, BERSSELAAR L van den, et al. Early cartilage degradation in cationic immune complex arthritis in mice: relative role of interleukin 1, the polymorphonuclear cell (PMN) and PMN elastase. *J Rheumatol* 1994;21(2):321-329.
- LENT PL van, HOEK AE van den, BERSSELAAR L van den, et al. Role of phagocytic synovial lining cells in experimental arthritis. *Agents Actions* 1993;38(Spec No):C92-C94.
- LENT PL van, HOEK AE van den, BERSSELAAR L van den, et al. In vivo role of phagocytic synovial lining cells in onset of experimental arthritis. *Am J Pathol* 1993;143(4):1226-1237.
- LENT PL van, HOLTHUYSEN AE, BERSSELAAR L van den, et al. Role of macrophage-like synovial lining cells in localization and expression of experimental arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;101(suppl):83-89.
- LENT PL van, JOOSTEN LA, BERSSELAAR L van den, et al. Role of PMN in early cartilage destruction. *Agents Actions* 1991;32(1-2):94-95.
- LENT PL van, LOO AA van de, BERSSELAAR L van den, et al. Short-term immobilization restores and prevents inhibition of chondrocyte synthesis caused by IL-1. *Agents Actions* 1989;26(1-2):191-192.
- LENT PL van, LOO FA van de, BERSSELAAR L van den, et al. Chondrocyte nonresponsiveness of arthritic articular cartilage caused by short term immobilization. *J Rheumatol* 1991;18(5):709-715.
- LENT PL van, WILMS FH, BERG WB van den. Interaction of polymorphonuclear leucocytes with patellar cartilage of immobilized arthritic joints: a scanning electron microscopic study. *Ann Rheum Dis* 1989;48(10):832-837.
- LOBATTO S, BREEDVELD FC, CAMPS JA, et al. Mononuclear phagocyte system Fc-receptor function in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1987;67(3):461-466.
- LOBATTO S, DAHA MR, WESTEDT ML, et al. Diminished clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989;18(2):89-96.
- LOENEN HJ van, DIJKMANS BA, VRIES E de. Concentration dependency of cyclosporin and chloroquine as inhibitors of cell proliferation and immunoglobulin production upon mitogen stimulation of mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(1):59-61.
- LOENEN HJ van, DIJKMANS BA, VRIES E de. Effects of cyclosporin and chloroquine on the mitogen-driven cell proliferation and Ig production of human mononuclear cells. *Agents Actions* 1990;29(1-2):103-104.
- LOO AA van de, ARNTZ OJ, BAKKER AC, et al. Role of interleukin 1 in antigen-induced exacerbations of murine arthritis. *Am J Pathol* 1995;146(1):239-249.
- LOO AA van de, ARNTZ OJ, BERG WB van den. Flare-up of experimental arthritis in mice with murine recombinant IL-1. *Clin Exp Immunol* 1992;87(2):196-202.
- LOO AA van de, ARNTZ OJ, OTTERNESS IG, et al. Proteoglycan loss and subsequent replenishment in articular cartilage after a mild arthritic insult by IL-1 in mice: impaired proteoglycan turnover in the recovery phase. *Agents Actions* 1994;41(3-4):200-208.
- LOO AA van de, BERG WB van den. Effects of murine recombinant interleukin 1 on synovial joints in mice: measurement of patellar cartilage metabolism and joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 1990;49(4):238-245.
- LOO FA van de, ARNTZ OJ, OTTERNESS IG, et al. Modulation of cartilage destruction in murine arthritis with anti-IL-1 antibodies. *Agents Actions* 1993;39(Spec No):C211-C214.
- LOO FA van de, ARNTZ OJ, OTTERNESS IG, et al. Protection against cartilage proteoglycan synthesis inhibition by antiinterleukin 1 antibodies in experimental arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(3):348-356.
- LOO FA van de, JOOSTEN LA, LENT PL van, et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):164-172.
- LYDYARD PM, EDEN W van. Heat shock proteins: immunity and immunopathology. *Immunol Today* 1990;11(7):228-229.
- MARKUSSE HM, LAFFEBER GJ, BREEDVELD FC. Bisphosphonates in collagen arthritis. *Rheumatol Int* 1990;9(6):281-283.
- MAURICE M, CIVIL A, BREEDVELD FC, et al. CD28-B7 interactions in T cell activation and tolerance induction. *Rheumatology in Europe* 1995;24(suppl 2):37-40.
- MAURICE MM, RES PC, LEOW A, et al. Joint-derived T cells in rheumatoid arthritis proliferate to antigens present in autologous synovial fluid. *Scand J Rheumatol* 1995;101(suppl):169-177.
- MEIJER CJ, GROSSEN J, LAFFEBER GJ, et al. Autoantibodies against Tnu and B lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1982;47(2):368-380.
- MEIJER CJ, GRAFF-REITSMA CB de, LAFFEBER GJ, et al. In situ localization of lymphocyte subsets in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis with monoclonal antibodies. *J Rheumatol* 1982;9(3):359-365.
- MEIJER CJ, LAFFEBER GJ, CROSSEN J, et al. T lymphocyte subpopulations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982;9(1):18-24.
- MEIJER CJ, PUTTE LB van de, LAFFEBER GJ, et al. Membrane and transformation characteristics of lymphocytes isolated from the synovial membrane and paired peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1980;39(1):75-81.
- MILTENBURG AM, ADERKA D, LAAR JM van, et al. Levels of soluble receptors for tumor necrosis factor type I and type II in paired synovial fluids of arthritis patients. *Rheumatol Int* 1993;13(3):117-119.
- MILTENBURG AM, LAAR JM van, DAHA MR, et al. Dominant T-cell receptor beta-chain gene rearrangements indicate clonal expansion in the rheumatoid joint. *Scand J Immunol* 1990;31(1):121-126.
- MILTENBURG AM, LAAR JM van, KUIJPER P de, et al. Cytolytic activity in T cell clones derived from human synovial rheumatoid membrane: inhibition by synovial fluid. *Clin Exp Immunol* 1990;82(3):499-503.
- MILTENBURG AM, LAAR JM van, KUIJPER R de, et al. Interleukin-6 activity in paired samples of synovial fluid. Correlation of synovial fluid interleukin-6 levels with clinical and laboratory parameters of inflammation. *Br J Rheumatol* 1991;30(3):186-189.
- MILTENBURG AM, LACRAZ S, WELGUS HG, et al. Immobilized anti-CD3 antibody activates T cell clones to induce the production of interstitial collagenase, but not tissue inhibitor of metalloproteinases, in monocytic THP-1 cells and dermal fibroblasts. *J Immunol* 1995;154:2655-2667.
- MOSHAGE HJ, ROELOFS HM, PELT JF van, et al. The effect of interleukin-1, interleukin-6 and its interrelationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155(1):112-117.
- MULDER AH, HORST G, LEEUWEN MA van, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. Characterization and clinical correlations. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1054-1060.

- MUUS P, BONTA IL, OUDSTEN SA den. Plasma levels of malondialdehyde, a product of cyclo-oxygenase-dependent and independent lipid peroxidation in rheumatoid arthritis: a correlation with disease activity. *Prostaglandins and Medicine* 1979;2(1):83-5.
- NIETFIELD JJ, WILBRINK B, HELLE M, et al. Interleukin-1-induced interleukin-6 is required for the inhibition of proteoglycan synthesis by interleukin-1 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1990;33(11):1695-1701.
- NIJEWENHUIZEN G, VREUGDENHIL G, EIJK HG van, et al. [Rheumatoid arthritis and anemia; various aspects concerning prevalence, pathogenesis, diagnosis and therapy] *Reumatoïde artritis en anemie; enkele aspecten betreffende prevalentie, pathogenese, diagnostiek en therapie*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(18):864-868.
- NOORT JM van, ANDERTON SM, WAGENAAR JP, et al. Differential rat T cell recognition of cathepsin D-released fragments of mycobacterial 65 kDa heat-shock protein after immunization with either the recombinant protein or whole mycobacteria. *Int Immunol* 1994;6(4):603-609.
- NUVER ZWART I, SCHALKWUJK J, JOOSTEN LA, et al. Effects of synovial fluid and synovial fluid cells on chondrocyte metabolism in short term tissue culture. *J Rheumatol* 1988;15(2):210-216.
- OSCH GJ van, BLANKEVOORT L, KRAAN PM van der, et al. Laxity characteristics of normal and pathological murine knee joints in vitro. *J Orthop Res* 1995;13(5):783-791.
- OTTEN HG, DAHA MR, DOLHAIN RJ, et al. Rheumatoid factor production by mononuclear cells derived from different sites of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1993;94(2):236-240.
- OTTEN HG, DAHA MR, LAAR JM van, et al. Subclass distribution and size of human IgA rheumatoid factor at mucosal and nonmucosal sites. *Arthritis Rheum* 1991;34(7):831-839.
- OTTEN HG, DAHA MR, MAARL MG van der, et al. IgA rheumatoid factor in mucosal fluids and serum of patients with rheumatoid arthritis: immunological aspects and clinical significance. *Clin Exp Immunol* 1992;90(2):256-259.
- OTTEN HG, DAHA MR, ROOIJ HH de, et al. Quantitative detection of class-specific rheumatoid factors using mouse monoclonal antibodies and the biotin/streptavidin enhancement system. *Br J Rheumatol* 1989;28(4):310-316.
- OTTEN HG, DAHA MR, ROOIJ HH de, et al. Reactivity and self-association in vivo of a human monoclonal IgG rheumatoid factor. *Scand J Immunol* 1992;36(1):63-70.
- OTTENHOFF TH, TORRES P, LAS AGUAS JT de, et al. Evidence for an HLA-DR4-associated immune-response gene for *Mycobacterium tuberculosis*. A clue to the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Lancet* 1986;2(8502):310-313.
- PARNHAM MJ, BONTA IL. Prostaglandins and granuloma formation in vivo. *Agents Actions* 1979;53-65.
- PARNHAM MJ, BONTA IL, ADOLFS MJ. Cyclic AMP and prostaglandin E in perisates of rat hind paws during the development of adjuvant arthritis. *Ann Rheum Dis* 1978;37(3):218-224.
- PARNHAM MJ, LEYCK S, KUHL P, et al. Ebselen: a new approach to the inhibition of peroxide-dependent inflammation. *Int J Tissue React* 1987;9(1):45-50.
- PARNHAM MJ, SHOSHAN S, SCHOENMAKER H, et al. Macrophage regulation of collagen deposition in granuloma tissue in vivo and the effect of prostaglandin E2. *Scand J Rheumatol* 1981;40(suppl):72-4.
- PUTTE LB van de, BEUSEKOM HJ van. Proliferative lesion of arthritis: a target for therapy? *Agents Actions* 1979;5(suppl):169-178.
- PUTTE LB van de, LENS JW, BERG WB van den, et al. Exacerbation of antigen-induced arthritis after challenge with intravenous antigen. *Immunology* 1983;49(1):161-167.
- RAGHOEBAR M, BERG WB van den, GINNEKEN CA van. Alteration of chloroquine accumulation in human polymorphonuclear leucocytes under inflammatory conditions. *Int J Tissue React* 1987;9(3):255-261.
- RAGHOEBAR M, PEETERS PA, BERG WB van den, et al. Mechanisms of cell association of chloroquine to leucocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;238(1):302-306.
- RAMOS RUIZ R, LARRAGA V, LOPEZ BOTE JP, et al. Inhibition of T-cell proliferation by rat synovialocytes. *J Autoimmun* 1993;6(5):557-569.
- RASKER JJ, KUIPERS FC. Are rheumatoid nodules caused by vasculitis? A study of 13 early cases. *Ann Rheum Dis* 1983;42(4):384-388.
- RES PC, ORSINI DL, LAAR JM van, et al. Diversity in antigen recognition by *Mycobacterium tuberculosis*-reactive T cell clones from the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients. *Eur J Immunol* 1991;21(5):1297-1302.
- RES PC, SCHAAR CG, BREEDVELD FC, et al. Synovial fluid T cell reactivity against 65 kD heat shock protein of mycobacteria in early chronic arthritis. *Lancet* 1988;2(8609):478-480.
- RES PC, STRUIJK L, LEOW A, et al. Inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis contain T cells that display in vitro proliferation to antigens present in autologous synovial fluid. Functional analysis on the basis of synovial-fluid-reactive T-cell clones and lines. *Hum Immunol* 1994;40(4):291-298.
- RES PC, TELGT D, LAAR JM van, et al. High antigen reactivity in mononuclear cells from sites of chronic inflammation. *Lancet* 1990;336(8728):1406-1408.
- RES PC, THOLE JE, VRIES RR de. Heat shock proteins in immunopathology. *Curr Opin Immunol* 1991;3(6):824-828.
- RIESEN D van, DAHA MR, SMEETS TJ, et al. The influence of synovial fibroblasts on the phagocytosis of *Staphylococcus* by polymorphonuclear cells. *Rheumatol Int* 1992;12(1):1-5.
- ROON JA van, ROY JL van, DUTTS A, et al. Proinflammatory cytokine production and cartilage damage due to rheumatoid synovial T helper-1 activation is inhibited by interleukin-4. *Ann Rheum Dis* 1995;54(10):836-840.
- SCHALKWUJK J, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. An experimental model for hydrogen peroxide induced tissue damage: effect on cartilage and other articular tissues. *Int J Tissue React* 1987;9(1):39-43.
- SCHALKWUJK J, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. An experimental model for hydrogen peroxide-induced tissue damage. Effects of a single inflammatory mediator on (peri)articular tissues. *Arthritis Rheum* 1986;29(4):532-538.
- SCHALKWUJK J, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Hydrogen peroxide suppresses the proteoglycan synthesis of intact articular cartilage. *J Rheumatol* 1985;12(2):205-210.
- SCHALKWUJK J, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Cationization of catalase, peroxidase, and superoxide dismutase. Effect of improved intraarticular retention on experimental arthritis in mice. *J Clin Invest* 1985;76(1):198-205.
- SCHALKWUJK J, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Effects of experimental joint inflammation on bone marrow and periarthritic bone. A study of two types of arthritis, using variable degrees of inflammation. *Br J Exp Pathol* 1985;66(4):435-444.
- SCHALKWUJK J, JOOSTEN LA, BERG WB van den, et al. Antigen induced arthritis in beige (Chediak-Higashi) mice. *Ann Rheum Dis* 1990;49(8):607-610.
- SCHALKWUJK J, JOOSTEN LA, BERG WB van den, et al. Chondrocyte nonresponsiveness to insulin-like growth factor 1 in experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32(7):894-900.
- SCHALKWUJK J, JOOSTEN LA, BERG WB van den, et al. Degradation of cartilage proteoglycans by elastase is dependent on charge-mediated interactions. *Rheumatol Int* 1988;8(1):27-33.
- SCHALKWUJK J, JOOSTEN LA, BERG WB van den, et al. Elastase secreted by activated polymorphonuclear leukocytes causes chondrocyte damage and matrix degradation in intact articular cartilage. *Agents Actions* 1988;23(1-2):59-69.
- SCHALKWUJK J, JOOSTEN LA, BERG WB van den, et al. Insulin-like growth factor stimulation of chondrocyte proteoglycan synthesis by human synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1989;32(1):66-71.
- SEVERIJNEN AJ, HAZENBERG MP, MERWE JP van de. Induction of chronic arthritis in rats by cell wall fragments of anaerobic coccoid rods isolated from the faecal flora of patients with Crohn's disease. *Digestion* 1988;39(2):118-125.
- SEVERIJNEN AJ, KLEEF R van, GRANDIA AA, et al. Histology of joint inflammation induced in rats by cell wall fragments of the anaerobic intestinal bacterium *Eubacterium aerofaciens*. *Rheumatol Int* 1991;11(4-5):203-208.
- SEVERIJNEN AJ, KLEEF R van, HAZENBERG MP, et al. Cell wall fragments from major residents of the human intestinal flora induce chronic arthritis in rats. *J Rheumatol* 1989;16(8):1061-1068.
- SEVERIJNEN AJ, KLEEF R van, HAZENBERG MP, et al. Chronic arthritis induced in rats by cell wall fragments of *Eubacterium* species from the human intestinal flora. *Infect Immun* 1990;58(2):523-528.
- SEVERIJNEN AJ, KOOL J, SWAAK AJ, et al. Intestinal flora of patients with rheumatoid arthritis: induction of chronic arthritis in rats by cell wall fragments from isolated *Eubacterium aerofaciens* strains. *Br J Rheumatol* 1990;29(6):433-439.
- SIEGERT CE, DAHA MR, VOORT EA van der, et al. IgG and IgA antibodies to the collagen-like region of C1q in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33(11):1646-1654.
- STADT RJ van de, VOORDE-VISSERS E van de, FELTKAMP-VROOM TM. Metabolic and secretory properties of peripheral and synovial granulocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(1):17-23.
- STANESCU R, LIDER O, EDEN W van, et al. Histopathology of arthritis induced in rats by active immunization to mycobacterial antigens or by systemic transfer of T lymphocyte lines. A light and electron microscopic study of the articular surface using cationized ferritin. *Arthritis Rheum* 1987;30(7):779-792.
- STEVEN MM, WESTEDT ML, DAHA MR, et al. Comparison of immune complexes and complement components in arterial and venous blood of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15(11):74-78.
- STRUYK L, HAWES GE, CHATILA MK, et al. T cell receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(5):577-589.
- STRUYK L, HAWES GE, DOLHAIN RJ, et al. Evidence for selective in vivo expansion of synovial tissue-infiltrating CD4+ CD45RO+ T lymphocytes on the basis of CDR3 diversity. *Int Immunol* 1994;6(8):897-907.
- STRUYK L, HAWES GE, DOLHAIN RJ, et al. Evidence for selective in vivo expansion of synovial tissue-infiltrating CD4+CD45RO+ T-lymphocytes on the basis of CDR3 diversity. *Ann N Y Acad Sci* 1995;756:204-207.
- STRUYK L, HAWES GE, DOLHAIN RJ, et al. Evidence for selective usage of amino acids within CDR3 regions of T cell receptor V genes derived from synovial tissue-infiltrating CD4+CD45RO+ T-lymphocytes. *Scand J Rheumatol* 1995;101(suppl):147-152.
- STRUYK L, KURNICK JT, HAWES GE, et al. T-cell receptor V-gene usage in synovial fluid lymphocytes of patients with chronic arthritis. *Hum Immunol* 1993;37(4):237-251.
- SWAAK AJ, HAN H, ROOYEN A van, et al. Complement (C3) metabolism in rheumatoid arthritis in relation to the disease course. *Rheumatol Int* 1988;8(2):61-65.
- SWAAK AJ, KLEINVELD HA, KLOSTER JF, et al. Possible role of free radical altered IgG in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1989;9(1):1-6.
- SWAAK AJ, KORST JK van der, HOEFNAGEL CA, et al. The clearance of heat-damaged erythrocytes by the reticulo-endothelial system in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1984;4(4):177-182.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, NIJEWENHUIS E, et al. Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and serum of patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 1988;17(6):469-474.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, PLANTEN O, et al. An analysis of the levels of complement components in the synovial fluid in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 1987;6(3):350-357.
- TAK PP, KUMMER JA, HACK CE, et al. Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1994;37(12):1735-1743.
- TAK PP, THURKOW EW, DAHA MR, et al. Expression of adhesion molecules in early rheumatoid synovial tissue. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:236-242.
- THOLE JE, HINDERSSON P, BRUYN J de, et al. Antigenic relatedness of a strongly immunogenic 65 kDa mycobacterial protein antigen with a similarly sized ubiquitous bacterial common antigen. *Microb Pathog* 1988;4(1):71-83.
- VANHAGEN PM, MARKUSSE HM, LAMBERTS SW, et al. Somatostatin receptor imaging. The presence of somatostatin receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(10):1521-1527.
- VERBURGH CA, HART MH, AARDEN LA, et al. Interleukin-8 (IL-8) in synovial fluid of rheumatoid and nonrheumatoid joint effusions. *Clin Rheumatol* 1993;12(4):494-499.
- VERRECK FAW, ELFERINK D, VERMEULEN CJ, et al. DR4/DR5 molecules contain a peptide from the autoantigen calreticulin. *Tissue Antigens* 1995;45:275-275.

- VERSCHURE PJ, JOOSTEN LA, KRAAN PM van der, et al. Responsiveness of articular cartilage from normal and inflamed mouse knee joints to various growth factors. *Ann Rheum Dis* 1994;53(7):455-460.
- VERSCHURE PJ, JOOSTEN LA, LOO FA van de, et al. IL-1 has no direct role in the IGF-1 non-responsive state during experimentally induced arthritis in mouse knee joints. *Ann Rheum Dis* 1995;54(12):976-982.
- VERSCHURE PJ, KRAAN PM van der, VITTERS EL, et al. Stimulation of proteoglycan synthesis by triamcinolone acetonide and insulin-like growth factor 1 in normal and arthritic murine articular cartilage. *J Rheumatol* 1994;21(5):820-826.
- VERSCHURE PJ, MARLE J van, JOOSTEN LA, et al. Chondrocyte IGF-1 receptor expression and responsiveness to IGF-1 stimulation in mouse articular cartilage during various phases of experimentally induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(8):645-653.
- VERSCHURE PJ, MARLE J van, JOOSTEN LA, et al. Localization and quantification of the insulin-like growth factor-1 receptor in mouse articular cartilage by confocal laser scanning microscopy. *J Histochem Cytochem* 1994;42(6):765-773.
- VISCHER TL, EDEN W van. Oral desensitisation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(11):708-710.
- VOSKJYL AE, MARTIN S, MELCHERS L, et al. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 and -3 but not circulating endothelial leucocyte adhesion molecule are increased in patients with rheumatoid vasculitis. *Br J Rheumatol* 1995;34(4):311-315.
- VREUGDENHIL G, COPPENS PJ, LOWENBERG B, et al. No detection of macrophage erythropoietin production in bone marrow from rheumatoid arthritis patients with and without anaemia and controls [letter]. *Clin Rheumatol* 1991;10(4):455-456.
- VREUGDENHIL G, KROOS MJ, ELJK HG van, et al. Impaired iron uptake and transferrin binding by erythroblasts in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29(5):335-339.
- VREUGDENHIL G, UNDEMANS J, ELJK HG van, et al. Elevated serum transcobalamin levels in anaemia of rheumatoid arthritis: correlation with disease activity but not with serum tumour necrosis factor alpha and interleukin 6. *J Intern Med* 1992;231(5):547-550.
- VREUGDENHIL G, LOWENBERG B, ELJK HG van, et al. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Raised serum interleukin-6 (IL-6) levels and effects of IL-6 and anti-IL-6 on in vitro erythropoiesis. *Rheumatol Int* 1990;10(3):127-130.
- VREUGDENHIL G, LOWENBERG B, ELJK HG van, et al. Tumour necrosis factor alpha is associated with disease activity and the degree of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 1992;22(7):488-493.
- VREUGDENHIL G, MANGER B, NIEUWENHUIZEN C, et al. Iron stores and serum transferrin receptor levels during recombinant human erythropoietin treatment of anemia in rheumatoid arthritis. *Ann Hematol* 1992;65(6):265-268.
- VREUGDENHIL G, NIEUWENHUIZEN C, SWAAK AJ. Interactions between erythropoietin and iron metabolism in anaemia of chronic disorders [letter]. *Eur J Haematol* 1992;48(1):56-57.
- VREUGDENHIL G, SWAAK AJ. The role of erythropoietin in the anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9(1):22-27.
- VREUGDENHIL G, WOGNUM AW, ELJK HG van, et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis* 1990;49(2):93-98.
- VRIES BJ de, BERG WB van den. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. II. A light microscopic investigation of antiinflammatory and bone protective effects. *J Rheumatol* 1990;17(3):295-303.
- VRIES BJ de, BERG WB van den. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. I. Investigation of antiinflammatory and chondroprotective effects. *J Rheumatol* 1989;16(suppl):10-18.
- VRIES BJ de, BERG WB van den, VITTERS E, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on cartilage destruction in antigen induced arthritis in mice. *Scand J Rheumatol* 1988;77(suppl):23-28.
- VRIES BJ de, BERG WB van den, VITTERS E, et al. The effect of salicylate on anatomically intact articular cartilage is influenced by sulfate and serum in the culture medium. *J Rheumatol* 1986;13(4):586-593.
- VRIES BJ de, BERG WB van den, VITTERS E, et al. Effects of NSAIDs on the metabolism of sulphated glycosaminoglycans in healthy and (post) arthritic murine articular cartilage. *Drugs* 1988;35(suppl 1):24-32.
- VRIES BJ de, BERG WB van den, VITTERS E, et al. The influence of antirheumatic drugs on basal and accelerated breakdown of articular proteoglycans. *Agents Actions* 1988;23(1-2):52-54.
- VRIES BJ de, BERG WB van den, VITTERS E, et al. Quantitation of glycosaminoglycan metabolism in anatomically intact articular cartilage of the mouse patella: in vitro and in vivo studies with 35S-sulfate, 3H-glucosamine, and 3H-acetate. *Rheumatol Int* 1986;6(6):273-281.
- VRIES BJ de, KRAAN PM van der, BERG WB van den. Decrease of inorganic blood sulfate following treatment with selected antirheumatic drugs: potential consequence for articular cartilage. *Agents Actions* 1990;29(3-4):224-231.
- VRIES BJ de, VITTERS E, BERG WB van den, et al. Determination of small quantities of sulfate (0-12 nmol) in serum, urine, and cartilage of the mouse. *Anal Biochem* 1987;163(2):408-417.
- VRIES E de, BUIJSSEN AC van, WEIJ JP van der, et al. Morphometric analysis of peripheral blood and synovial fluid lymphocytes of patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1983;10(1):12-18.
- VRIES E de, DIJKMANS BA, LOENEN HA van, et al. Antagonism by D-penicillamine of the suppression of PWM-stimulated mononuclear cells by chloroquine. *Agents Actions* 1989;26(1-2):243-245.
- VRIES E de, HASNOOT CJ, WEIJ JP van der, et al. In vitro monocyte-lymphocyte interaction influenced by d-penicillamine. *Clin Exp Immunol* 1982;47(2):474-480.
- VRIES E de, LUGER BURGERS JM, CATS A. Specific localization of IgG isolated from inflamed synovial tissue. *Agents Actions* 1986;19(5-6):339-340.
- VRIES E de, WEIJ JP van der, VEEN CJ van der, et al. In vitro effect of (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonic acid (APD) on the function of mononuclear phagocytes in lymphocyte proliferation. *Immunology* 1982;47(1):157-163.
- VRIES F de, MEIJER CJ, LAFEBER GJ, et al. Lymphocyte subpopulations in rheumatoid arthritis. An immunological, enzyme histochemical and morphological study. *Rheumatol Int* 1984;4(2):91-94.
- VRIES N de, PRINSEN CF, MENSINK EB, et al. A T cell receptor beta chain variable region polymorphism associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(5):327-331.
- VRIES N de, RONNINGEN KS, TILANUS MG, et al. HLA-DR1 and rheumatoid arthritis in Israeli Jews: sequencing reveals that DRB1*0102 is the predominant HLA-DR1 subtype. *Tissue Antigens* 1993;41(1):26-30.
- VRIES RR de. 1991 Mack Forster Award Lecture. HLA and disease: from epidemiology to immunotherapy. *Eur J Clin Invest* 1992;22(1):1-8.
- VRIES RR de, NIJENHUIS LE, KHAN MA, et al. Paradoxical inheritance of HLA-linked susceptibility to rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1985;26(5):286-292.
- WAUBEN MH, BOOG CJ, ZEE R van der, et al. Towards peptide immunotherapy in rheumatoid arthritis: competitor-modulator concept. *J Autoimmun* 1992;5(suppl A):205-208.
- WAUBEN MH, JOOSTEN I, ZEE R van der, et al. Inhibition of experimental autoimmune diseases by MHC-binding competitor peptides: the competitor-modulator concept. *Transplant Proc* 1993;25(5):2844-2845.
- WAUBEN MH, ZEE R van der, JOOSTEN I, et al. A peptide variant of an arthritis-related T cell epitope induces T cells that recognize this epitope as a synthetic peptide but not in its naturally processed form. *J Immunol* 1993;150(12):5722-5730.
- WEINREICH S, CHOPIN M, IVANYI P, et al. Naturally occurring arthritis in experimental animals. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(suppl 9):S9-14.
- WESTEDT ML, DAHA MR, VRIES E de, et al. IgA containing immune complexes in rheumatoid vasculitis and in active rheumatoid disease. *J Rheumatol* 1985;12(3):449-455.
- WESTEDT ML, HERBRINK P, MOLENAAR JL, et al. Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis. *Rheumatol Int* 1985;5(5):209-214.
- WESTEDT ML, MEIJER CJ, VERMEER BJ, et al. Rheumatoid arthritis—the clinical significance of histo- and immunopathological abnormalities in normal skin. *J Rheumatol* 1984;11(4):448-453.
- WESTEDT ML, VERMEER BJ, MEIJER CJ, et al. Immunopathological abnormalities in the normal skin of patients with rheumatoid arthritis in relation to clinical and serological findings: a one year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1987;46(3):213-218.
- WESTGEEST AA, LOON AM van, LOGT JT van der, et al. Antiperinuclear factor, a rheumatoid arthritis specific autoantibody: its relation to Epstein-Barr virus. *J Rheumatol* 1989;16(5):626-630.
- WILBRINK B, HOLEWIJN M, BILSMA JW, et al. Suppression of human cartilage proteoglycan synthesis by rheumatoid synovial fluid mononuclear cells activated with mycobacterial 60-kd heat-shock protein. *Arthritis Rheum* 1993;36(4):514-518.
- WILBRINK B, HOLEWIJN M, BILSMA JW, et al. Antigen-activated T cells inhibit cartilage proteoglycan synthesis independently of T-cell proliferation. *Scand J Immunol* 1992;36(5):733-743.
- WILBRINK B, VERNOOY J, OTTER W van, et al. Influence of rheumatoid synovial fluid and cells on proteoglycans in human cartilage explants. Modulation by piroxicam. *Clin Rheumatol* 1992;11(1):86-91.
- WILSON AG, VRIES N de, PUTTE LB van de, et al. A tumour necrosis factor alpha polymorphism is not associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(7):601-603.
- ZEBEN D van, GIPHART MJ, CHRISTIANSEN FT, et al. Properdin factor B and complement factor C4 allotypes in rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *Hum Immunol* 1992;33(2):148-151.
- ZEE JM van der, HEURIKENS AH, VOORT EA van der, et al. Characterization of anti-endothelial antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(6):589-594.
- ZEE R van der, EDEN W van, MELOEN RH, et al. Efficient mapping and characterization of a T cell epitope by the simultaneous synthesis of multiple peptides. *Eur J Immunol* 1989;19(1):43-47.

REUMATOIDE ARTRITIS: Epidemiologie/methodologie

- BERNELOT MOENS HJ, HIRSHBERG AJ, CLAESSENS AA. Data-source effects on the sensitivities and specificities of clinical features in the diagnosis of rheumatoid arthritis: the relevance of multiple sources of knowledge for a decision-support system. *Med Decis Making* 1992;12(4):250-258.
- BERNELOT MOENS HJ, LAAR MA van de, KORST JK van der. Comparison of the sensitivity and specificity of the 1958 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(2):198-203.
- BILSMA JW, HUISKES CJ, KRAAIAAAT FW, et al. Relation between patients' own health assessment and clinical and laboratory findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(5):550-553.
- BOERBOOMS AM, WESTGEEST AA, REEKERS P, et al. Immunogenetic heterogeneity of seronegative rheumatoid arthritis and the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1990;49(1):15-17.
- BOERS M. International consensus on which measures to use in rheumatoid arthritis clinical trials [editorial]. *Neth J Med* 1993;43(1-2):55-58.
- BOERS M. The validity of radiography as outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22(9):1783-1786.
- BOERS M, FELSON DT. Clinical measures in rheumatoid arthritis: which are most useful in assessing patients? [letter]. *J Rheumatol* 1994;21(9):1773-1774.
- BOERS M, RIEL PL van, FELSON DT, et al. Assessing the activity of rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9(2):305-317.
- BOERS M, TUGWELL P. OMERACT conference questionnaire results. *OMERACT Committee*. *J Rheumatol* 1993;20(3):552-554.
- BOERS M, TUGWELL P. The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1993;20(3):568-574.
- BOERS M, TUGWELL P, FELSON DT, et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1994;41(suppl):86-89.
- BREEDVELD FC, FIBBE WE, HERMANS J, et al. Factors influencing the incidence of infections in Felty's syndrome. *Arch Intern Med* 1987;147(5):915-920.
- BRINK HR van der, HEIDE A van der, JACOBS JW, et al. Evaluation of the Thompson articular index. *J Rheumatol* 1993;20(1):28-32.
- COX DW, HUBER O. Association of severe rheumatoid arthritis with heterozygosity for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Clin Genetics* 1980;17(2):153-160.
- DARMAWAN J, MUIRLEN KD, VALKENBURG HA, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):537-540.

- DINANT HJ, HISSINK MULLER W, BERG-LOONEN EM van den, et al. HLA-DRw4 in Felty's syndrome [letter]. *Arthritis Rheum* 1980;23(11):1336.
- EGGEMEIJER F, OTTEN HG, ROOY HH de, et al. Significance of rheumatoid factor isotypes in seronegative rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1990;10(1):43-46.
- FELSON DT, ANDERSON JJ, BOERS M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-735.
- GEENEN R, JACOBS JW, GODAERT G, et al. Stability of health status measurement in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(12):1162-1166.
- GUILLEMIN F, SUURMEIJER T, KRÖL B, et al. Functional disability in early rheumatoid arthritis: description and risk factors. *J Rheumatol* 1994;21(6):1051-1055.
- HAZES JM. Pregnancy and its effect on the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50(2):71-72.
- HAZES JM, DIJKMANS BA. Do oral contraceptives prevent rheumatoid arthritis? [letter]. *JAMA* 1986;256(2):215-216.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, HOEVERS JM, et al. DR4 prevalence related to the age at disease onset in female patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48(5):406-408.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis* 1990;49(12):980-982.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: further evidence for a protective effect independent of duration of pill use. *Br J Rheumatol* 1989;28(suppl 1):34.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(12):1770-1775.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Reduction of the risk of rheumatoid arthritis among women who take oral contraceptives [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):173-179.
- HAZES JM, HAYTON R, BURT J, et al. Consistency of morning stiffness: an analysis of diary data. *Br J Rheumatol* 1994;33(6):562-565.
- HAZES JM, HAYTON R, SILMAN AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993;20(7):1138-1142.
- HAZES JM, SILMAN AJ. Review of UK data on the rheumatic diseases-2. Rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29(4):310-312.
- HAZES JM, SILMAN AJ, BRAND R, et al. A case-control study of oral contraceptive use in women with rheumatoid arthritis and their unaffected sisters. *Br J Rheumatol* 1989;28(suppl 1):35.
- HAZES JM, SILMAN AJ, BRAND R, et al. Influence of oral contraception on the occurrence of rheumatoid arthritis in female sibs. *Scand J Rheumatol* 1990;19(4):306-310.
- HAZES JM, ZEBEN D van. Oral contraception and its possible protection against rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50(2):72-74.
- HEIDE A van der, JACOBS JW, ALBADA KUIPERS GA van, et al. Self report functional disability scores and the use of devices: two distinct aspects of physical function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):497-502.
- HEIDE A van der, JACOBS JW, BULSMA JW. An evaluation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) in a long-term longitudinal follow-up of disability in rheumatoid arthritis [letter]. *Br J Rheumatol* 1994;33(2):195-196; discussion 196-7.
- HEIDE A van der, JACOBS JW, DINANT HJ, et al. The impact of endpoint measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21(5):287-294.
- HEIDE A van der, JACOBS JW, HAANEN HCM, et al. Is it possible to predict the first year extent of pain and disability for patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1995;22:1468-1470.
- HEIDE A van der, JACOBS JW, SCHENK Y, et al. Endpoint measures in rheumatoid arthritis clinical trials: group summary and individual patient analysis. *J Rheumatol* 1994;21(12):2195-2199.
- HEIDE A van der, REMME CA, HOFMAN DM, et al. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1466-1474.
- HEIJDE DM van der, HOF MA van 't, RIEL PL van, et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):177-181.
- HEIJDE DM van der, HOF MA van 't, RIEL PL van, et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20(3):579-581.
- HEIJDE DM van der, HOF MA van 't, RIEL PL van, et al. Disease activity score [letter]. *Ann Rheum Dis* 1992;51(1):140.
- HEIJDE DM van der, HOF MA van 't, RIEL PL van, et al. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20(3):538-541.
- HEIJDE DM van der, HOF MA van 't, RIEL PL van, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-920.
- HEIJDE DM van der, LEEUWEN MA van, RIEL PL van, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(1):28-34.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, HOF MA van 't, et al. Comment on the article by Felson et al [letter; comment]. *Arthritis Rheum* 1991;34(1):124-125.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, HOF MA van 't, et al. Response criteria for slow acting antirheumatic drugs [letter; comment]. *Ann Rheum Dis* 1990;49(1):956.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, LEEUWEN MA van, et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(9):1285-1289.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, LEEUWEN MA van, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31(8):519-525.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, PUTTE LB van de. Long-term radiographic progression in treated rheumatoid arthritis [letter; comment]. *Br J Rheumatol* 1990;29(5):404.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, PUTTE LB van de. Sensitivity of a Dutch Health Assessment Questionnaire in a trial comparing hydroxychloroquine vs. sulphasalazine. *Scand J Rheumatol* 1990;19(6):407-412.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, RIJSWIJK MH van, et al. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17(4):284-292.
- HIDDING A, SANTEN M van, KLERKE E de, et al. Comparison between self-report measures and clinical observations of functional disability in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21(5):818-823.
- JACOBS JW, HEIDE A van der, RASKER JJ, et al. Measurement of functional ability and health status in the arthritic patient. *Patient Educ Couns* 1993;20(2-3):121-132.
- JACOBS JW, OOSTERVELD FG, DEUXBOUTS N, et al. Opinions of patients with rheumatoid arthritis about their own functional capacity: how valid is it? *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):765-768.
- JONGH BM de, ROMUNDE LK van, VALKENBURG HA, et al. Epidemiological study of HLA and GM in rheumatoid arthritis and related symptoms in an open Dutch population. *Ann Rheum Dis* 1984;43(4):513-519.
- JONGH BM de, WESTEDT ML, VRIES RR de, et al. Genetic heterogeneity of rheumatoid arthritis. *Dis Markers* 1986;4(1-2):29-33.
- KORST JK van der. [Ritchie's scale of arthritis or: rheumatology prematurely as clinimetrics] Artritis op de schaal van Ritchie oftewel: reumatologie als klinimetrie avant la lettre. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(9):422-423.
- LAAR MA van de, BERNELOT MOENS HJ, STADT RJ van der, et al. Assessment of inflammatory joint activity in rheumatoid arthritis and changes in atmospheric conditions. *Clin Rheumatol* 1991;10(4):426-433.
- LANKVELD W van, PAD BOSCH P van 't, PUTTE L van de, et al. [Pain in rheumatoid arthritis measured with the visual analogue scale and the Dutch version of the McGill Pain Questionnaire] Pijn bij reumatoïde artritis gemeten met de visuele analoge schaal en de Nederlandse versie van de 'McGill pain questionnaire'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(24):1166-1170.
- LANSINK M, BOER A de, DIJKMANS BA, et al. The onset of rheumatoid arthritis in relation to pregnancy and childbirth. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(2):171-174.
- LEEUWEN MA van, HEIJDE DM van der, RIJSWIJK MH van, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21(3):425-429.
- LEEUWEN MA van, RIJSWIJK MH van. [Current criteria of the American Rheumatism Association for the classification of rheumatoid arthritis] Nieuwe criteria van de American Rheumatism Association voor de classificatie van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(9):420-422.
- LEEUWEN MA van, RIJSWIJK MH van, HEIJDE DM van der, et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32(suppl 3):9-13.
- LEEUWEN MA van, WESTRA J, RIEL PL van, et al. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24(3):146-153.
- LINDEN S van der, GOLDSMITH CH, WOODCOCK J, et al. Can observational studies replace or complement experiment? *J Rheumatol* 1994;41(suppl):57-61.
- MIEDEMA HS, VALKENBURG HA, LINDEN SJ van der. [Incidence and prevalence of genetically-determined disorders in The Netherlands; a literature study (letter)] Incidentie en prevalentie van genetisch bepaalde aandoeningen in Nederland; een literatuuronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(18):922-923.
- MOOLENBURGH JD, MOORE S, VALKENBURG HA, et al. Rheumatoid arthritis in Lesotho. *Ann Rheum Dis* 1984;43(1):40-43.
- MOOLENBURGH JD, VALKENBURG HA, FOURIE PB. A population study on rheumatoid arthritis in Lesotho, southern Africa. *Ann Rheum Dis* 1986;45(8):691-695.
- PATBERG WR, NIENHUIS RL, VERINGA F. Relation between meteorological factors and pain in rheumatoid arthritis in a marine climate. *J Rheumatol* 1985;12(4):711-715.
- PREVOO ML, HOF MA van 't, KUPER HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-48.
- PREVOO ML, RIEL PL van, HOF MA van 't, et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):589-594.
- RASKER JJ, COSH JA. Cause and age at death in a prospective study of 100 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40(2):115-120.
- RASKER JJ, COSH JA. Course and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989;79(suppl):45-56.
- RASKER JJ, COSH JA. Long-term effects of treating rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1992;8(1):141-160.
- RASKER JJ, COSH JA. The natural history of rheumatoid arthritis: a fifteen year follow-up study. The prognostic significance of features noted in the first year. *Clin Rheumatol* 1984;3(1):11-20.
- RASKER JJ, COSH JA. The natural history of rheumatoid arthritis over 20 years. Clinical symptoms, radiological signs, treatment, mortality and prognostic significance of early features. *Clin Rheumatol* 1987;6(suppl 2):5-11.
- RASKER JJ, PETERS HJ, BOON KL. Influence of weather on stiffness and force in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1986;15(1):27-38.
- REILLY PA, COSH JA, MADDISON PJ, et al. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49(6):363-369.
- RIEL PL van. Provisional guidelines for measuring disease activity in clinical trials on rheumatoid arthritis [editorial]. *Br J Rheumatol* 1992;31(12):793-794.
- RIEL PL van, HEIJDE DM van der, PUTTE LB van de. Disease assessment in rheumatoid arthritis [letter]. *Ann Rheum Dis* 1989;48(11):962.
- RIEL PL van, PUTTE LB van de. DC-ART: what proportion of response constitutes a positive response? *J Rheumatol* 1994;41(suppl):54-55; discussion 56.
- RIJSWIJK MH van, RASKER JJ. [Diminished quality of life and life expectancy in patients with rheumatoid arthritis] Verminderde kwaliteit van leven en levensduur bij patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(8):312-313.
- SAASE J van, VANDENBROUCKE J, VALKENBURG H, et al. Changing pattern of drug use in relation to disease duration of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14(3):476-478.
- SCHAARDENBURG D van. Rheumatoid arthritis in the elderly. Prevalence and optimal management. *Drugs Aging* 1995;7(1):30-37.

- SCHAARDENBURG D van, BREEDVELD FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23(6):367-378.
- SCHAARDENBURG D van, HAZES JM, BOER A de, et al. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20(1):45-52.
- SCHAARDENBURG D van, LAGAAY AM, BREEDVELD FC, et al. Rheumatoid arthritis in a population of persons aged 85 years and over. *Br J Rheumatol* 1993;32(2):104-109.
- SCHAARDENBURG D van, LAGAAY AM, OTTEN HG, et al. The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):546-549.
- SCOTT DL, ADEBAJO AO, EL ADAWAY S, et al. DC-ART: preventing or significantly decreasing the rate of progression of structural joint damage. *J Rheumatol* 1994;41(suppl):36-40.
- SIEGERT CE, VLEEMING LJ, VANDENBROUCKE JP, et al. Measurement of disability in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 1984;3(3):305-309.
- SMOLEN JS, BREEDVELD FC, EBERL G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):38-43.
- SOESBERGEN RM van, LIPS P, ENDE A van den, et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis compared with postmenopausal osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(2):149-155.
- SUURMEIJER TP, DOEGLAS DM, MOUM T, et al. The Groningen Activity Restriction Scale for measuring disability: its utility in international comparisons. *Am J Public Health* 1994;84(8):1270-1273.
- TAAI E, JACOBS JW, SEYDEL ER, et al. Evaluation of the Dutch Arthritis Impact Measurement Scales (DUTCH-AIMS) in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989;28(6):487-491.
- TUGWELL P, BOERS M, BAKER P, et al. Endpoints in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;42(suppl):2-8.
- VALKENBURG HA. Study constraints in African and other epidemiological surveys. *J Rheumatol* 1983;10(suppl):78-81.
- VANDENBROUCKE JP. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis [letter]. *Lancet* 1983;2(8343):228-229.
- VANDENBROUCKE JP. Oral contraceptives and the risk of rheumatoid arthritis: the great transatlantic divide? *Scand J Rheumatol* 1989;79(suppl):31-32.
- VANDENBROUCKE JP. "The pill" and rheumatoid arthritis: benefits for the future? *Biomed Pharmacother* 1984;38(8):379-381.
- VANDENBROUCKE JP. Pregnancy-associated alpha-glycoprotein: the link between "the pill" and rheumatoid arthritis [letter]. *Lancet* 1983;1(8332):1046.
- VANDENBROUCKE JP, HAZES JM, DIJKMANS BA, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: the great transatlantic divide? *Br J Rheumatol* 1989;28(suppl 1):1-3.
- VANDENBROUCKE JP, HAZEVOET HM, CATS A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984;11(2):158-161.
- VANDENBROUCKE JP, KAKS R, VALKENBURG HA, et al. Frequency of infections among rheumatoid arthritis patients, before and after disease onset. *Arthritis Rheum* 1987;30(7):810-813.
- VANDENBROUCKE JP, VALKENBURG HA, BOERSMA JW, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: further evidence for a preventive effect. *Lancet* 1982;2(8303):839-842.
- VANDENBROUCKE JP, WITTEMAN JC, VALKENBURG HA, et al. Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 1986;255(10):1299-1303.
- VLIET VLIELAND TP, BUITENHUIS NA, ZEBEN D van, et al. Sociodemographic factors and the outcome of rheumatoid arthritis in young women. *Ann Rheum Dis* 1994;53(12):803-806.
- WESTEDT ML, BREEDVELD FC, SCHREUDER GM, et al. Immunogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(7):534-538.
- WESTEDT ML, DAHA MR, BALDWIN WM, et al. Serum immune complexes containing IgA appear to predict erosive arthritis in a longitudinal study in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(10):809-815.
- WESTGEEST AA, BOERBOOMS AM, JONGMANS M, et al. Antiperinuclear factor: indicator of more severe disease in seronegative rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14(5):893-897.
- WOLGE S ten, BREEDVELD FC, VRIES RR de, et al. Influence of non-inherited maternal HLA antigens on occurrence of rheumatoid arthritis [see comments]. *Lancet* 1993;341(8839):200-202.
- ZEBEN D van, HAZES JM, BREEDVELD FC, et al. Which clinical variables contribute to the physician's assessment of medium term outcome in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1993;20(1):33-39.
- ZEBEN D van, HAZES JM, VANDENBROUCKE JP, et al. Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis Rheum* 1990;33(10):1462-1465.
- ZEBEN D van, HAZES JM, ZWINDERMAN AH, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum* 1991;34(7):822-830.
- ZEBEN D van, HAZES JM, ZWINDERMAN AH, et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992;51(9):1029-1035.
- ZEBEN D van, HAZES JM, ZWINDERMAN AH, et al. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol* 1993;20(8):1288-1296.
- ZEBEN D van, HAZES JM, ZWINDERMAN AH, et al. The severity of rheumatoid arthritis: a 6-year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J Rheumatol* 1994;21(9):1620-1625.
- ZEBEN D van, ROOK GA, HAZES JM, et al. Early agalactosylation of IgG is associated with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis: results of a follow-up study. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):38-43.

REUMATOIDE ARTRITIS: Manifestaties

- ALBADA KUIPERS GA van, LINTHORST J, PEETERS EA, et al. Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism. *Arthritis Rheum* 1988;31(5):667-671.
- ALTENA R van, BULSMA JW, KREUKNIET J. [Pleuropulmonary disorders in rheumatoid arthritis] Pleuro-pulmonale afdwijken bij reumatoide artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(28):1286-1290.
- BOERS M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20(1):57-68.
- BOERS M, BREEDVELD FC, DIJKMANS BA, et al. Raised plasma renin and prorenin in rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 1990;49(7):517-520.
- BOERS M, CROONEN AM, DIJKMANS BA, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987;46(9):658-663.
- BOERS M, DIJKMANS BA, BREEDVELD FC. Prediction of glomerular filtration rate in patients with rheumatoid arthritis: satisfactory performance of Cockcroft formula [letter]. *J Rheumatol* 1994;21(3):581-582.
- BOERS M, DIJKMANS BA, BREEDVELD FC, et al. Subclinical renal dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):95-101.
- BREEDVELD FC, FIBBE WE, CATS A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol* 1988;27(3):191-197.
- BRINK HR van den, BULSMA JW. [Rheumatoid arthritis and pregnancy; a problem?] Reumatoide artritis en zwangerschap; een probleem? *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(8):313-317.
- DIJKSTRA J, DIJKSTRA PF, KLUNDERT W van der. Rheumatoid arthritis of the shoulder. Description and standard radiographs. *Roto. Fortschritte auf dem gebiete der rontgenstrahlen und der nuklearmedizin* 1985;142(2):179-85.
- DIJKSTRA PF, GUBLER FM, MAAS M. The cystic form of rheumatoid arthritis. *Roto. Fortschritte auf dem gebiete der rontgenstrahlen und der nuklearmedizin* 1988;149(4):383-5.
- EGGEMEIJER F, CAMPS JA, VALKEMA R, et al. Bone mineral density in ambulant, non-steroid treated female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(4):381-385.
- EGGEMEIJER F, PAPADOPOULOS SE, WESTEDT ML, et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Br J Rheumatol* 1993;32(5):387-391.
- FEELDERS RA, VREUGDENHIL G, MANGER B, et al. Serum transferrin receptor levels in anaemia of rheumatoid arthritis and effects of iron chelation treatment [letter]. *Eur J Haematol* 1994;52(1):81-82.
- GUBLER FM, MAAS M, DIJKSTRA PF, et al. Cystic rheumatoid arthritis: description of a nonerosive form. *RADIOLOGY* 1990;177(3):829-34.
- HEIJDE DM van der. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(suppl 2):74-78.
- HEIJDE DM van der, LEEUWEN MA van, RIEL PL van, et al. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995;22(9):1792-1796.
- HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, RASKER JJ, et al. Joint symptoms following tick bite; Lyme arthritis in The Netherlands! Gewrichtsklachten na tekebeet; Lyme-arthritis in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(28):1300-1303.
- JANSEN M, DIJKMANS BA, LAMERS CB. Upper gastrointestinal manifestations in rheumatoid arthritis patients: intrinsic or extrinsic pathogenesis? *Scand J Gastroenterol* 1990;178(suppl):79-84.
- JANSEN M, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. The frequency of extremely low serum pepsinogen, indicative of corpus gastritis with severe atrophy, in rheumatoid arthritis, other chronic rheumatic diseases and non-rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1993;32(5):371-374.
- KORST JK van der. [The recognition of rheumatism] Waaraan je reuma herkent. *Tijdschr Ziektenverp* 1983;36(10):297-300.
- LAAN RF, BULIS WC, VERBEEK AL, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis* 1993;52(1):21-26.
- LAAN RF, RIEL PL van, PUTTE LB van de. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):826-832.
- LAAR MA van de, AALBERS M, BRUINS FG, et al. Food intolerance in rheumatoid arthritis. II. Clinical and histological aspects [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1992;51(3):303-306.
- LAAR MA van de, KORST JK van der. Rheumatoid arthritis, food, and allergy. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21(1):12-23.
- MACFARLANE JD, LINDEN SJ van der. Lesing rheumatoid olecranon bursitis as a cause of forearm swelling. *Ann Rheum Dis* 1981;40(3):309-311.
- MEIJERS KA, CATS A, KREMER HP, et al. Cervical myelopathy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2(3):239-245.
- RASKER JJ, COSH JA. [Rheumatoid arthritis, a fatal disease] Reumatoide artritis, een dodelijke ziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(8):306-312.
- RASKER JJ, JANSEN EN, HAAN J, et al. Normal-pressure hydrocephalus in rheumatic patients. A diagnostic pitfall. *N Engl J Med* 1985;312(19):1239-1241.
- RULSWIJK MH van. [Seronegative arthritis] Seronegatieve artriden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(27):1356-1359.
- TAK DIAMANT Z, HOONING VAN DUYNENBOEDE FJ, EULDERINK F, et al. Intra-articular rheumatoid nodules and triggering of the knee joint. *Ann Rheum Dis* 1992;51(4):533-535.
- THIEL RJ van, BURG S van der, GROOTE AD, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1991;4(7):905-911.
- VREUGDENHIL G, SWAAK AJ. Anaemia in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rheumatol Int* 1990;9(6):243-257.
- WIJLANDS MJ, CORSTENS FH, HEIJDE DM van der, et al. Lymphatic obstruction as a cause of oedema in rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 1988;33(3-4):140-143.
- WITTE TJ de, GEERDINK PJ, LAMERS CB, et al. Hypochlorhydria and hypergastrinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38(1):14-17.

REUMATOIDE ARTRITIS: Diagnostiek

- BARRERA P, BOERBOOMS AM, SAUERWEIN RW, et al. Interference of circulating azathioprine but not methotrexate or sulfasalazine with measurements of interleukin-6 bioactivity. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13(2):155-159.
- BOERBOOMS AM, BROEK WJ van den, RENS TJ van, et al. 99mTc-peritetrastat uptake after total knee replacement in rheumatoid arthritis. *Acta Orthop Scand* 1982;53(1):125-129.
- BOERS M, DIJKMANS BA, BREEDVELD FC, et al. Errors in the prediction of creatinine clearance in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27(3):233-235.
- BOIS MH de, ARNDT JW, TAK PP, et al. 99mTc-labelled polyclonal human immunoglobulin G scintigraphy before and after intra-articular knee injection of triamcinolone hexacetonide in patients with rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun* 1993;14(10):883-887.

- BOIS MH de, ARNDT JW, VELDE EA van der, et al. 99mTc human immunoglobulin scintigraphy—a reliable method to detect joint activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(9):1371-1376.
- BOIS MH de, ARNDT JW, VELDE EA van der, et al. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with 99mTc-labelled human immunoglobulin G compared to late phase scintigraphy with 99mTc-labelled diphosphonate. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):67-73.
- BOIS MHW de, PAUWELS EKJ, BREEDVELD FC. New agents for scintigraphy in rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1339-1346.
- BOIS MHW de, TAK PP, ARNDT JW, et al. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with 99mTc-labelled human immunoglobulin G compared to histological examination. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:155-159.
- BOIS MHW de, WESTEDT ML, ARNDT JW, et al. Technetium-99m labelled polyclonal human IgG scintigraphy before and 26 weeks after initiation of parenteral gold treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1461-1465.
- BOIS MHW de, WESTEDT ML, ARNDT JW, et al. Value of 99mTc-IgG scintigraphy in the prediction of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Rheumatol Int* 1995;15:155-158.
- BREEDVELD FC, ALGRA PR, VIELVOYE CJ, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis and subluxations of the cervical spine. *Arthritis Rheum* 1987;30(6):624-629.
- BREEDVELD FC, KROONENBURGH MJ van, CAMPS JA, et al. Imaging of inflammatory arthritis with technetium-99m-labeled IgG. *J Nucl Med* 1989;30(12):2017-2021.
- BREEDVELD FC, MARKUSSE HM, MACFARLANE JD. Subcutaneous fat biopsy in the diagnosis of amyloidosis secondary to chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(4):407-410.
- CATS A. Diagnostic aspects of joint diseases with special reference to rheumatoid arthritis. *Agents Actions* 1984;14(suppl):121-131.
- DOLHAIN RJ, ANDERSSON U, HAAR NT ter, et al. Detection of intracellular interferon-gamma by light microscopy using an immunoperoxidase technique: correlation with the corresponding mRNA and protein product. *J Leukoc Biol* 1993;54(6):545-551.
- EULDERINK F. The synovial biopsy. *Curr Topics Pathol* 1982;71:25-72.
- FAABER P, BERSSELAAR LA van den, PUTTE L van de, et al. Circulating immune complexes and rheumatoid arthritis: the induction of immune complex formation between rheumatoid factor and IgG by polyethylene glycol. *J Rheumatol* 1989;16(10):1304-1309.
- FAABER P, RIJKE SCHILDER TP, CAPEL PJ, et al. Circulating immune complexes and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12(5):849-853.
- FELTKAMP TE. Expression of rheumatoid factors in fibres or units? *Scand J Rheumatol* 1988;75(suppl):54-57.
- FELTKAMP TEW. Serological aids in rheumatic disease. *J Phys Med Rehab* 1982;14-18.
- FELTKAMP TE, BERTHELOT JM, BOERBOOMS AM, et al. Interlaboratory variability of the antiperinuclear factor (APF) test for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(1):57-59.
- GOLDSCHMIEDING R, BREEDVELD FC, ENGELFRIET CP, et al. Lack of evidence for the presence of neutrophil autoantibodies in the serum of patients with Felty's syndrome. *Br J Haematol* 1988;68(1):37-40.
- GRUBBEN MJ, KERSTENS PJ, WERSMA JM, et al. Pleuro-pulmonary involvement in patients with connective tissue disease. The role of open lung biopsy. *Neth J Med* 1993;43(5-6):269-276.
- GUBLER FM, ALGRA PR, MAAS M, et al. Gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging of bone cysts in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(10):716-8.
- HEURKENS AH, GORTER A, VREEDE TM de, et al. Methods for the detection of anti-endothelial antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Immunol Methods* 1991;141(1):33-39.
- KIEFT GJ, DIJKMANS BA, BLOEM JL, et al. Magnetic resonance imaging of the shoulder in patients with rheumatoid arthritis [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1990;49(1):7-11.
- KLEIN F. Standardization and reliability of rheumatoid factor tests [letter]. *Br J Rheumatol* 1985;24(3):305.
- KLEIN F, BRONSVELD W, NORDE W, et al. A modified latex-fixation test for the detection of rheumatoid factors. *J Clin Pathol* 1979;32(1):90-92.
- KLEIN F, JANSSENS MB. Standardisation of serological tests for rheumatoid factor measurement. *Ann Rheum Dis* 1987;46(9):674-680.
- KLEIN F, JANSSENS MB, ROMUNDE LK van, et al. Comparative study of test kits for measurement of rheumatoid factors by the latex fixation test. *Ann Rheum Dis* 1990;49(10):801-804.
- KLUFT C, COOPER P, JIE AF, et al. Evaluation of euglobulin methods for the study of blood fibrinolytic activity: results for patients with rheumatoid arthritis and in the postoperative period. *Haemostasis* 1985;15(2):144-150.
- LAAN RF, ERNING LJ van, LEMMENS JA, et al. Single- versus dual-energy quantitative computed tomography for spinal densitometry in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Radiol* 1982;55(778):901-904.
- LEEUEWEN MA van, LIMBURG PC. [Serological diagnosis in rheumatoid arthritis] Serologische diagnostiek bij reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(48):2267-2269.
- LEEUEWEN MA van, RUSWIJK MC van. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;3(3):531-552.
- LEEUEWEN MA van, WESTRA J, LIMBURG PC, et al. Quantitation of IgM, IgA and IgG rheumatoid factors by ELISA in rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. *Scand J Rheumatol* 1988;75(suppl):25-31.
- LEEUEWEN MA van, WESTRA J, LIMBURG PC, et al. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1995;54(8):674-677.
- LUBBE PA van der, ARNDT JW, CALAME W, et al. Measurement of synovial inflammation in rheumatoid arthritis with technetium 99m labelled human polyclonal immunoglobulin G. *Eur J Nucl Med* 1991;18(2):119-123.
- MARKUSSE HM, HAZES JM, DIJKMANS BA, et al. Skin test responsiveness to *Mycobacterium tuberculosis*, HLA-DR4, and rheumatoid arthritis [letter]. *Ann Rheum Dis* 1989;48(2):175-176.
- OH BK, MACFARLANE JD, GOE THE HS, et al. Sequential joint scintigraphy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1983;2(1):45-51.
- RASKER JJ, JANSEN ENH, OOSTROM J, et al. Normal Pressure Hydrocephalus in rheumatic patients: a diagnostic pitfall. *Ann Review Hydrocephalus* 1986;4:218-9.
- SONDAG-TSCHROOTS IR, AAI C, SMIT JW, et al. The antiperinuclear factor. 1. The diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38(3):248-251.
- VERSCHEUREN J, GOE THE HS, SCHREUTELKAMP I, et al. Radiological abnormalities of the manubriosternal joint in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1987;16(2):139-142.
- VIERGEVER PP, SWAAK AJ. Urine- and serum beta 2-microglobulin in patients with rheumatoid arthritis: a study of 101 patients without signs of kidney disease. *Clin Rheumatol* 1989;8(3):368-374.
- VREUGDENHIL G, BALTUS CA, EUK HG van, et al. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1990;29(2):105-110.
- WESTGEEST AA, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de. The influence of serum dilution on findings of antiperinuclear factor prevalence in rheumatoid arthritis [letter]. *Arthritis Rheum* 1990;33(5):759-760.
- REUMATOÏDE ARTRITIS: Interventies**
- BARRERA P, BOERBOOMS AM, DEMACKER PN, et al. Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose methotrexate. *Br J Rheumatol* 1994;33(11):1017-1024.
- BARRERA P, BOERBOOMS AM, JANSSEN EM, et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1070-1079.
- BARRERA P, HAAGSMA CJ, BOERBOOMS AM, et al. Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(8):747-755.
- BIEMOND P, HAN H, SWAAK AJ, et al. Diminished superoxide production of synovial fluid neutrophils in patients with rheumatoid arthritis following piroxicam treatment. *Scand J Rheumatol* 1990;19(2):151-156.
- BULSMA JW. Glucocorticosteroids in rheumatoid arthritis. *Rheumatology in Europe* 1995;24(suppl 2):205-208.
- BULSMA JW. [Treatment with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis] Behandeling met methotrexat bij patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(51):2348-2352.
- BULSMA JW, BRINK HR van den. Estrogens and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992;28(3-4):231-234.
- BULSMA JW, EVERDINGEN AA van, JACOBS JW. Corticosteroids in rheumatoid arthritis. How best to use them? *Clin Immunother* 1995;3:271-286.
- BULSMA JW, EVERDINGEN AA van, JACOBS JW. Laagdosageerde corticosteroiden bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1366-1370.
- BULSMA JW, HUBER BRUNING O, THIJSEN JH. Effect of oestrogen treatment on clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(10):777-779.
- BLEICOURT JJ de, BOER JP de, HOFMAN D, et al. Na-onderzoek van lijders aan reumatoïde artritis, behandeld met goud. (Follow-up studies of patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with gold). *Ned Tijdschr Geneesk* 1978;122(47):1841-1843.
- BOERBOOMS AM. Methotrexate and rheumatoid arthritis [editorial]. *Clin Rheumatol* 1985;4(4):387-388.
- BOERBOOMS AM, BUIJS WC, DANEN M, et al. Radio-synovectomy in chronic synovitis of the knee joint in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med* 1985;10(9-10):446-449.
- BOERBOOMS AM, JEURISSEN ME, PUTTE LB van de. Pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis [letter]. *Ann Intern Med* 1988;108(6):905.
- BOERBOOMS AM, JEURISSEN ME, PUTTE LB van de, et al. Methotrexate effectiever dan azathioprine bij actieve ernstige reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(13):658-62.
- BOERBOOMS AM, JEURISSEN ME, WESTGEEST AA, et al. Methotrexate in refractory rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1988;7(2):249-256.
- BOERS M. Low-dose prednisone in rheumatoid arthritis patients: placebo treatment? [letter; comment]. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):501-502.
- BOERS M, BENSEN WG, LUDWIG D, et al. Cyclosporine nephrotoxicity in rheumatoid arthritis: no effect of short term misoprostol treatment. *J Rheumatol* 1992;19(4):534-537.
- BOERS M, DIJKMANS BA, BREEDVELD FC, et al. No effect of misoprostol on renal function of rheumatoid patients treated with diclofenac. *Br J Rheumatol* 1991;30(1):56-59.
- BOERS M, GUYATT GH, OXMAN AD. Combined effect size: comment on the metaanalysis of second-line drugs in rheumatoid arthritis [letter; comment]. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1342-1343.
- BOERS M, RAMSDEN M. Long acting drug combinations in rheumatoid arthritis: a formal overview. *J Rheumatol* 1991;18(3):318-324.
- BONTA IL, PARHAM MJ, VINCENT JE, et al. Anti-rheumatic drugs: present deadlock and new vistas. *PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY* 1980;17:185-273.
- BORNE BE van den, LANDEWE RB, GOE THE HS, et al. Relative bioavailability of a new oral form of cyclosporin A in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(2):172-175.
- BREEDVELD FC. New perspectives on treating rheumatoid arthritis [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1995;333(3):183-184.
- BREEDVELD FC, BRAND A, AKEN WG van. High dose intravenous gamma globulin for Felty's syndrome. *J Rheumatol* 1985;12(4):700-702.
- BREEDVELD FC, DIJKMANS BA, MATTIE H. Minocycline treatment for rheumatoid arthritis: an open dose finding study. *J Rheumatol* 1990;17(1):43-46.
- BREEDVELD FC, LUBBE PA van der. Monoclonal antibody therapy of inflammatory rheumatic diseases. *Br Med Bull* 1995;51:493-502.
- BREEDVELD FC, STRUYK L, LAAR JM van, et al. Therapeutic regulation of T cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 1995;144:5-16.
- BREEDVELD FC, VRIES RR de. Possibilities for the immunotherapy of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990;9(2):171-175.
- BRINK HR van den, BULSMA JW. Can oestrogens be used as adjuvant therapy in female patients with rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1988;28(suppl 1):24-27.

- BRINK HR van den, EVERDINGEN AA van, WIJK MJ van, et al. Adjuvant oestrogen therapy does not improve disease activity in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(12):862-865.
- BRINK HR van den, LEMS WF, EVERDINGEN AA van, et al. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(4):302-305.
- BRINK HR van den, WIJK MJ van, BULSMA JW. Influence of steroid hormones on proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31(10):863-867.
- BRINK HR van den, WIJK MJ van, GEERTZEN RG, et al. Influence of corticosteroid pulse therapy on the serum levels of soluble interleukin 2 receptor, interleukin 6 and interleukin 8 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21(3):430-434.
- CATS A. Levamisol en reumatoïde artritis. (Levamisole and rheumatoid arthritis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124(14):508-511.
- DIJKMANS BAC. Folate supplementation and methotrexate. *Br J Rheumatol* 1995;34:1172-1174.
- DIJKMANS BA, CATS A. [Drugs in the treatment of rheumatoid arthritis] Geneesmiddelen bij de behandeling van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(3):96-101.
- DIJKMANS BAC, LANDEWE RBM, GOEI THE HS, et al. Indications and use of cyclosporin A in rheumatic diseases. *Rheumatology in Europe* 1995;24:72-74.
- DIJKMANS BA, RIJTHOVEN AW van, GOEI THE HS, et al. Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22(1):30-36.
- DOLHAIN PJ, KUIPER P de, VERWEIJ CL, et al. Tenidap, but not nonsteroidal anti-inflammatory drugs, inhibits T-cell proliferation and cytokine induction. *Scand J Immunol* 1995;42(6):686-693.
- EGGELMEIJER F, PAPADOPOULOS SE, PAASSEN HC van, et al. Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1994;21(11):2016-2020.
- ELLIOTT MJ, MAINI RN, FELDMANN M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8930):1105-1110.
- FRIESEN WT, HEKSTER YA, PUTTE LB van de, et al. Cross-sectional study of rheumatoid arthritis treatment in a university hospital. *Ann Rheum Dis* 1985;44(6):372-378.
- GESTEL AM van, LAAN RF, HAAGSMA CJ, et al. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995;34(4):347-351.
- GRAAF TW de, OMMEN EC van, STELT ME van der, et al. Effects of low dose methotrexate therapy on the concentration and the glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in the serum of patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *J Rheumatol* 1994;21(12):2209-2216.
- HAAGSMA CJ, RIEL PL van, PUTTE LB van, et al. Combining sulphasalazine and methotrexate in rheumatoid arthritis: early clinical impressions. *Br J Rheumatol* 1995;34(suppl 2):104-108.
- HAAGSMA CJ, RIEL PL van, ROOIJ DJ de, et al. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheumatol* 1994;33(11):1049-1055.
- HAZENBERG BP, LEEUWEN MA van, RIJTHOVEN AW van, et al. Correction of granulocytopenia in Felty's syndrome by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Simultaneous induction of interleukin-6 release and flare-up of the arthritis. *Blood* 1989;74(8):2769-2770.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Oral contraceptive treatment for rheumatoid arthritis: an open study in 10 female patients. *Br J Rheumatol* 1989;28(suppl 1):28-30.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, NUVER ZWART IH, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8648):1036-1038.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, NUVER ZWART IH, et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up [letter]. *Lancet* 1990;335(8688):539.
- HEURKENS AH, WESTEDT ML, BREEDVELD FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991;151(11):2249-2254.
- HOOGEN FH van der, KRAAN PM van der, BOERBOOMS AM, et al. Effects of methotrexate on glycosaminoglycan production by scleroderma fibroblasts in culture. *Ann Rheum Dis* 1993;52(10):758-761.
- HOUTMAN PM, MENCKE HJ. [Radio-synovectomy of the knee in chronic arthritis: a simple and sensible treatment (letter)] Radiosynovectomie van de knie bij chronische artritis: een eenvoudige en zinvolle behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(26):1268-1269.
- JACOBS JW, RASKER JJ, RIEL PL van, et al. [Alternative treatment methods in rheumatic diseases; a literature review] Alternatieve behandelingswijzen bij reumatische aandoeningen: een literatuuronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(8):317-322.
- JACOBS JW, RASKER JJ, RIEL PL van, et al. Rheumajecta and vasolastine in the treatment of rheumatoid arthritis—the results of a placebo-controlled, double-blind trial of a complementary treatment. *Scand J Rheumatol* 1991;20(6):434-440.
- JACOBS JW, RASKER JJ, RIEL PL van, et al. Rheumajecta en vasolastine bij reumatoïde artritis. Resultaten van een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd dubbelblind onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:18-23.
- JACOBS JW, WEUSTEN BL, BULSMA JW. [Intravenously administered high-dose glucocorticosteroids in active rheumatoid arthritis] Intraveneus toegediende, hooggedoseerde glucocorticosteroiden bij actieve reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(27):1370-1375.
- JANSEN M, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Decreased level of antibodies against *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis receiving intramuscular gold. *Ann Rheum Dis* 1992;51(9):1036-1038.
- JANSEN M, LEEUWEN MH van, ALBRECHT H, et al. A double-blind parallel group comparative study of lornoxicam-calcium and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis [letter]. *Clin Rheumatol* 1988;7(4):545-547.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study [see comments]. *Ann Intern Med* 1991;114(12):999-1004.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):961-972.
- JONGEN LAVRENCIG M, SWAAK AJ, VREUGDENHIL G. Serial estimation of serum interleukin 6 during treatment with recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of rheumatoid arthritis [letter]. *J Rheumatol* 1993;20(7):1253-1255.
- KERSTENS PJ, BOERBOOMS AM, BRUMMELKAMP EP, et al. Long-term methotrexate in refractory rheumatoid arthritis; concurrent use of prednisone possibly improves drug-survival [letter]. *Clin Rheumatol* 1994;13(2):317-318.
- KERSTENS PJ, BOERBOOMS AM, JEURISSEN ME, et al. Antiperinuclear factor and disease activity in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *J Rheumatol* 1994;21(12):2190-2194.
- KERSTENS PJ, STOLK JN, BOERBOOMS AM, et al. Purine enzymes in rheumatoid arthritis. A clue to the prediction of the response to azathioprine? Review and hypothesis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(1):107-111.
- KERSTENS PJ, STOLK JN, BOERBOOMS AM, et al. Purine enzymes in rheumatoid arthritis: possible association with response to azathioprine. A pilot study. *Ann Rheum Dis* 1994;53(9):808-811.
- KLOPPENBURG M, BREEDVELD FC, MILTENBURG AM, et al. Antibiotics as disease modifiers in arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(suppl 8):S113-S115.
- KLOPPENBURG M, BREEDVELD FC, TERWIEL JP, et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):629-636.
- KLOPPENBURG M, DIJKMANS BAC, BREEDVELD FC. Antimicrobial therapy for rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9:759-769.
- KLOPPENBURG M, MATTIE H, DOUVES N, et al. Minocycline in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship of serum concentrations to efficacy. *J Rheumatol* 1995;22(4):611-616.
- KLOPPENBURG M, TERWIEL JP, MALLEE C, et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A placebo-controlled trial. *Ann N Y Acad Sci* 1994;732:422-423.
- KORST JK van der. Bacteriën voor reumatoïde artritis. (Bacteriology for rheumatoid arthritis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1979;123(16):672-673.
- KORST JK van der. [Intra-articular administration of corticosteroids: an attempt at reevaluation] Intra-articulaire toediening van corticosteroiden: een poging tot herwaardering. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128(47):2233-2234.
- KORST JK van der. [Radionuclides in the treatment of joint disorders] Radionucliden bij de behandeling van gewrichtsaandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(50):2388.
- LAAR JM van, MILTENBURG AM, VERDONK MJ, et al. Effects of inoculation with attenuated autologous T cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 1993;6(2):159-167.
- LAAR JM van, VRIES RR de, BREEDVELD FC. T cell vaccination in humans: the experience in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(suppl 8):S59-S62.
- LAAR MA van de, KORST JK van der. Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1992;51(3):299-302.
- LANDEWE RB, GOEI THE HS, RIJTHOVEN AW van, et al. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):637-643.
- LANDEWE RB, GOEI THE HS, RIJTHOVEN AW van, et al. Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21(9):1631-1636.
- LANDEWE RB, MILTENBURG AM, BREEDVELD FC, et al. Cyclosporine and chloroquine synergistically inhibit the interferon-gamma production by CD4 positive and CD8 positive synovial T cell clones derived from a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(9):1353-1357.
- LANDEWE RB, PEETERS R, VERREUSSEL RL, et al. [No difference in effectiveness measured between treatment in a thermal bath and in an exercise bath in patients with rheumatoid arthritis] Geen verschil in effectiviteit gemeten tussen behandeling in een thermaalbad en in een oefenbad bij patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(4):173-176.
- LEEDEN H van der, DIJKMANS BA, HERMANS J, et al. A double-blind study on the effect of discontinuation of gold therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1986;5(1):56-61.
- LEMS WF, BRINK HR van den, GERRITS ML, et al. Effect of hormone replacement therapy on markers of bone metabolism in RA [letter]. *Ann Rheum Dis* 1993;52(11):835-836.
- LONAUER G, TISSCHER JR, LIM HG, et al. Double-blind comparison of etodolac and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 1993;13(2):70-77.
- LUBBE PA van der, DIJKMANS BAC, MARKUSSE HM, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of CD4 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1097-1106.
- LUBBE PA van der, REITER C, MILTENBURG AM, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a chimeric CD4 monoclonal antibody (cM-T412): immunopharmacological aspects and mechanisms of action. *Scand J Immunol* 1994;39(3):286-294.
- LUBBE PA van der, REITER C, RIETHMULLER G, et al. Anti-CD4 therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(suppl 8):S151.
- MARKUSSE HM, BREEDVELD FC, FIBBE WE. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor treatment of neutropenia associated with Felty's syndrome [letter]. *Arthritis Rheum* 1990;33(12):1865-1867.

- MOENS HJ, AMENT BJ, FELTKAMP BW, et al. Longterm followup of treatment with D-penicillamine for rheumatoid arthritis: effectivity and toxicity in relation to HLA antigens. *J Rheumatol* 1987;14(6):1115-1119.
- MUJLERS AO, STADT RJ van de, HENRICHS AM, et al. D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. Serum levels, pharmacokinetic aspects, and correlation with clinical course and side effects. *Arthritis Rheum* 1984;27(12):1362-1369.
- MUJLERS AO, STADT RJ van de, HENRICHS AM, et al. Determination of D-penicillamine in serum and urine of patients with rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta* 1979;94(2):173-180.
- MULDER PH de, PUTTE LB van de, GRIBNAU FW. Cytotoxische pharma bij de behandeling van reumatoïde artritis. (Cytotoxic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124(50):2126-2131.
- NUVER ZWART IH, RIEL PL van, PUTTE LB van de, et al. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989;48(5):389-395.
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ. The effect of pressure gradient and thermolactyl control gloves in arthritic patients with swollen hands. *Br J Rheumatol* 1990;29(3):197-200.
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ. Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1578-1582.
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ. Treating arthritis with locally applied heat or cold. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(2):82-90.
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ. The use of heat and cold in the treatment of inflammatory joint diseases. A review. *Arthritis Care Res* 1992;
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ, JACOBS JW. De invloed van thermotherapie op de temperatuur van de knie bij patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(14):742.
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ, JACOBS JW, et al. The effect of local heat and cold therapy on the intraarticular and skin surface temperature of the knee. *Arthritis Rheum* 1992;35(2):146-151.
- OUWELAND FA van den, FRANSSEN MJ, PUTTE LB van de, et al. Naproxen pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis during active polyarticular inflammation. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23(2):189-193.
- OUWELAND FA van den, GRIBNAU FW, GINNEKEN CA van, et al. Naproxen kinetics and disease activity in rheumatoid arthritis: a within-patient study. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43(1):79-85.
- PUTTE LB van de, BOERBOOMS AM, BARRERA P, et al. Methotrexate: anti-inflammatory or immunosuppressive? *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(suppl 8):S97-S99.
- PUTTE LB van de, RIEL PL van. Rheumatoid arthritis—changing theories and treatment modalities. *Acta Orthop Scand* 1995;266(suppl):10-13.
- PUTTE LB van de, RIEL PL van. [Slow-acting antirheumatic agents] Langzaam werkende antirheumata. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(14):708-713.
- PUTTE LB van de, SPEERSTRA F, RIEL PL van, et al. Remarkably similar response to gold therapy in HLA identical sibs with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(12):1004-1006.
- RASKER JJ, KARDAUN SH. Lack of beneficial effect of zinc sulphate in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1982;11(3):168-170.
- RAYMAKERS RA, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Plasma exchange in severe rheumatoid arthritis complicated by extra-articular manifestations. *Neth J Med* 1984;27(3):65-68.
- RIEL PL van, GESTEL AM van, PUTTE LB van de. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(suppl 2):40-42.
- RIEL PL van, GRIBNAU FW, PUTTE LB van de. Cell-bound gold (CBG) in patients treated with aurothioglucose and with auranofin. A comparison of different methods of determination. *J Rheumatol* 1983;10(4):574-578.
- RIEL PL van, GRIBNAU FW, PUTTE LB van de, et al. Serum gold concentrations during treatment with auranofin. *Clin Rheumatol* 1987;6(1):50-54.
- RIEL PL van, HEIJDE DM van der, NUVER ZWART IH, et al. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of 3 comparative trials. *J Rheumatol* 1995;22(9):1797-1799.
- RIEL PL van, LARSEN A, PUTTE LB van de, et al. Effects of aurothioglucose and auranofin on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1988;5(3):359-364.
- RIEL PL van, NUVER ZWART HH, PUTTE LB van de, et al. [Sulfasalazine as an antirheumatic agent; a review of the literature [letter]] Sulfasalazine als antirheumaticum; een overzicht van de literatuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(13):594-595.
- RIEL PL van, PUTTE LB van de. Clinical assessment and clinical trials in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;5(2):132-139.
- RIEL PL van, PUTTE LB van de. Sulphasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis: a renewed challenge [editorial]. *Neth J Med* 1990;36(5-6):221-222.
- RIEL PL van, REEKERS P, PUTTE LB van de, et al. Association of HLA antigens, toxic reactions and therapeutic response to auranofin and aurothioglucose in patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1983;22(3):194-199.
- RIJSLWIJK MH van. [A prospective study of the effectiveness of thermal bath treatments in patients with rheumatoid arthritis] Een oriënterend onderzoek naar de effectiviteit van thermaalbadbehandeling bij patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(4):163-164.
- RUTHOVEN AW van, DIJKMANS BA, GOEI THE HS, et al. Longterm cyclosporine therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(1):19-23.
- RUTHOVEN AW van, DIJKMANS BA, GOEI THE HS, et al. Penetration of cyclosporin into synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37(3):321-322.
- RUTHOVEN AW van, DIJKMANS BA, GOEI THE HS, et al. Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1988;45(9):726-731.
- RUTHOVEN AW van, DIJKMANS BA, THE HS, et al. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991;18(6):815-820.
- SCHAAARDENBURG D van, VALKEMA R, DIJKMANS BA, et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum* 1995;38(3):334-342.
- SCHIE AC van der, DINKLA BA, FESTEN JJ. Penicillamine for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Respiration* 1989;56(1-2):134-136.
- SOESBERGEN RM van, HOEFNAGEL CA, MARCUSE HR, et al. Radiosynovitis of the knee: a doubleblind trial of 1 versus 5 mCi Gold-198. *Clin Rheumatol* 1988;7(2):224-230.
- SPEERSTRA F, RIEL PL van, REEKERS P, et al. The influence of HLA phenotypes on the response to paraneural gold in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1986;28(1):1-7.
- SPOORENBERG A, BOERS M, LINDEN S van der. Wrist splints in rheumatoid arthritis: a question of belief? *Clin Rheumatol* 1994;13(4):559-563.
- SPOORENBERG A, BOERS M, LINDEN S van der. Wrist splints in rheumatoid arthritis: what do we know about efficacy and compliance? [editorial]. *Arthritis Care Res* 1994;7(2):55-57.
- SPOOREN PF, RASKER JJ, ARENS RP. Synovectomy of the knee with 90Y. *Eur J Nucl Med* 1985;10(9-10):441-445.
- STADT RJ van de, ABBO-TILSTRA B. Gold binding to blood cells and serum proteins during chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 1980;39(1):31-36.
- STADT RJ van de, MUJLERS AO, HENRICHS AM, et al. D-penicillamine: biochemical, metabolic and pharmacological aspects. *Scand J Rheumatol* 1979;28(suppl):13-20.
- STEINER FJ, VALKENBURG HA, STADT RJ van de, et al. Badkuurbehandeling bij patiënten met reumatoïde artritis. (Bainotherapy treatment of patients with rheumatoid arthritis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1979;123(16):661-664.
- STENGER AA, HOUTMAN PM, BRUYN GA. Does folate supplementation make sense in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate? [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1992;51(8):1019-1020.
- SWAAK AJ, NIEUWENHUIZEN C, VREUGDENHIL G. Recombinant human erythropoietin (r-hu-EPO) treatment in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease (ACD) [letter]. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(5):577.
- TAK PP, LUBBE PA van der, CAULI A, et al. Reduction of synovial inflammation after anti-CD4 monoclonal antibody treatment in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1457-1465.
- TEMPPEL H van der, TULLEKEN JE, LUMBURG PC, et al. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1990;49(2):78-80.
- TULLEKEN JE, LUMBURG PC, MUSKET FA, et al. Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990;33(9):1416-1419.
- TULLEKEN JE, RIJSLWIJK MH van. [Fish oil in the treatment of patients with rheumatoid arthritis] Visolie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(41):1875-1877.
- VEEN MJ van der, BULSMA JW. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1993;12(4):500-505.
- VLIET VLELAND TPM, ZWINDERMAN AH, VANDENBROUCKE JP, et al. In-patient treatment for active rheumatoid arthritis: clinical course and predictors of improvement. *Br J Rheumatol* 1995;34:847-853.
- VREUGDENHIL G, BALTUS JA, ELJK HG van, et al. Prediction and evaluation of the effect of iron treatment in anaemic RA patients. *Clin Rheumatol* 1989;9(3):352-362.
- VREUGDENHIL G, KONTOGHIORGHES GJ, ELJK HG van, et al. Impaired erythropoietin responsiveness to the anaemia in rheumatoid arthritis. A possible inverse relationship with iron stores and effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(1):35-40.
- VREUGDENHIL G, NIEUWENHUIZEN C, ELJK HG van, et al. Iron repletion as a contribution to erythropoietin treatment of anemia in rheumatoid arthritis [letter; comment]. *Am J Med* 1991;90(5):662-663.
- VREUGDENHIL G, SCHATTEMBERG A, DOMPEIJNG EC, et al. Hematopoietic growth factors in rheumatoid arthritis: a critical approach to their use in view of possible adverse effects [letter; comment]. *Am J Med* 1993;94(2):229-231.
- VREUGDENHIL G, SWAAK AJ. Effects of oral N-acetylcysteine on gold levels in rheumatoid arthritis [letter]. *Br J Rheumatol* 1990;29(5):404-405.
- VREUGDENHIL G, SWAAK AJ. Possible downregulating effects of increased iron stores on erythropoietin responsiveness in rheumatoid arthritis [letter; comment]. *Br J Rheumatol* 1992;31(3):212-213.
- VREUGDENHIL G, SWAAK AJ, JEU JASPERS C de, et al. Correlation of iron exchange between the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one(L1) and transferrin and possible antianaemic effects of L1 in rheumatoid arthritis [letter; comment]. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):958-957.
- VREUGDENHIL G, SWAAK AJ, KONTOGHIORGHES GJ, et al. Efficacy and safety of oral iron chelator L1 in anaemic rheumatoid arthritis patients [letter]. *Lancet* 1989;2(8676):1398-1399.
- VRIES J de, RASKER JJ, REEHUIS H. Zin en ozon van kniecoarcten. Een onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis en artrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128:103-6.
- VRIES N de, RIEL PL van, RUSSEL FG, et al. Genetic factors influencing the outcome of early arthritis—the role of sulphoxidation status [letter; comment]. *Br J Rheumatol* 1993;32(2):170-172.
- WESTEDT ML, DIJKMANS BA, HERMANS J. [Comparison of azathioprine and methotrexate in rheumatoid arthritis: an open-randomized clinical study] Comparaison de l'azathioprine et du methotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde: une étude clinique ouverte randomisée. *Rev Rhum Ed Fr* 1994;61(9):591-597.
- WEUSTEN BL, JACOBS JW, BULSMA JW. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(3):183-192.
- WIJNANDS MJ, HOF MA van t, LEEUWEN MA van, et al. Long-term second-line treatment: a prospective drug survival study. *Br J Rheumatol* 1992;31(4):253-258.
- WIJNANDS MJ, HOF MA van t, LEEUWEN MA van, et al. A prospective analysis of risk factors for the discontinuation of second-line antirheumatic drugs. *Pharm World Sci* 1993;15(5):203-207.
- WOLDE S ten, DIJKMANS BA, ROOD JJ van, et al. Human leucocyte antigen phenotypes and gold-induced remissions in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(4):343-346.
- WOLDE S ten, JANSSEN M, DUJIN W van, et al. No effect of intramuscular gold therapy on serological parameters of *Helicobacter pylori* infection in patients with rheumatoid arthritis: a 12 month prospective study. *Ann Rheum Dis* 1994;53(6):400-402.
- WYLLIE G, APPELBOOM T, BOLTEN W, et al. A comparative study of tenidap, a cytokine-modulating anti-rheumatic drug, and diclofenac in rheumatoid arthritis: a 24-week analysis of a 1-year clinical trial. *Br J Rheumatol* 1995;34(6):554-563.

REUMATOIDE ARTRITIS: Bijwerkingen van interventies

- BALTUS JA, BOERSMA JW, HARTMAN AP, et al. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983;42(4):368-373.
- BALTUS JA, BOERSMA JW, VANDENBROUCKE JP. [Malignant disorders in rheumatoid arthritis; the influence of treatment with cyclophosphamide] Maligne aandoeningen bij reumatoïde artritis; invloed van behandeling met cyclofosfamide. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128(5):205-209.
- BARRERA P, EDE A van, LAAN RF, et al. Methotrexate-related pulmonary complications in patients with rheumatoid arthritis: cluster of five cases in a period of three months [letter]. *Ann Rheum Dis* 1994;53(7):479-480.
- BARRERA P, LAAN RF, RIEL PL van, et al. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(7):434-439.
- BULSMA JW, DUURSMAS SA, BOSCH R, et al. Acute changes in calcium and bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27(3):215-219.
- BULSMA JW, DUURSMAS SA, HUBER BRUNING O. Bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(9):757-760.
- BOERBOOMS AM, KERSTENS PJ, LOENHOUT JW van, et al. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24(5):411-421.
- BOERS M, DIJKMANS BA, RUTHOVEN AW van, et al. Reversible nephrotoxicity of cyclosporine in rheumatoid arthritis [see comments]. *J Rheumatol* 1990;17(1):38-42.
- BOERS M, RUTHOVEN AW van, GOEIJ THE HS, et al. Serum creatinine levels two years later: follow-up of a placebo-controlled trial of cyclosporine in rheumatoid patients. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 4):371-375.
- BRUYN GA, VELTHUYSEN E, JOOSTEN P, et al. Pancytopenia related eosinophilia in rheumatoid arthritis: a specific methotrexate phenomenon? *J Rheumatol* 1995;22(7):1373-1376.
- CORNELISSEN JJ, BAKKER LJ, VEEN MJ van der, et al. Nocardia asteroides pneumonia complicating low dose methotrexate treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50(9):642-644.
- DIJKMANS BAC. Safety aspects of cyclosporin in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50(suppl 1):41-47.
- DIJKMANS BAC, JANSSEN M, VANDENBROUCKE JP, et al. NSAID-associated upper gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Gastroenterol* 1996;30(suppl 212):105-108.
- DIJKMANS BA, RUTHOVEN AW van, GOEIJ THE HS, et al. Effect of cyclosporin on serum creatinine in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;31(5):541-545.
- DIJKMANS BA, VOET GB van der, CATS A, et al. Serum aluminium concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1987;16(5):361-364.
- GESTEL AM van, KOOPMAN RJ, RIEL PL van. [The pluriform picture of so-called gold dermatitis] Het pluriforme beeld van de zogenaamde gouddermatitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(3):127-129.
- HOUTMAN PM, STENGER AA, BRUYN GA, et al. Methotrexate may affect certain T lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis resulting in susceptibility to *Pneumocystis carinii* infection [letter]. *J Rheumatol* 1994;21(6):1168-1170.
- JANSSEN M, BAAK LC, JANSSEN JB, et al. Effects of indomethacin on intragastric pH and meal-stimulated serum gastrin secretion in rheumatoid arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7(4):393-400.
- JANSSEN M, DIJKMANS BA, LAMERS CB, et al. A gastroscopic study of the predictive value of risk factors for non-steroidal anti-inflammatory drug-associated ulcer disease in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1994;33(5):449-454.
- JANSSEN M, DIJKMANS BAC, VANDENBROUCKE JP, et al. Serum values of pepsinogens and antibodies to helicobacter pylori in relation to a history of peptic ulcer disease and NSAID use. *Scand J Rheumatol* 1995;24:204-208.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de. Eruption of nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis [letter]. *Clin Rheumatol* 1989;9(3):417-419.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de. Pancytopenia related to azathioprine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47(6):503-505.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Azathioprine induced fever, chills, rash, and hepatotoxicity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49(1):25-27.
- KERSTENS PJ, BOERBOOMS AM, JEURISSEN ME, et al. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases. *J Rheumatol* 1992;19(6):867-871.
- KERSTENS PJ, STOLK JN, ABREU RA de, et al. Azathioprine-related bone marrow toxicity and low activities of purine enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):142-145.
- KERSTENS PJ, STOLK JN, HILBRANDS LB, et al. 5-nucleotidase and azathioprine-related bone-marrow toxicity [letter]. *Lancet* 1993;342(8881):1245-1246.
- KLOPPENBURG M, DIJKMANS BA, BREEDVELD FC. Hypersensitivity pneumonitis during minocycline treatment. *Neth J Med* 1994;44(6):210-213.
- KROST JN van der, MUJERS AO, HENRICHS AM, et al. Blood levels and side-effects of D-penicillamine. *Agents Actions* 1979;5(suppl):159-167.
- LAAN RF, BUIJS WC, ERNING LJ van, et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52(1):5-9.
- LAAN RF, RIEL PL van, ERNING LJ van, et al. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy [see comments]. *Br J Rheumatol* 1992;31(2):91-96.
- LANDEWE RB, VERGOUWENS MS, GOEIJ THE HS, et al. Antimalarial drug induced decrease in creatinine clearance. *J Rheumatol* 1995;22(1):34-37.
- LEMS WF, BULSMA JW. Steroid induced osteoporosis [letter; comment]. *Br Med J* 1992;305(6865):1362.
- LEMS WF, JACOBS JWG, BULSMA JWJ. Corticosteroid induced osteoporosis. *Rheumatology in Europe* 1995;24(suppl 2):76-79.
- LEMS WF, JACOBS JW, BRINK HR van den, et al. Transient decrease in osteocalcin and markers of type 1 collagen turnover during high-dose corticosteroid pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(9):787-789.
- LEMS WF, JACOBS JW, RAYMAKERS JA, et al. [Decalcification of bone due to corticosteroids] Botontalking door corticosteroiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(33):1598-1599.
- LEMS WF, JACOBS JW, RIJN HJM van, et al. Changes in calcium and bone metabolism during treatment with low dose prednisone in young, healthy, male volunteers. *Clin Rheumatol* 1995;14:420-424.
- LEMS WF, JAHANGIER ZN, JACOBS JWG, et al. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:293-297.
- LOENHOUT JW van, PUTTE LB van de, GRIBNAU FW, et al. Persistent hypouricemic effect of longterm diflunisal administration. *J Rheumatol* 1981;8(4):639-642.
- OUWELAND FA van den, CORSTENS FH, PUTTE LB van de, et al. Gastrointestinal blood loss during treatment with naproxen for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1987;16(5):365-370.
- RAMSelaar AC, DEKKER AW, HUBER BRUNING O, et al. Acquired sideroblastic anaemia after aplastic anaemia caused by D-penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(2):156-158.
- RASKER JJ, COSH JA. Radiological study of cervical spine and hands in patients with rheumatoid arthritis of 15 years duration; an assessment of the effect of corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1978;37:529-535.
- RIEL PL van, GRIBNAU FW, PUTTE LB van de, et al. Loose stools during auranofin treatment: clinical study and some pathogenetic possibilities. *J Rheumatol* 1983;10(2):222-226.
- RIEL PL van, PUTTE LB van de, GRIBNAU FW, et al. Serum IgA and gold-induced toxic effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1984;144(7):1401-1403.
- SCHEVEN BA, VEEN MJ van der, DAMEN CA, et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: modulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res* 1995;10(6):874-880.
- SPEERSTRA F, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Side-effects of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis: analysis of 10 years of experience. *Ann Rheum Dis* 1982;41(suppl 1):37-39.
- SPEERSTRA F, PUTTE LBA van de, RASKER JJ, et al. The relationship between aurothioglucose and D-penicillamine induced proteinuria. *Scand J Rheumatol* 1984;13:363-8.
- SPEERSTRA F, REEKERS P, PUTTE LB van de, et al. HLA associations in aurothioglucose- and D-penicillamine-induced haematotoxic reactions in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1985;26(1):35-40.
- SPEERSTRA F, REEKERS P, PUTTE LB van de, et al. HLA-DR antigens and proteinuria induced by aurothioglucose and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983;10(6):948-953.
- SPETH PA, BOERBOOMS AM, HOLDRIJN RS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with D-penicillamine treatment in rheumatoid arthritis [letter]. *J Rheumatol* 1982;9(5):812-813.
- VEEN MJ van der, BULSMA JW. Effects of different regimes of corticosteroid treatment on calcium and bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992;11(3):368-392.
- VEEN MJ van der, DEKKER JJ, DINANT HJ, et al. Fatal pulmonary fibrosis complicating low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1766-1768.
- VEEN MJ van der, HEIDE A van der, KRUZE AA, et al. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994;53(4):224-228.
- VEEN MJ van der, TEDING VAN BERKHOUD FJ, BULSMA JW. [Dyspnea during administration of methotrexate: not anything to treat casually] Dyspnoe tijdens methotrexatagebruik: geen reden tot luctigheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(12):522-525.
- VOET GB van der, DIJKMANS BA, FRANKFORT C, et al. Elevation of serum aluminium concentrations in patients with rheumatoid arthritis treated with drugs containing aluminium. *Br J Rheumatol* 1989;28(2):144-146.
- VOSKUYL AE, LAAR MA van de, MOENS HJ, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: risk factors for serious gastrointestinal events. *Ann Rheum Dis* 1993;52(11):771-775.
- VRIES EG de, WILLEMSE PH, BIESMA B, et al. Flare-up of rheumatoid arthritis during GM-CSF treatment after chemotherapy [letter]. *Lancet* 1991;338(8765):517-518.
- WIJNANDS MJ, ALLEBES WA, BOERBOOMS AM, et al. Thrombocytopenia due to aurothioglucose, sulphasalazine, and hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 1990;49(10):798-800.
- WIJNANDS MJ, HOF MA van 't, PUTTE LB van de, et al. Rheumatoid arthritis: a risk factor for sulphasalazine toxicity? A meta-analysis. *Br J Rheumatol* 1993;32(4):313-318.
- WIJNANDS MJ, NUVET ZWART IH, RIEL PL van, et al. Hemolysis during low-dose sulfasalazine treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 1991;20(1):52-57.
- WIJNANDS MJ, PERRET CM, HOOGEN FH van den, et al. Chrysotherapy provoking exacerbation of contact hypersensitivity to nickel [letter]. *Lancet* 1990;335(8693):867-868.
- WIJNANDS MJ, PERRET CM, RIEL PL van, et al. Generalized urticarial eruption during azathioprine treatment for rheumatoid arthritis. A case report and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1990;19(2):167-169.
- WIJNANDS MJ, RIEL PL van. Management of adverse effects of disease-modifying antirheumatic drugs. *Drug Saf* 1995;13(4):219-227.
- WIJNANDS MJ, RIEL PL van, GRIBNAU FW, et al. [Risk factors for the development of side effects during treatment of rheumatoid arthritis with second-line antirheumatic agents; a review of the literature] Risicofactoren voor het ontstaan van bijwerkingen tijdens behandeling van reumatoïde artritis met tweede-lijn antirheumatische; een overzicht van de literatuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(29):1387-1391.
- WIJNANDS MJ, RIEL PL van, GRIBNAU FW, et al. Risk factors of second-line antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19(6):337-352.
- WOUTERS JM, PUTTE LB van de, RENIER WO, et al. D-penicillamine-induced polymyositis. *Neth J Med* 1982;25(6):159-162.

REUMATOIDE ARTRITIS: Reumachirurgie

- BOTS RA, BOERBOOMS AM. Indications for arthroscopy in mono- and polyarticular arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38(4):337-340.
- DOETS HC, BIERMAN PT, SOESBERGEN RM van. Synovectomy of the rheumatoid knee does not prevent deterioration. 7-year follow-up of 83 cases. *Acta Orthop Scand* 1989;50(5):523-525.
- HEIJDEN KW van der, RASKER JJ, JACOBS JW, et al. Knees forefoot arthroplasty in rheumatoid arthritis. A 5-year followup study. *J Rheumatol* 1992;19(10):1545-1550.
- HOEKSTRA HJ, VETH RP, NIELSEN HK, et al. [Bilateral knee and hip arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis] Dubbelzijdige knie- en heupartroplastieken bij patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(22):1011-1015.
- HOEKSTRA HJ, VETH RP, NIELSEN HK, et al. Bilateral total hip and knee replacement in rheumatoid arthritis patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989;108(5):291-295.
- HOFMAN DM, DEENSTRA W, RIJNDERS W, et al. [Arthroplasty of the wrist joint using a Swanson silicone rubber prosthesis] Artroplastiek van het polsgewricht met een siliconerubber prothese volgens Swanson. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(3):119-122.

- KINZINGER PJ, KARTHAUS RP, SLOOFF TJ. Bone grafting for acetabular protrusion in hip arthroplasty. 27 cases of rheumatoid arthritis followed for 2-8 years. *Acta Orthop Scand* 1991;62(2):110-112.
- KLOMPMAKER J, NIENHUIS RL, MARCK KW. [Resection arthroplasty of the metacarpophalangeal joints for rheumatoid arthritis; a follow-up study] Resectie-artroplastiek van de metacarpofalangeale gewrichten wegens reumatoïde artritis; een na-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(1):25-29.
- LEEUEWEN WM van, ROZING PM. [Early results in the use of a total condylar knee prosthesis] Vroege resultaten bij toepassing van de "total condylar"-knieprothese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127(45):2041-2044.
- LOON CJ van, HU HP, HORN JR van, et al. The Geomedic knee prosthesis. A long-term follow-up study. *Acta Orthop Belg* 1993;59(1):40-44.
- LOON PJ van, ARIES RP, KARTHAUS RP, et al. Metatarsal head resection in the deformed, symptomatic rheumatic foot. A comparison of two methods. *Acta Orthop Belg* 1992;58(1):11-15.
- MEIJERS KA, VALKENBURG HA, CATS A. A synovectomy trial and the history of early knee synovitis in rheumatoid arthritis. A multicentre study. *Rheumatol Int* 1983;3(4):161-166.
- NELJSEN RG, ROZING PM. [Good 10-year results following cemented total knee arthroplasty] Goede 10-jaarsresultaten na gecementeerde totale knieartroplastiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(25):1206-1210.
- POLL RG, ROZING PM. [Early results of the Souter-Strathclyde total elbow prosthesis in patients with rheumatoid arthritis] De vroege resultaten van de totale elleboogprothese volgens Souter-Strathclyde bij patiënten met reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(34):1487-1490.
- POLL RG, ROZING PM. [Early results with the Souter/Strathclyde elbow joint prosthesis in patients with chronic polyarthritis (rheumatoid arthritis)] Die Frühergebnisse der Souter/Strathclyde-Elbogengelenkprothese bei Patienten mit chronischer Polyarthritis (rheumatoïde Arthritis). *Aktuel Probl Chir Orthop* 1988;37:65-71.
- POLL RG, ROZING PM. Use of the Souter-Strathclyde total elbow prosthesis in patients who have rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(8):1227-1233.
- RASKER JJ, VELDHUIS EF, HUFFSTADT AJ, et al. Excision of the ulnar head in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1980;39(3):270-274.
- SOESBERGEN RM van, HAMELYNCK KJ. [The surgical treatment of rheumatoid arthritis] De operative behandeling van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(48):2270-2273.
- STORMS GE, KRUIJSEN MW, BEUSEKOM HJ van, et al. Pathological fracture of the olecranon process in rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 1980;23(2):120-122.
- VELDHUIS EF, RASKER JJ, HUFFSTADT AJ, et al. Resection of the distal end of the ulna in patients with rheumatoid arthritis. (Resection of the distal end of the ulna in patients with rheumatoid arthritis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124(50):2116-2121.
- WILLEMS WJ, ROZING PM, MACFARLANE JD. Gerard cup arthroplasty in inflammatory arthropathy of the hip. *Clin Orthop* 1986;179-184.
- WYMEINGA AB, HORN JR van, THEEUWES A, et al. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2,651 hip operations. *Acta Orthop Scand* 1992;63(6):665-671.

REUMATOÏDE ARTRITIS: Psychosociaal onderzoek

- BOLWIJN PH, SANTEN HOUFFET MH van, BAARS HM, et al. Social network characteristics in fibromyalgia or rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1994;7(1):46-49.
- BORSTLAP M, LAAR M van de, ZANT J, et al. Components of health: an analysis in rheumatoid arthritis using quality of life questionnaires and clinical and laboratory variables. *Ann Rheum Dis* 1993;52(9):650-654.
- BORSTLAP M, ZANT JL, SOESBERGEN M van, et al. Effects of total hip replacement on quality of life in patients with osteoarthritis and in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1994;13(1):45-50.
- BORSTLAP M, ZANT JL, SOESBERGEN RM van, et al. Quality of life assessment: a comparison of four questionnaires for measuring improvements after total hip replacement. *Clin Rheumatol* 1995;14(1):15-20.
- BRONS R, KRAAIAAT F, GEENEN R, et al. Type of stressor and depressive mood in patients with rheumatoid arthritis. *Percept Mot Skills* 1993;77(2):634.
- CORNELISSEN PG, RASKER JJ, VALKENBURG HA. The arthritis sufferer and the community: a comparison of arthritis sufferers in rural and urban areas. *Ann Rheum Dis* 1988;47(2):150-156.
- DARMAWAN J, MUIRLEN KD, WIGLEY RD, et al. Arthritis community education by leather puppet (wayang kulit) shadow play in rural Indonesia (Java). *Rheumatol Int* 1992;12(3):97-101.
- DOEGLAS D, SUURMEIJER T, KROL B, et al. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(6):455-460.
- DOEGLAS D, SUURMEIJER T, KROL B, et al. Social support, social disability, and psychological well-being in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1994;7(1):10-15.
- ELST P, SYBESMA T, STADT RJ van der, et al. Sexual problems in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27(2):217-220.
- ENDE CHM van den, HAZES JMW, CESSIE S le, et al. Discordance between objective and subjective assessment of functional ability of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:951-955.
- HEIDE A van der, JACOBS JW, ALBADA KUIPERS GA van, et al. Physical disability and psychological well being in recent onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21(1):28-32.
- KRAAIAAT FW, BRONS MR, GEENEN R, et al. The effect of cognitive behavior therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Behav Res Ther* 1995;33:487-495.
- KRAAIAAT FW, DAM BAGGEN RM van, BILLSMA JW. Association of social support and the spouse's reaction with psychological distress in male and female patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22(4):644-648.
- KRAAIAAT FW, DAM-BAGGEN CMJ van, BILLSMA JWJ. Depression, anxiety and social support in rheumatoid arthritic women without and with a spouse. *Psychology Health* 1995;10:387-396.
- KROL B, SANDERMAN R, SUURMEIJER TP. Social support, rheumatoid arthritis and quality of life: concepts, measurement and research. *Patient Educ Couns* 1993;20(2-3):101-120.
- KROL B, SANDERMAN R, SUURMEIJER T, et al. Disease characteristics, level of self-esteem and psychological well-being in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 1994;23(1):8-12.
- KROL B, SANDERMAN R, SUURMEIJER T, et al. Medical, physical and psychological status related to early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14(2):143-150.
- LAAR MA van de, NIEUWENHUIS JM, FORMER BOON M, et al. Nutritional habits of patients suffering from seropositive rheumatoid arthritis: a screening of 93 Dutch patients. *Clin Rheumatol* 1990;9(4):483-488.
- LAMAN H, LANGHORST GJ. Subjective weighting of disability: an approach to quality of life assessment in rehabilitation. *Disabil Rehabil* 1994;16(4):198-204.
- LANKVELD W van, NARING G, STAACK C van der, et al. Stress caused by rheumatoid arthritis: relation among subjective stressors of the disease, disease status, and well-being. *J Behav Med* 1993;16(3):309-321.
- LANKVELD W van, PAD BOSCH P van 't, PUTTE L van de, et al. Disease-specific stressors in rheumatoid arthritis: coping and well-being. *Br J Rheumatol* 1994;33(11):1067-1073.
- RIEL PL van, LANKVELD WG van. Quality of life 3. Rheumatoid arthritis. *Pharm World Sci* 1993;15(3):93-97.
- RIEMSMA RP, SEYDEL ER, TAAL E, et al. Individual education to people with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1992;19:102-3.
- RIEMSMA RP, TAAL E, SEYDEL ER, et al. Group education to people with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1992;19:103.
- SUURMEIJER TP, DOEGLAS D, BRIANCON S, et al. The measurement of social support in the 'European Research on Incapacitating Diseases and Social Support: the development of the Social Support Questionnaire for Transactions (SSQT). *Soc Sci Med* 1995;40(9):1221-1229.
- TAAL E, RASKER JJ, SEYDEL ER, et al. Health status, adherence with health recommendations, self-efficacy and social support in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1993;20(2-3):63-76.
- TAAL E, RIEMSMA RP, BRUS HL, et al. Group education for patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1993;20(2-3):177-187.
- TAAL E, SEYDEL ER, RASKER JJ, et al. Psychosocial aspects of rheumatic diseases: Introduction. *Patient Educ Couns* 1993;20(2-3):55-61.
- VERHEGGEN LAMING BN, PHIFERONS H, MULDER EF, et al. Comparison of packages for suppositories by patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988;17(3):161-165.
- WAAL MW de, SCHELLEVIS FG, VELDEN J van der. [Family physician consultation by patients with rheumatoid arthritis or gonarthrosis/coxarthrosis] Consultatie van de huisarts door patiënten met reumatoïde artritis of gonartrose/coxartrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(26):1331-1335.
- ZANT JL, KOOP V, KORST JK van der. Reumatische klachten en invaliditeitsvrees. (Rheumatic symptoms and fear of invalidity). *Ned Tijdschr Geneesk* 1981;125(5):221-225.

REUMATOÏDE ARTRITIS: Case reports

- ALBADA KUIPERS GA van, BRUJN JA, WESTEDT ML, et al. Coronary arteritis complicating rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(11):963-965.
- BREEDVELD FC, VALENTIN RM, WESTEDT ML, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis with glomerular crescent formation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1985;4(3):353-359.
- BRUJN GA, ESSED CE, HOUTMAN PM, et al. Fatal cardiac nodules in a patient with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate [letter]. *J Rheumatol* 1993;20(5):912-914.
- COLLEE G, BREEDVELD FC, ALGRA PR, et al. Rheumatoid arthritis with vertical atlanto-axial subluxation complicated by hydrocephalus. *Br J Rheumatol* 1987;26(1):56-58.
- EGGELMEIJER F, PETIT P, DIJKMANS BA. Total knee arthroplasty infection due to Gemella haemolysans. *Br J Rheumatol* 1992;31(1):67-69.
- HOLTER JB Ten, BUCHEN FL van, BEUSEKOM HJ van. Cricoarytenoid arthritis may be a case of emergency. *Clin Rheumatol* 1988;7(2):288-290.
- HORST BRUINSMA IE van der, MARIKUSSE HM, MACFARLANE JD, et al. Rheumatoid discitis with cord compression at the thoracic level. *Br J Rheumatol* 1990;29(1):65-68.
- HOUTMAN PM. Septic monarthritides due to *Pasteurella multocida* after a cat scratch in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 1990;36(3-4):207-208.
- HOUTMAN PM, HOFSTRA SS, SPOELSTRA P. Non-coeliac sprue possibly related to methotrexate in a rheumatoid arthritis patient. *Neth J Med* 1995;47(3):113-116.
- JACOBS JW, WEIDE FR van der, KRUIJSEN MW. Fatal cholestatic hepatitis caused by D-penicillamine. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):770-773.
- JACOBS P, GOEI THE HS, BILLSMA A, et al. Rheumatoid synovial cyst of the hip [letter]. *Arthritis Rheum* 1983;26(6):814-815.
- JANSEN HM, ELEMA J, HYLKEMA BS, et al. Progressive obliterative bronchiolitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Resp Dis* 1982;121(suppl):43-52.
- KUIPERS EJ, VELLENGA E, WOLF JT de, et al. Sulfasalazine induced agranulocytosis treated with granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *J Rheumatol* 1992;19(4):621-622.
- LANTING PJ, BAARLEN J van, FESTE JJ, et al. Tophus-like cholesterol nodules in 2 patients with rheumatoid disease. *J Rheumatol* 1995;22(2):338-341.
- MACFARLANE JD, FRANKEN CK, LEEUEWEN AW van. Progressive cavitating pulmonary changes in rheumatoid arthritis: a case report. *Ann Rheum Dis* 1984;43(1):98-101.
- MALLEE C, WEGENER RP, RASKER JJ. An unusual complication in a patient with rheumatoid heart disease. *Neth J Med* 1979;22(3):77-79.
- MARIKUSSE HM, BREEDVELD FC. Rheumatoid arthritis with eosinophilic fasciitis and pure red cell aplasia. *J Rheumatol* 1988;16(10):1383-1384.
- MARIKUSSE HM, HILKENS PJ, BENT MJ van den, et al. Normal pressure hydrocephalus associated with rheumatoid arthritis responding to prednisone. *J Rheumatol* 1995;22(2):342-343.
- NUVER ZWART HH, BOERBOOMS AM, WITTE TJ de. Plasma exchange in a patient with severe rheumatoid arthritis complicated by mononeuritis multiplex and cutaneous ulcers. *Neth J Med* 1986;29(3):79-83.
- OUWELAND FA van den, GRIBNAU FW, TAN Y, et al. IgA deficiency during aurothioglucose treatment. A case report. *Scand J Rheumatol* 1984;13(4):334-336.
- RIEL PL van, PUTTE LB van de, GRIBNAU FW, et al. IgA deficiency during aurothioglucose treatment. A case report. *Scand J Rheumatol* 1984;13(4):334-336.
- RIETVELD AP, PAASSEN HC van. Monoclonal IgM rheumatoid factor in a patient with rheumatoid arthritis and hyperviscosity syndrome. *Neth J Med* 1983;26(6):157-159.
- RUSWIJK MH van, LEEUEWEN MA van, BLEICOURT JJ de. Een patiënte met reumatoïde artritis? (A patient with rheumatoid arthritis?). *Ned Tijdschr Geneesk* 1981;125(35):1401-1403.
- SIMON CH, MARIKUSSE HM. *Campylobacter jejuni* arthritis in secondary amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1995;14(2):214-216.
- STENGER AA, HOUTMAN PM, BRUJN GA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23(1):51-53.

JUVENIELE CHRONISCHE ARTRITIS: Pathofysiologie

- BERNSTEIN BH, MILTENBURG AM, LAAR JM van, et al. T cell receptor rearrangements in juvenile rheumatoid arthritis: a search for oligoclonality. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(2):209-213.
- BOOG CJ, GRAEFF MEEDER ER de, LUCASSEN MA, et al. Two monoclonal antibodies generated against human hsp60 show reactivity with synovial membranes of patients with juvenile chronic arthritis. *J Exp Med* 1992;175(6):1805-1810.
- EDEN W van. Heat-shock proteins as immunogenic bacterial antigens with the potential to induce and regulate autoimmune arthritis. *Immunol Rev* 1991;121:5-28.
- GRAEFF MEEDER ER de, EDEN W van, RIJKERS GT, et al. Juvenile chronic arthritis: T cell reactivity to human HSP60 in patients with a favorable course of arthritis. *J Clin Invest* 1995;95(3):934-940.
- GRAEFF MEEDER ER de, EDEN W van, RIJKERS GT, et al. Heat-shock proteins and juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(suppl 9):S25-S28.
- GRAEFF MEEDER ER de, RIJKERS GT, VOORHORST OGINK MM, et al. Antibodies to human HSP60 in patients with juvenile chronic arthritis, diabetes mellitus, and cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1993;34(4):424-428.
- GRAEFF MEEDER ER de, ZEE R van der, RIJKERS GT, et al. Recognition of human 60 kD heat shock protein by mononuclear cells from patients with juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1991;337(8754):1368-1372.
- HEIJNEN CJ, KAVELAARS A, KUIS W. [The relationship between the neuroendocrine system and juvenile chronic arthritis: a hypothesis] De relatie tussen het neuro-endocriene systeem en juveniele chronische artritis: een hypothese. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):182-185.
- HOGEWEG JA, KUIS W, OOSTENDORP RA, et al. General and segmental reduced pain thresholds in juvenile chronic arthritis. *Pain* 1995;62(1):11-17.
- HOGEWEG JA, OOSTENDORP RA, HELDERS PJ. Soft-tissue compliance measurements in the spinal region of children with juvenile chronic arthritis compared with healthy children and adults. *J Manipulative Physiol Ther* 1995;18(4):226-232.
- KUIS W, HEIJNEN CJ. Rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis: the role of the neuro-endocrine system. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(suppl 10):S29-S34.
- NEUTEBOOM GH, HERTZBERGER TEN CATE R, JONG J de, et al. Antibodies to a 15 kD nuclear antigen in patients with juvenile chronic arthritis and uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(5):1657-1660.
- RIJKERS GT, GRAEFF MEEDER ER de, VOORHORST OGINK M, et al. [Heat-shock proteins and arthritis] Heat-shock eiwitten en artritis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):178-182.

JUVENIELE CHRONISCHE ARTRITIS: Epidemiologie/methodologie

- HERTZBERGER TEN CATE R, DIJKMANS BA. Increased prevalence of spondylarthropathies in parents of children with pauciarticular juvenile chronic arthritis, type 1. *Clin Rheumatol* 1993;12(3):361-363.
- HOGEWEG JA, KUIS W, HUYGEN AC, et al. The pain threshold in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(1):61-67.
- REEKERS P, SCHRETLIN ED, PUTTE LB van de. Increase of HLA-DRw6 in patients with juvenile chronic arthritis. *Tissue Antigens* 1983;22(4):283-288.

JUVENIELE CHRONISCHE ARTRITIS: Manifestaties

- BOVEN K, KERKHOF A, KUIS W. [Systemic juvenile chronic arthritis] Systemische juveniele chronische artritis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):153-157.
- FISELIER T, KUIS W. [Recognition of joint symptoms in childhood] (Herkenning van gewrichtsklachten op de kindertijd. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):142-148.
- HELDERS PJ. Het kind met juveniele reumatoïde artritis. (The child with juvenile rheumatoid arthritis). *Tijdschrift voor Ziekenverpleging* 1978;31(19):866-869.
- HERTZBERGER TEN CATE R, CATS A. [Forms of chronic juvenile arthritis] Vormen van juveniele chronische artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127(49):2217-2219.
- HERTZBERGER TEN CATE R, FISELIER T. [Pauciarticular juvenile chronic arthritis] Pauciarticulaire juveniele chronische artritis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):148-152.
- HERTZBERGER TEN CATE R, VRIES VAN DER VLUGT BC de, SUJLEKOM SMIT LW van, et al. Disease patterns in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Eur J Pediatr* 1992;151(5):339-341.
- HOEVEN H van der, SLAA RL te, KEESSEN W, et al. [Wrist disorders in juvenile chronic arthritis] Polsafwijkingen bij juveniele chronische artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(47):2284-2289.
- SOESBERGEN RM van, LUYK WH van. [Polyarthritis in childhood] Polyarthritis op de kindertijd. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):157-161.

JUVENIELE CHRONISCHE ARTRITIS: Interventies

- HERTZBERGER TEN CATE R, JUNG I, BOS CF. Septa within the suprapatellar region blocking intra-articular steroids in pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(1):93-94.
- HERTZBERGER TEN CATE R, SUJLEKOM SMIT LW van, LEEUWEN MA van. [Drug treatment of juvenile chronic arthritis] Medicamenteuze behandeling van juveniele chronische artritis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):162-167.
- HERTZBERGER TEN CATE R, VRIES VAN DER VLUGT BC de, SUJLEKOM SMIT LW van, et al. Intra-articular steroids in pauciarticular juvenile chronic arthritis, type 1. *Eur J Pediatr* 1991;150(3):170-172.
- HOEVEN H van der, NET J van der, HELDERS PJ, et al. [Physiotherapy and orthopedic treatment of juvenile chronic arthritis] Fysiotherapeutische en orthopedische behandeling van juveniele chronische artritis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):167-172.
- KUIS W, GRAEFF MEEDER ER de, HELDERS PJ, et al. [Current treatment of children with juvenile chronic arthritis] Hedendaagse behandeling van kinderen met juveniele chronische artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(52):2602-2605.

JUVENIELE CHRONISCHE ARTRITIS: Bijwerkingen van interventies

- HERTZBERGER TEN CATE R, CATS A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(1):85-88.

JUVENIELE CHRONISCHE ARTRITIS: Psychosociaal onderzoek

- HUYGEN AC, SINNEMA G. [Psychological and social aspects of juvenile chronic arthritis] Psychologische en sociale aspecten van juveniele chronische artritis. *Tijdschr Kindergeneesk* 1991;59(5):173-178.

JUVENIELE CHRONISCHE ARTRITIS: Case reports

- HERTZBERGER TEN CATE R, VOSSSEN JM, DIJKMANS BA. Juvenile ankylosing spondylitis in X-linked agammaglobulinemia [letter]. *Br J Rheumatol* 1993;32(10):938-939.
- HOEVEN H van der, KEESSEN W, KUIS W. Idiopathic chondrolysis of the hip. A distinct clinical entity? *Acta Orthop Scand* 1989;60(6):661-663.
- MARKUSSE HM. Sensorineural hearing loss in juvenile chronic arthritis [letter; comment]. *Br J Rheumatol* 1993;32(4):350-351.
- WULFFRAAT NM, SANDERS EA, FIJEN CA, et al. Deficiency of the beta subunit of the eighth component of complement presenting as arthritis and exanthem. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1704-1706.

SPONDYLARTROPATHIËN: Pathofysiologie

- BEERSMA MF, BIJLMAKERS MJ, GEELEN JL, et al. HLA-B27 as a receptor for cytomegalovirus. *Curr Eye Res* 1992;11(suppl):141-146.
- BEERSMA MF, DERHAAG PJ, FELTKAMP TE. Serum levels of beta 2-microglobulin in HLA-B27+ patients with acute anterior uveitis and ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):104-107.
- BEERSMA MF, WERTHEIM VAN DILLEN PM, FELTKAMP TE. The influence of HLA-B27 on the infectivity of cytomegalovirus for mouse fibroblasts. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):102-103.
- BERNELOT MOENS HJ. [Can reactive arthritis be caused by *Chlamydia trachomatis*?]. Kan reactieve artritis door *Chlamydia trachomatis* worden veroorzaakt? *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(4):144-146.
- BEUKELMAN CJ, LEEUWEN A van, AERTS PC, et al. Rabbit antisera to enterobacteriaceae isolated from HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis (AS) are lytic for the mononuclear cells of AS patients. *Br J Rheumatol* 1988;27(suppl 2):58-60.
- BLAAUW I, LINDEN S van der, NOHLMANS L. An increased prevalence of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in ankylosing spondylitis: fact or artefact? *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):148.
- BLAAUW I, NOHLMANS L, PEETERS A, et al. Is there any evidence for an association between ankylosing spondylitis and *Borrelia burgdorferi* infection? *J Rheumatol* 1992;19(4):579-581.
- BOHEMEN CG van, ALPHEN AJ van, ZANEN LIM OG, et al. Antibodies against cell envelope antigens of *Yersinia enterocolitica* in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1983;22(suppl 2):83-84.
- BOHEMEN CG van, NABBE AJ, DINANT HJ, et al. Lack of serologically defined arthritogenic *Shigella flexneri* cell envelope antigens in post-dysenteric arthritis. *Immunol Lett* 1986;13(4):197-201.
- BOHEMEN CG van, NABBE AJ, GOEI THE HS, et al. [Seronegative ("reactive") arthritis; bacterial cell envelope antigens with cross reactions against HLA-B27]. Seronegative ("reactive") arthritis; bacteriële celenvolp-antigenen met kruisreacties tegen HLA-B27. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(19):882-886.
- BOHEMEN CG van, NABBE AJ, GOEI THE HS, et al. Antibodies to Enterobacteriaceae in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1988;15(2):143-147.
- BOHEMEN CG van, NABBE AJ, GOEI THE HS, et al. Serum IgA to enterobacteria in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1986;15(3):305-309.
- BOHEMEN CG van, NABBE AJ, GRUMET FC, et al. Lack of correlation between HLA-B27 like antigenic epitopes on *Shigella flexneri* and the occurrence of reactive arthritis. *Clin Exp Immunol* 1986;65(3):679-682.
- BOHEMEN CG van, NABBE AJ, LANDHEER JE, et al. HLA-B27M1M2 and high immune responsiveness to *Shigella flexneri* in post-dysenteric arthritis. *Immunol Lett* 1986;13(1-2):71-74.
- BOHEMEN CG van, NABBE AJ, ZANEN HC, et al. Serology and bacteriology in reactive arthritis [letter]. *Ann Rheum Dis* 1986;45(3):262-263.
- BOHEMEN CG van, WETERINGS E, GOEI THE HS, et al. Enterobacterial involvement in the pathogenesis of secondary ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1988;27(suppl 2):61-67.
- BOHEMEN CG van, WETERINGS E, NABBE AJ, et al. Raised serum IgA to common cell envelope antigens supports enterobacterial inductive contribution to pathogenesis of secondary ankylosing spondylitis. *Immunol Lett* 1987;14(4):303-306.
- BREUNING MH, BREUR BS, ENGELSMA MY, et al. Specificity of anti-HLA-B27 cytotoxic T lymphocytes. *Tissue Antigens* 1983;22(4):267-282.
- BREUNING MH, LUCAS CJ, BREUR BS, et al. Subtypes of HLA-B27 detected by cytotoxic T lymphocytes and their role in self-recognition. *Hum Immunol* 1982;5(4):259-288.
- BREUNING MH, SPITS H, VRIES JE de, et al. A cloned cytotoxic T-lymphocyte (CTL) line recognizing a subtype of HLA B27. *Hum Immunol* 1984;9(4):231-242.
- BREUR VRISENDORP BS, POST FA, WAAL LP de, et al. Blood lymphocytes from ankylosing spondylitis patients fail to induce disease-specific cytotoxic T lymphocytes. *Hum Immunol* 1989;25(3):149-155.
- BREUR VRISENDORP BS, VINGERHOED J, KUIPERS KC, et al. Effect of a Tyr-to-His point-mutation at position 59 in the alpha-1 helix of the HLA-B27 class-I molecule on allospecific and virus-specific cytotoxic T-lymphocyte recognition. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):36-43.
- BREUR VRISENDORP BS, WAAL LP de, IVANYI P. Different linkage disequilibria of HLA-B27 subtypes and HLA-C locus alleles. *Tissue Antigens* 1988;32(2):74-77.
- BROEKEMA N, LINNSEN A, LUYENDIJK L, et al. Association of Gm allotypes with the occurrence of ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive anterior uveitis [letter]. *Am J Ophthalmol* 1986;102(4):549.
- CAPKOVA J, IVANYI P. H-2 influence on ankylosing enthesopathy of the ankle (ANKENT). *Folia Biol Praha* 1992;38(3-4):258-262.
- FELTKAMP TE. Are gram negative bacteria involved in HLA-B27 associated uveitis? *Br J Ophthalmol* 1995;79(8):718.
- FELTKAMP TE. Factors involved in the pathogenesis of HLA-B27 associated arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;101(suppl):213-217.
- FELTKAMP TE. Immunology of AS in AAU patients [letter]. *Immunol Today* 1994;15(12):596.
- FELTKAMP TE. New views on B27 associated diseases. *Neth J Med* 1989;35(3-4):119-122.
- FELTKAMP TE, VERJANS G. The pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. *Rheumatology in Europe* 1995;(suppl 2):45-47.
- FRANSSSEN MJ, PUTTE LB van de, GRIBNAU FW. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1985;44(11):766-771.
- GAAG R van der, LUYENDIJK L, LINNSEN A, et al. Expression of HLA-B27 antigens on mononuclear leucocytes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 1985;60(2):311-315.
- GEZCY AF, LEEUWEN A van, ROOD JJ van, et al. Blind confirmation in Leiden of Geczy factor on the cells of Dutch patients with ankylosing spondylitis. *Hum Immunol* 1986;17(3):239-245.
- HERMANN E, LOHSE AW, ZEE R van der, et al. Synovial fluid-derived *Yersinia*-reactive T cells responding to human 65-kDa heat-shock protein and heat-stressed antigen-presenting cells. *Eur J Immunol* 1991;21(9):2139-2143.
- IVANYI P. B27-transgenic mice and disease. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):97.
- IVANYI P. Dysfunction of HLA-B27. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):51-69.
- IVANYI P. Immunogenetic basis of the seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4(4):484-493.
- IVANYI P. Immunogenetics of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5(4):436-445.
- KIEVITS F, BOERENKAMP WJ, LOKHORST W, et al. Specificity and frequency of primary anti-HLA cytotoxic T lymphocytes in normal and HLA-B27.2-, HLA-B27.5-, and HLA-Cw3-transgenic mice. A transgenic model for MHC xenorecognition. *J Immunol* 1990;144(12):4513-4519.
- KIEVITS F, IVANYI P, KRIMPENFORT P, et al. HLA-restricted recognition of viral antigens in HLA transgenic mice. *Nature* 1987;329(6136):447-449.
- KIEVITS F, LOKHORST W, IVANYI P. Abnormal anti-viral immune response in mice is corrected in HLA-B27.2-transgenic mice. *Eur J Immunol* 1990;20(5):1189-1192.
- KIEVITS F, WUFFELS J, LOKHORST W, et al. HLA expression and function in single and double HLA-B27-transgenic mice. *Tissue Antigens* 1989;34(1):50-63.
- KIEVITS F, WUFFELS J, LOKHORST W, et al. Recognition of xeno-(HLA, SLA) major histocompatibility complex antigens by mouse cytotoxic T cells is not H-2 restricted: a study with transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(2):617-620.
- KIJLSTRA A, LINNSEN A, OCKHUZEN T. Association of Gm allotypes with the occurrence of ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1984;98(6):732-735.
- KIJLSTRA A, LUYENDIJK L, GAAG R van der, et al. IgG and IgA immune response against *Klebsiella* in HLA-B27-associated anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1986;70(2):85-88.
- KONING J de, HEESMANN J, HOOIKAMP KORSTANJE JA, et al. *Yersinia* in intestinal biopsy specimens from patients with seronegative spondyloarthropathy: correlation with specific serum IgA antibodies. *J Infect Dis* 1989;159(1):109-112.
- KREGTEN E van, HUBER BRUNING O, VANDENBROUCKE JP, et al. No conclusive evidence of an epidemiological relation between *Klebsiella* and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1991;18(3):384-388.
- KUIPERS S, PELT J van, VERHEESEN PE, et al. Patients with ankylosing spondylitis and healthy relatives do not show increased small intestinal permeability with the lactulose-mannitol test. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(4):413-416.
- LONARONS RJ, BODEGOM PC van, LANDHEER JE, et al. [5 cases of reactive arthritis following a *Shigella flexneri* epidemic in the Netherlands]. Vijf gevallen van reactieve artritis na een *Shigella flexneri*-epidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(19):892-894.
- MACKIEWICZ A, KHAN MA, REYNOLDS TL, et al. Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989;48(2):99-103.
- NUOJ FL, EYS G van, SCHOONE G, et al. Search for a common DNA fragment in B27+ AS+ lymphocytes and an *E. coli* strain from a patient with AS [letter]. *J Rheumatol* 1989;16(4):561-562.
- PEETERS AJ, BOOM BW, ROOD DIJK HH de, et al. Cutaneous immunofluorescence in ankylosing spondylitis. Absence of correlation with disease activity. *J Rheumatol* 1990;17(2):234-237.
- PEETERS AJ, DAHA MR, SMEETS TJ, et al. Bone marrow IgA and IgA subclass synthesis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1992;19(5):751-753.
- PEETERS AJ, WALL BAKE AW van den, ALBADA KUIPERS GA van, et al. IgA containing immune complexes and hematuria in ankylosing spondylitis. A prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1988;15(11):1682-1687.
- PEETERS AJ, WALL BAKE AW van den, DALSEN AD van, et al. Relation of microscopic haematuria in ankylosing spondylitis to circulating IgA containing immune complexes [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1988;47(8):645-647.
- ROOD JJ van, LEEUWEN A van, IVANYI P, et al. Blind confirmation of Geczy factor in ankylosing spondylitis [letter]. *Lancet* 1985;2(8461):943-944.
- VEGA MA, BRAGADO R, IVANYI P, et al. Molecular analysis of a functional subtype of HLA-B27. A possible evolutionary pathway for HLA-B27 polymorphism. *J Immunol* 1986;137(11):3557-3565.
- VERJANS GM, LINDEN SM van der, EYS GJ van, et al. Restriction fragment length polymorphism of the tumor necrosis factor region in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):488-489.
- VERJANS GM, MESSER G, WEISS EH, et al. Polymorphism of the tumor necrosis factor region in relation to disease: an overview. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(1):177-186.
- VERJANS GM, RINGROSE JH, ALPHEN L van, et al. Entrance and survival of *Salmonella typhimurium* and *Yersinia enterocolitica* within human B- and T-cell lines. *Infect Immun* 1994;62(6):2229-2235.
- VRIES DD de, DEKKER SAEYS AJ, GYODI E, et al. Absence of autoantibodies to peptides shared by HLA-B27.5 and *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in serum samples from HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):783-788.
- VRIES DD de, DEKKER SAEYS AJ, GYODI E, et al. Failure to detect cross-reacting antibodies to HLA-B27.5 and *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in sera from patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):72.
- VRIES DD de, DEKKER SAEYS AJ, GYODI E, et al. Failure to detect cross-reacting antibodies to HLA-B27.5 and *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in sera from patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Scand J Rheumatol* 87(suppl):72.
- WAAL LP de, KROM FE, BREUR VRISENDORP BS, et al. Conventional alloantisera can recognize the same HLA-B27 polymorphism as detected by cytotoxic T lymphocytes. *Hum Immunol* 1987;20(4):265-271.
- WARMOLD A, WALL BAKE L van den, PEETERS AJ, et al. Immunoglobulin synthesis by peripheral blood lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15(9):1410-1414.
- WEINREICH S, HOEBE B, IVANYI P. Maternal age influences risk for HLA-B27 associated ankylosing enthesopathy in transgenic mice. *Ann Rheum Dis* 1995;54(9):754-756.

SPONDYLARTROPATHIEEN: Epidemiologie/methodologie

- BAKKER C, BOERS M, LINDEN S van der. Measures to assess ankylosing spondylitis: taxonomy, review and recommendations. *J Rheumatol* 1993;20(10):1724-1730.
- BAKKER C, LINDEN S van der, SANTEN HOEFFT M van, et al. Problem elicitation to assess patient priorities in ankylosing spondylitis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995;22(7):1304-1310.
- BAKKER C, RUTTEN VAN MOLKEN M, HIDDING A, et al. Patient utilities in ankylosing spondylitis and the association with other outcome measures. *J Rheumatol* 1994;21(7):1298-1304.
- BAKKER C, RUTTEN M, DOORLAER E van, et al. Feasibility of utility assessment by rating scale and standard gamble in patients with ankylosing spondylitis or fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21(2):269-274.
- BOERS M. Predicting outcome of ankylosing spondylitis: prognosis or hindsight? [editorial; comment]. *J Rheumatol* 1994;21(10):1789-1790.
- BREUR VRISENDORP BS, DEKKER SAEYS AJ, IVANYI P. Distribution of HLA-B27 subtypes in patients with ankylosing spondylitis: the disease is associated with a common determinant of the various B27 molecules. *Ann Rheum Dis* 1987;46(5):353-356.
- BREUR VRISENDORP BS, NEEFJES JC, HUIS B, et al. Identification of new B27 subtypes (B27C and B27D) prevalent in oriental populations. *Hum Immunol* 1986;16(2):163-168.
- CATS A, LINDEN SJ van der, GOEI THE HS, et al. Proposals for diagnostic criteria of ankylosing spondylitis and allied disorders. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(2):167-171.
- GREEMERS MC, HOF MA van, FRANSSEN MJ, et al. A Dutch version of the functional index for ankylosing spondylitis: development and validation in a long-term study. *Br J Rheumatol* 1994;33(9):842-846.
- DEKKER SAEYS AJ, KEAT AC. Follow-up study of ankylosing spondylitis over a period of 12 years (1977-1989). *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):120-121; discussion 121.
- DERHAAG PJ, FELTKAMP TE. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Int Ophthalmol* 1990;14(1):19-23.
- DERHAAG PJ, HORST AR van der, WAAL LP de, et al. HLA-B27+ acute anterior uveitis and other antigens of the major histocompatibility complex. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(10):2160-2164.
- DERHAAG PJ, LINSEN A, BROEKEMA N, et al. A familial study of the inheritance of HLA-B27-positive acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1988;105(6):603-606.
- DERHAAG PJ, WAAL LP de, LINSEN A, et al. Acute anterior uveitis and HLA-B27 subtypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(7):1137-1140.
- FELTKAMP TE. HLA-B27 and acute anterior uveitis. *Curr Eye Res* 1990;9(suppl):213-218.
- HIDDING A, SANTEN M van, KLERKE E de, et al. Comparison between self-report measures and clinical observations of functional disability in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21(5):810-823.
- HIDDING A, WITTE L de, LINDEN S van der. Determinants of self-reported health status in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1994;21(2):275-278.
- JONGH BM de, LINDEN SM van der, VOLKERS WS, et al. Genetics of non-HLA marker genes in HLA-B27-positive and -negative ankylosing spondylitis families. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):127-130.
- KHAN MA, LINDEN SM van der, KUSHNER I, et al. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum* 1985;28(1):40-43.
- LINDEN SM van der, CATS A, VALKENBURG HA. On the prevalence of ankylosing spondylitis [letter]. *J Rheumatol* 1988;15(2):375-377.
- LINDEN SM van der, GOEI THE HS, KHAN MA, et al. Roma locuta, causa non fita: parameters that need to be considered in revision of criteria for ankylosing spondylitis and seronegative polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(suppl 1):S109-S110.
- LINDEN SM van der, KHAN MA. The risk of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a reappraisal. *J Rheumatol* 1984;11(6):727-728.
- LINDEN SM van der, KHAN MA, RENTSCH HU, et al. Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15(5):836-839.
- LINDEN SM van der, RENTSCH HU, GERBER N, et al. The association between ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis and HLA-B27: the results of a Swiss family study. *Br J Rheumatol* 1988;27(suppl 2):30-41.
- LINDEN S van der, VALKENBURG HA, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-368.
- LINDEN S van der, VALKENBURG H, CATS A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study. *Br J Rheumatol* 1983;22(suppl 2):18-19.
- LINSSEN A. B27+ disease versus B27- disease. *Scand J Rheumatol* 87(suppl):111-8.
- LINSSEN A. B27+ disease versus B27- disease. *Scand J Rheumatol* 1990;87(suppl):111-118; discussion 118-9.
- LINSSEN A, DEKKER SAEYS AJ, DANDRIEU MR, et al. Possible ankylosing spondylitis in acute anterior uveitis. *Br J Rheumatol* 1983;22(suppl 2):137-143.
- LINSSEN A, DEKKER SAEYS AJ, DIJKSTRA PF, et al. The use of HLA-B27 as a diagnostic and prognostic aid in acute anterior uveitis (AAU) in The Netherlands. *DOCUMENTA OPTHALMOLOGICA* 1986;84(2):217-23.
- LINSSEN A, FELTKAMP TE. B27 positive diseases versus B27 negative diseases. *Ann Rheum Dis* 1988;47(5):431-439.
- LINSSEN A, MEENKEN C. Outcomes of HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995;120(3):351-361.
- LINSSEN A, ROTHOVA A, BROEKEMA N, et al. Genes on chromosome 14q and their role in the pathogenesis of HLA-B27 associated diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(suppl 1):S89-S95.
- LINSSEN A, ROTHOVA A, VALKENBURG HA, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(9):2568-2578.
- ROBINSON WP, LINDEN SM van der, KHAN MA, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients [see comments]. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1135-1141.
- ROMUNDE LK van, CATS A, HERMANS J, et al. Psoriasis and arthritis. III. A cross-sectional comparative study of patients with "psoriatic arthritis" and seronegative and seropositive polyarthritis: radiological and HLA aspects. *Rheumatol Int* 1984;4(2):67-73.
- ROMUNDE LK van, STRONKS DL, RUPMA SE, et al. [Number of admissions for Reiter's disease (ICD-9-code 099.3) in Dutch hospitals in 1981-1987] Het aantal opnamen voor de ziekte van Reiter (ICD-9-code 099.3) in Nederlandse ziekenhuizen over de periode 1981-1987. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(6):305-306.
- ROMUNDE LK van, VALKENBURG HA, SWART BRUINSMA W, et al. Psoriasis and arthritis. I. A population study. *Rheumatol Int* 1984;4(2):55-60.
- ROTHOVA A, BUITENHUIS HJ, CHRISTIAANS BJ, et al. Acute anterior uveitis (AAU) and HLA-B27. *Br J Rheumatol* 1983;22(suppl 2):144-145.
- ROTHOVA A, BUITENHUIS HJ, MEENKEN C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1982;66(3):137-141.
- RUTTEN-VAN MOLKEN MP, BAKKER CH, DOORLAER EK van, et al. Methodological issues of patient utility measurement: Experience from two clinical trials. *Med Care* 1995;33(9):922-937.

SPONDYLARTROPATHIEEN: Manifestaties

- BERDEN JH, MUYTJENS HL, PUTTE LB van de. Reactive arthritis associated with *Campylobacter jejuni* enteritis. *Br Med J* 1979;1(6160):380-381.
- BOHEMEN CG van, LONARONS RJ, BODEGOM P van, et al. Susceptibility and HLA-B27 in post-dysenteric arthropathies. *Immunology* 1985;56(2):377-379.
- CATS A. Psoriasis and arthritis. *Cutis* 1990;46(4):323-329.
- FELTKAMP TE. HLA and uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14(5-6):327-333.
- FRANKFORT C, SWAAK AJ. [Bechterew's disease] De ziekte van Bechterew. *Tijdschr Ziektenverp* 1984;37(14):440-442.
- GOEI THE HS, CATS A, LINDEN S van der. Isolated lesions of the manubriosternal joint in patients with inflammatory back pain and negative sacroiliac and spinal radiographs. *Rheumatol Int* 1986;6(5):245-249.
- GOEI THE HS, LEHMENS AJ, GOEDHARD G, et al. Radiological and scintigraphic findings in patients with a clinical history of chronic inflammatory back pain. *Skeletal Radiol* 1985;14(4):243-248.
- HEYDEN KW van der, VERHAAR JA, OOOY A van. Een gevaarlijk stijve nek bij ziekte van Bechterew. (A dangerously stiff neck in Bechterew's disease). *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(30):1433-5.
- LAAR MA van de, MOENS HJ, KORST JK van der. Absence of an association between ankylosing spondylitis and IgA nephropathy [letter; comment]. *Ann Rheum Dis* 1989;48(3):262-264.
- LANDWE RE, GOEI THE HS. Ankylosing spondylitis and peripheral joint disease. *Clin Rheumatol* 1989;9(1):87-90.
- LANTING PJ, RASKER JJ, KRUIJSEN MW, et al. [Spondylodiscitis in Bechterew's disease; inflammation or trauma? Description of 6 patients] Spondylodiscitis bij de ziekte van Bechterew; ontsteking of trauma? Een beschrijving van 6 patienten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(40):1997-2001.
- LINDEN SM van der. Clinical and radiographic features of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1990;2(4):563-569.
- LINDEN S van der, HEIJDE DM van der. Ankylosing spondylitis and other B27 related spondylarthropathies. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9(2):355-373.
- MEIJERS KA, THOMPSON J, CATS A. (Sub)acute microbiele ontsteking van de wervelkolom: spondylodiscitis. ((Sub)acute microbial inflammation of the spine: spondylodiscitis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126(19):851-856.
- MIEDEMA HS, LAAR MA van de, BERNELOT MOENS HJ, et al. [Number of admissions for Reiter's disease (ICD-9-code 099.3) in Dutch hospitals in the period 1981-1987 (letter)] Het aantal opnamen voor de ziekte van Reiter (ICD-9-code 099.3) in Nederlandse ziekenhuizen over de periode 1981-1987. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(18):328.
- OLIJEN PL van, BOERSMA JW. Vertraagde diagnosestelling bij de ziekte van Bechterew. (Delayed diagnosis in Bechterew's disease). *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126(39):1761-1764.
- PEETERS AJ, WOLDE S ten, SEDNEY MI, et al. Heart conduction disturbance: an HLA-B27 associated disease. *Ann Rheum Dis* 1991;50(6):348-350.
- PUTTE LB van de, BERDEN JH, BOERBOOMS MT, et al. Reactive arthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Rheumatol* 1980;7(4):531-535.
- ROMUNDE LK van, CATS A, HERMANS J, et al. Psoriasis and arthritis. II. A cross-sectional comparative study of patients with "psoriatic arthritis" and seronegative and seropositive polyarthritis: clinical aspects. *Rheumatol Int* 1984;4(2):61-65.
- SWAAK AJ, FRANKFORT I, MENON RS, et al. Absence of IgA nephropathy in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 1986;6(4):145-149.
- SWAAK AJ, SOESBERGEN RM van, KORST JK van der. Arthritis associated with salmonella infection. *Clin Rheumatol* 1982;1(4):275-279.
- WALL BAKE AW van den, KROON HM, LINDEN SM van der, et al. Association of IgA nephropathy with minor radiological abnormalities of the sacroiliac joints [letter]. *Clin Nephrol* 1988;29(3):163.
- ZIERHUT M, FELTKAMP TEW, FORRESTER J, et al. Immunology of the eye and the joint. *Immunology Today* 1994;15:249-251.

SPONDYLARTROPATHIEEN: Diagnostiek

- DIJKSTRA PF, VLEEMING A, STOECKART R. Complex motion tomography of the sacroiliac joint. An anatomical and roentgenological study. *Floto. Fortschritte auf dem gebiete der rontgenstrahlen und der nuklearmedizin* 1989;150(6):635-42.
- HOUTMAN PM. [Ankylosing spondylitis, a diagnosis with detours (letter)] Spondylitis ankylopoetica, een diagnose met omwegen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(47):2366.
- KORST JK van der. [Has hla-B27 typing any significance for the diagnosis of ankylosing spondylitis? Heeft HLA-B27-typing betekenis voor de diagnostiek van spondylitis ankylopoetica?] *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130(27):1219-1220.

LINSEN A. [Diagnosis of systemic causes of uveitis; a matter for ophthalmologist and internist (letter)] Diagnostiek van systemische oorzaken van uveitis; een zaak van oogarts en internist. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138(24):1247.

OTTEN HG, SOEST M van, BIJLSMA JWJ, et al. Clinical application of the polymerase chain reaction in the detection of HLA-B27 alleles. Clin Exp Rheumatol 1995;13:741-743.

SPONDYLARTROPATHIEEN: Interventies

BAKKER C, HIDDING A, LINDEN S van der, et al. Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial. J Rheumatol 1994;21(2):264-268.

CREEMERS MC, FRANSSEN MJ, PUTTE LB van de, et al. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. J Rheumatol 1995;22(6):1104-1107.

CREEMERS MC, RIEL PL van, FRANSSEN MJ, et al. Second-line treatment in seronegative spondylarthropathies. Semin Arthritis Rheum 1994;24(2):71-81.

DOUGADOS M, LINDEN S van der, LEIRISALO-REPO M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1995;38:618-627.

FRANSSEN MJ, GRIBNAU FW, PUTTE LB van de. A comparison of diflunisal and phenylbutazone in the treatment of ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 1986;5(2):210-220.

FRANSSEN MJ, HERWAARDEN CL van, PUTTE LB van de, et al. Lung function in patients with ankylosing spondylitis. A study of the influence of disease activity and treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol 1986;13(5):936-940.

FRANSSEN MJ, TAN Y, FREIJ I, et al. Specimen handling in an HPLC determination of phenylbutazone and its major metabolites in plasma, avoiding degradation of the compounds. Pharm Weekbl Sci 1988;8(4):229-233.

GERWEN F van, KORST JK van der, GRIBNAU FW. Double-blind trial of naproxen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1978;37(1):85-88.

HIDDING A, LINDEN S van der, BOERS M, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. Arthritis Care Res 1993;6(3):117-125.

HIDDING A, LINDEN S van der, GIELEN X, et al. Continuation of group physical therapy is necessary in ankylosing spondylitis: results of a randomized controlled trial. Arthritis Care Res 1994;7(2):90-96.

HIDDING A, LINDEN S van der, WITTE L de. Therapeutic effects of individual physical therapy in ankylosing spondylitis related to duration of disease. Clin Rheumatol 1993;12(3):334-340.

HOOGKAMP KORSTANJE JA, KONING J de, HEESEMANN J, et al. Influence of antibiotics on IgA and IgG response and persistence of Yersinia enterocolitica in patients with Yersinia-associated spondylarthropathy. Infection 1992;20(2):53-57.

NIENHUIS RL, HOEKSTRA AJ. Transcutaneous electronic nerve stimulation in ankylosing spondylitis [letter]. Arthritis Rheum 1984;27(9):1074-1075.

PEETERS AJ, DIJKMANS BA, SCHROEFF JG van der. Fumaric acid therapy for psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study [letter]. Br J Rheumatol 1992;31(7):502-504.

SPONDYLARTROPATHIEEN: Psychosociaal onderzoek

ELST P, SYBESMA T, STADT RJ van der, et al. Sexual problems in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1984;27(2):217-220.

HIDDING A, LINDEN S van der. Factors related to change in global health after group physical therapy in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 1995;14(3):347-351.

ZANT JL, DEKKER-SAEYS AJ, BURGH IC van den, et al. Sthenia, ambition and educational level in patients suffering from ankylosing spondylitis: a controlled study of personality features as compared to rheumatoid arthritis and unspecified low back pain. Clin Rheumatol 1982;1(4):243-250.

SPONDYLARTROPATHIEEN: Case reports

GOEI THE HS, CATS A. Follow-up findings in three patients with spinal ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 1986;15(2):221-223.

HAVERMAN JF, ALBADA KUIPERS GA van, DOHMEN HJ, et al. Atrioventricular conduction disturbance as an early feature of Reiter's syndrome. Ann Rheum Dis 1988;47(12):1017-1020.

PEETERS AJ, WALL BAKE AW van den, DAHA MR, et al. Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. Ann Rheum Dis 1990;49(8):636-640.

SPRENGELS SH, LINSEN A, FELTKAMP TE. Spondylarthropathy and selective IgA deficiency. Rheumatol Int 1995;14(6):261-263.

SYSTEME/BINDWEESFELSIKTEN: Pathofysiologie

- ANDEL AC van, GRUYS E, KRONEMAN J, et al. Amyloid in the horse: a report of nine cases. *Equine Vet J* 1988;20(4):277-285.
- APPERLOO RENKEMA HZ, BOOTSMA H, MULDER BI, et al. Host-microflora interaction in systemic lupus erythematosus (SLE): circulating antibodies to the indigenous bacteria of the intestinal tract. *Epidemiol Infect* 1995;114(1):133-141.
- APPERLOO RENKEMA HZ, BOOTSMA H, MULDER BI, et al. Host-microflora interaction in systemic lupus erythematosus (SLE): colonization resistance of the indigenous bacteria of the intestinal tract. *Epidemiol Infect* 1994;112(2):367-373.
- BERDEN JH, TERMAAT RM, BRINKMAN K, et al. Binding of anti-DNA antibodies to glomerular heparan sulfate: a new clue for the pathogenesis of SLE nephritis? *Nephrologie* 1989;10(3):127-132.
- BERDEN JH, THEOFILOPOULOS AN. Current views on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1982;25(4):110-117.
- BILLSMA JW, PLATER ZYBERK C, MUMFORD P, et al. Lack of natural antibodies in rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 1990;10(3):107-112.
- BODEUTSCH C, WILDE PC de, KATER L, et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome: prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J Clin Pathol* 1993;46(2):123-128.
- BOLLEN CW, RIJKERS GT, ZEGERS BJ, et al. [Current viewpoints in the pathogenesis of Kawasaki disease] Nieuwe inzichten in de pathogenese van de ziekte van Kawasaki. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(11):549-554.
- BORG EJ ter, GROEN H, HORST G, et al. Clinical associations of antinuclear protein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20(3):164-173.
- BORG EJ ter, HORST G, HUMMEL E, et al. Rises in anti-double stranded DNA antibody levels prior to exacerbations of systemic lupus erythematosus are not merely due to polyclonal B cell activation. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;59(1):117-128.
- BORG EJ ter, HORST G, LIMBURG PC, et al. Changes in plasma levels of interleukin-2 receptor in relation to disease exacerbations and levels of anti-dsDNA and complement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1990;82(1):21-26.
- BORG EJ ter, HORST G, LIMBURG PC, et al. Shifts of anti-Sm-specific antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: analysis by counter-immunoelectrophoresis, immunoblotting and RNA-immunoprecipitation. *J Autoimmun* 1991;4(1):155-164.
- BOZIC B, PRUIJN GJ, ROZMAN B, et al. Sera from patients with rheumatic diseases recognize different epitope regions on the 52-kD Ro/SS-A protein. *Clin Exp Immunol* 1993;94(2):227-235.
- BREEDVELD FC, LAFFEBER GJ, DOEKES G, et al. Felty syndrome: autoimmune neutropenia or immune-complex-mediated disease? *Rheumatol Int* 1985;5(6):253-258.
- BRINKMAN K, DAM A van, BRINK H van den, et al. Murine monoclonal antibodies to DNA. A comparison of MRL/lpr, NZB/W and chronically graft-versus-host-diseased mice. *Clin Exp Immunol* 1990;80:274-280.
- BRINKMAN K, TERMAAT R, BERDEN JH, et al. Anti-DNA antibodies and lupus nephritis: the complexity of crossreactivity [see comments]. *Immunol Today* 1990;11(7):232-234.
- BRINKMAN K, TERMAAT RM, JONG J de, et al. Cross-reactive binding patterns of monoclonal antibodies to DNA are often caused by DNA/anti-DNA immune complexes. *Res Immunol* 1988;140:595-612.
- BROEK M van den, BOEJE L, SWAAK A, et al. Functional analysis of synovial fluid and peripheral blood T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15:137-143.
- BROUWER E, COHEN TERVAERT JW, HORST G, et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol* 1991;83(3):379-386.
- BROUWER E, HUITEMA MG, MULDER AH, et al. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1994;45(4):1120-1131.
- BROUWER E, STEGEMAN CA, HUITEMA MG, et al. T cell reactivity to proteinase 3 and myeloperoxidase in patients with Wegener's granulomatosis (WG). *Clin Exp Immunol* 1994;98(3):448-453.
- BROUWER E, WEENING JJ, KLOK PA, et al. Induction of an humoral and cellular (auto) immune response to human and rat myeloperoxidase(MPO) in Brown-Norway(BN), Lewis and Wistar Kyoto(WKY) rat strains. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:139-142.
- BRUGGEN MC van, KRAMERS C, HYLKEMA MN, et al. Pathophysiology of lupus nephritis: the role of nucleosomes. *Neth J Med* 1994;45(6):273-279.
- BRUGGEN MC van, KRAMERS C, HYLKEMA MN, et al. Decrease of heparan sulfate staining in the glomerular basement membrane in murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1995;146(3):753-763.
- CATS HA, TERVAERT JW, WIJIK R van, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:363-368.
- COHEN TERVAERT JW, GOLDSCHMEDING R, ELEMA JD, et al. Antimyeloperoxidase antibodies in the Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 1991;46(1):70-71.
- COHEN TERVAERT JW, GOLDSCHMEDING R, ELEMA JD, et al. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1264-1272.
- COHEN TERVAERT JW, KALLENBERG CGM. Anti-myeloperoxidase antibodies in Churg Strauss syndrome (letter). *J Neurol* 1993;240:449-450.
- COHEN TERVAERT JW, KALLENBERG CG. Anti-cytoplasmic antibody in Wegener's granulomatosis [letter]. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):767.
- COHEN TERVAERT JW, LIMBURG PC, ELEMA JD, et al. Detection of autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes: a useful adjunct to classification of patients with biopsy-proven necrotizing arteritis. *Am J Med* 1991;91(1):59-66.
- COHEN TERVAERT JW, MULDER AHL, STEGEMAN C, et al. Occurrence of autoantibodies to human leukocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis* 1993;52:115-120.
- COHEN TERVAERT JW, STEGEMAN CA, BROUWER E, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: a new class of autoantibodies in glomerulonephritis, vasculitis and other inflammatory disorders. *Neth J Med* 1994;45(6):262-272.
- COREMANS IEM, BRUIJN JA, HEER E de, et al. Stabilization of glomerular deposits of C1q by antibodies against C1q in mice. *J Clin Lab Immunol* 1995;44:47-61.
- COREMANS IE, DAHA MR, VOORT EA van der, et al. Subclass distribution of IgA and IgG antibodies against C1q in patients with rheumatic diseases. *Scand J Immunol* 1995;41(4):391-397.
- DAHA MR, ES LA van, HAZEVOET HM, et al. Degradation of soluble immunoglobulin aggregates in vitro by monocytes from normal subjects and from patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 1982;16(2):117-122.
- DAHA MR, HAZEVOET HM, ES LA van. Heterogeneity, polypeptide chain composition and antigenic reactivity of autoantibodies (F-42) that are directed against the classical pathway C3 convertase of complement and isolated from sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1984;58(3):614-620.
- DAHA MR, HAZEVOET HM, ES LA van. Regulation of immune complex-mediated complement activation by autoantibodies (F-42) isolated from sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1983;53(3):541-546.
- DAHA MR, HAZEVOET HM, ES LA van, et al. Stabilization of the classical pathway C3 convertase C42, by a factor F-42, isolated from serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 1980;40(3):417-424.
- DAHA MR, HAZEVOET HM, HERMANS J, et al. Relative importance of C4 binding protein in the modulation of the classical pathway C3 convertase in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1983;54(1):248-252.
- DAM AP van, WINKEL I, SMEENK R, et al. cDNA cloning of small nuclear and cytoplasmic RNA-associated proteins. *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):20-28.
- DAM AP van, WINKEL I, ZULSTRA-BAALBERGEN J, et al. Cloned human snRNP proteins B and B' differ only in their carboxy-terminal part. *EMBO J* 1988;7:3853-3860.
- DERKSEN RH, BOUMA BN, KATER L. The prevalence and clinical associations of the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1987;16(3):185-192.
- DERKSEN RH, DAM AP van, GMEIG MEYLING FH, et al. A prospective study on antinuclear P proteins in two cases of familial lupus and recurrent psychosis. *Ann Rheum Dis* 1990;49(10):779-782.
- DERKSEN RH, HASSELAAR P, COOSTING JD, et al. The antiphospholipid antibody dilemma. *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):39-44.
- DERKSEN RH, KATER L. [Lupus anticoagulant: an old phenomenon in a new perspective] Het lupusanticoagulant: een oud fenomeen in een nieuw perspectief. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130(19):849-851.
- DERKSEN RH, KATER L. Lupus anticoagulant: revival of an old phenomenon. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3(4):349-357.
- DERKSEN RH, SCHURMAN HJ, HEIJNEN CJ, et al. Cold lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Vox Sang* 1984;46(6):366-376.
- DOLMAN KM, STEGEMAN CA, WIEL BA van de, et al. Relevance of classic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (C-ANCA)-mediated inhibition of proteinase 3-alpha 1-antitrypsin complexation to disease activity in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993;93(3):405-410.
- DRAEGER AM, SWAAK AJ, BRINK HG van den, et al. T cell function in systemic lupus erythematosus: normal production of and responsiveness to interleukin 2. *Clin Exp Immunol* 1986;64(1):80-87.
- EEKELN CA van, SALDEN MH, HABETS WJ, et al. On the existence of an internal nuclear protein structure in HeLa cells. *Exp Cell Res* 1982;141(1):181-190.
- ES JH van, GMEIG MEYLING FH, AKKER WR van de, et al. Somatic mutations in the variable regions of a human IgG anti-double-stranded DNA autoantibody suggest a role for antigen in the induction of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1991;173(2):461-470.
- FAABER P, CAPEL PJ, RIJKE GP, et al. Cross-reactivity of anti-DNA antibodies with proteoglycans. *Clin Exp Immunol* 1984;55(3):502-508.
- FAABER P, V MF, RIJKE TP, et al. Direct binding of monomeric anti-DNA antibodies to Raji cells. *Scand J Immunol* 1985;22(5):539-548.
- GEEST SA van der, MARKUSSE HM, SWAAK AJ. Beta 2 microglobulin measurements in saliva of patients with primary Sjogren's syndrome: influence of flow. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):461-463.
- GELDER CW van, THUSSEN JP, KLAASSEN EC, et al. Common structural features of the Ro RNP associated hY1 and hY5 RNAs. *Nucleic Acids Res* 1994;22(13):2488-2506.
- GOLDSCHMEDING R, COHEN TERVAERT JW, GANS RO, et al. Different immunological specificities and disease associations of c-ANCA and p-ANCA. *Neth J Med* 1990;36(3-4):114-116.
- GOLDSCHMEDING R, SCHOOT CE van der, BOKKEL HUJINK D ten, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84(5):1577-1587.
- GOLDSCHMEDING R, TERVAERT JW, DOLMAN KM, et al. ANCA: a class of vasculitis-associated autoantibodies against myeloid granule proteins: clinical and laboratory aspects and possible pathogenetic implications. *Adv Exp Med Biol* 1991;297:129-139.
- GROOT ER de, LAMERS MC, AARDEN LA, et al. Dissociation of DNA/anti-DNA complexes at high pH. *Immunol Comm* 1980;9:515-528.
- GROOT PG de, DERKSEN RH. Protein C pathway, antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lupus* 1994;3(4):229-233.
- GRUYS E. A comparative approach to secondary amyloidosis: minireview. *Develop Comp Immunol* 1979;3(1):23-36.
- GRUYS E, SUIJNS RJ, BIEWENGA WJ. Dubious effect of dimethylsulphoxide (DMSO) therapy on amyloid deposits and amyloidosis. *Vet Res Comm* 1981;5(1):21-32.
- GRUYS E, SNEL FW. Animal models for reactive amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8(3):599-611.

- GRUYS E, TIMMERMAN HJ, EDEREN AM van. Deposition of amyloid in the liver of hamsters: an enzyme-histochemical and electron-microscopical study. *Laboratory Animals* 1979;13(1):1-9.
- HABETS WJ, BERDEN JH, HOCH SO, et al. Further characterization and subcellular localization of Sm and U1 ribonucleoprotein antigens. *Eur J Immunol* 1985;15(10):992-997.
- HABETS WJ, BROEK JH den, BOERBOOMS AM, et al. Characterization of the SS-B (La) antigen in adenovirus-infected and uninfected HeLa cells. *EMBO J* 1983;2(10):1625-1631.
- HABETS WJ, HOET MH, JONG BA de, et al. Mapping of B cell epitopes on small nuclear ribonucleoproteins that react with human autoantibodies as well as with experimentally-induced mouse monoclonal antibodies. *J Immunol* 1989;143(8):2560-2566.
- HABETS WJ, HOET MH, SILLEKENS PT, et al. Detection of autoantibodies in a quantitative immunoassay using recombinant ribonucleoprotein antigens. *Clin Exp Immunol* 1989;76(2):172-177.
- HABETS WJ, HOET MH, VENROOIJ WJ van. Epitope patterns of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. Evidence for an antigen-driven autoimmune response. *Arthritis Rheum* 1990;33(6):834-841.
- HABETS WJ, ROOIJ DJ de, SALDEN MH, et al. Antibodies against distinct nuclear matrix proteins are characteristic for mixed connective tissue disease. *Clin Exp Immunol* 1983;54(1):265-276.
- HABETS WJ, SILLEKENS PT, HOET MH, et al. Small nuclear RNA-associated proteins are immunologically related as revealed by mapping of autoimmune reactive B-cell epitopes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(12):4674-4678.
- HABETS WJ, SILLEKENS PT, HOET MH, et al. Analysis of a cDNA clone expressing a human autoimmune antigen: full-length sequence of the U2 small nuclear RNA-associated B⁺ antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84(8):2421-2425.
- HAGEN EC, STEGEMAN CA, D'AMARO J, et al. Decreased frequency of HLA-DR13DR6 in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1995;48(3):801-805.
- HALMA C, BREEDVELD FC, DAHA MR, et al. Elimination of soluble 123I-labeled aggregates of IgG in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of serum IgG and numbers of erythrocyte complement receptor type 1. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):442-452.
- HASSELAR P, DERKSEN RH, BLOKZIJL L, et al. Crossreactivity of antibodies directed against cardiolipin, DNA, endothelial cells and blood platelets. *Thromb Haemost* 1990;63(2):169-173.
- HASSELAR P, DERKSEN RH, BLOKZIJL L, et al. Thrombosis associated with antiphospholipid antibodies cannot be explained by effects on endothelial and platelet prostanoic synthesis. *Thromb Haemost* 1988;59(1):80-85.
- HASSELAR P, DERKSEN RH, BLOKZIJL L, et al. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1989;48(11):933-940.
- HASSELAR P, DERKSEN RH, OOSTING JD, et al. Synergistic effect of low doses of tumor necrosis factor and sera from patients with systemic lupus erythematosus on the expression of procoagulant activity by cultured endothelial cells. *Thromb Haemost* 1989;62(2):554-560.
- HEIJNEN CJ, POT KH, KATER L, et al. Functional analysis of the defective T cell regulation of the antigen-specific PFC response in SLE patients: differentiation of suppressor precursor cells to suppressor effector cells. *Clin Exp Immunol* 1982;47(2):359-367.
- HENE RJ, KATER L. Lysozyme concentration in saliva of patients with Sjogren's syndrome [letter; comment]. *J Rheumatol* 1991;18(1):150-151.
- HOEKZEMA R, SWAAK AJ, BROUWER MC, et al. Significance of low molecular weight C1q in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990;49(9):698-704.
- HOET RM, KASTNER B, LUHRMANN R, et al. Purification and characterization of human autoantibodies directed to specific regions on U1RNP; recognition of native U1RNP complexes. *Nucleic Acids Res* 1993;21(22):5130-5136.
- HOET RM, KOORNNEEF I, ROOIJ DJ de, et al. Changes in anti-U1 RNA antibody levels correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35(10):1202-1210.
- HOET RM, VENROOIJ WJ van. B-cell epitopes of RNA autoantigens. *Mol Biol Rep* 1992;16(3):199-205.
- HOET RM, WEERD P de, GUNNEWIEK JK, et al. Epitope regions on U1 small nuclear RNA recognized by anti-U1RNP-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1982;90(5):1753-1762.
- HOGENESCH H, NIEWOLD TA, HIGUCHI K, et al. Gastrointestinal AAPOAI and systemic AA-amyloidosis in aged C57BL/Ka mice. Amyloid-type dependent effect of long-term immunosuppressive treatment. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993;64(1):37-43.
- HOL PR, ANDEL AC van, EDEREN AM van, et al. Amyloid enhancing factor in hamster. *Br J Exp Pathol* 1985;66(6):689-697.
- HOL PR, EDEREN AM van, SNEL FW, et al. Activities of lysosomal enzymes and levels of serum amyloid A (SAA) in blood plasma of hamsters during casein induction of AA-amyloidosis. *Br J Exp Pathol* 1985;66(3):279-292.
- HOL PR, LANGEVELD JP, BEUNINGEN JANSEN EW van, et al. A second component in bovine AA amyloid fibrils not identical with protein AA is essential for AA amyloid fibrillogenesis. *Scand J Immunol* 1984;20(1):53-60.
- HOL PR, SNEL FW, DRAAIER M, et al. The serum amyloid A stimulating factor (SASF) in the hamster. *J Comp Pathol* 1987;97(6):677-685.
- HOL PR, SNEL FW, NIEWOLD TA, et al. Amyloid-enhancing factor (AEF) in the pathogenesis of AA-amyloidosis in the hamster. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1986;52(3):273-281.
- HOUTMAN PM, KALLENBERG CG, LIMBURG PC, et al. Fluctuations in anti-RNP levels in patients with mixed connective tissue disease are related to disease activity as part of a polyclonal B cell response. *Ann Rheum Dis* 1986;45(10):800-808.
- HYLKEMA MN, BRUGGEN MCJ van, LAGEMAAT R van de, et al. Heparan sulfate staining of the glomerular basement membrane in relation to circulating anti-DNA and anti-heparan sulfate reactivity. A longitudinal study in NZB/W F1 mice. *J Autoimmunity* 1995;8(1):55-69.
- HYLKEMA MN, ZWET IV, KRAMERS C, et al. No evidence for an independent role of anti-heparan sulphate reactivity apart from anti-DNA in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 1995;101(1):55-69.
- JAMES MC, PRUIJN GJ, VENROOIJ WJ van, et al. Analysis of the double-stranded RNA binding properties of the La antigen. *Biochem Soc Trans* 1995;23(2):312S.
- JANSEN S, ELEMA JD, RIJSEWIJK MH van, et al. Classification of amyloidosis: immunohistochemistry versus the potassium permanganate method in differentiating AA from AL amyloidosis. *Appl Pathol* 1985;3(1-2):29-38.
- JONGEN PJ, BOERBOOMS AM, LAMERS KJ, et al. Diffuse CNS involvement in systemic lupus erythematosus: intrathecal synthesis of the 4th component of complement. *Neurology* 1990;40(10):1593-1596.
- KALLENBERG CG. Anti-centromere antibodies (ACA). *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):136-139.
- KALLENBERG CG. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and vasculitis. *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):132-135.
- KALLENBERG CG. Anticardiolipinase and anticentromere antibodies in the scleroderma complex. *Clin Rev Allergy* 1994;12(3):221-235.
- KALLENBERG CG. Autoantibodies in vasculitis: current perspectives [editorial]. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(4):355-360.
- KALLENBERG CG. Diversity of antigens recognized by ANCA—is this of clinical relevance? [editorial]. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(3):228-229.
- KALLENBERG CG, BORG EJ ter, MEIJER S, et al. Thromboxane antagonism in lupus nephritis [letter; comment]. *N Engl J Med* 1989;321(5):330-331.
- KALLENBERG CG, BROUWER E, MULDER AH, et al. ANCA—pathophysiology revisited. *Clin Exp Immunol* 1995;100(1):1-3.
- KALLENBERG CG, BROUWER E, WEENING JJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46(1):1-15.
- KALLENBERG CG, COHEN TERVAERT JW, WOUDE FJ van der, et al. Autoimmunity to lysosomal enzymes: new clues to vasculitis and glomerulonephritis? *Immunol Today* 1991;12(2):61-64.
- KALLENBERG CG, DISSEL EMILIANI F van, HUITEMA MG, et al. B-cell proliferation and differentiation in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *J Clin Lab Immunol* 1988;26(2):55-61.
- KALLENBERG CG, JONG MC de, WALSTRA TM, et al. In vivo antinuclear antibodies (ANA) in biopsies of normal skin: diagnostic significance and relation to serum ANA. *J Rheumatol* 1983;10(5):733-740.
- KALLENBERG CG, LIMBURG PC, SLOCHTEREN C van, et al. B cell activity in systemic lupus erythematosus: depressed in vivo humoral immune response to a primary antigen (haemocyanin) and increased in vitro spontaneous immunoglobulin synthesis. *Clin Exp Immunol* 1983;53(2):371-383.
- KALLENBERG CG, MULDER AH, TERVAERT JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992;93(6):675-682.
- KALLENBERG CG, PASTOOR GW, WOUDE AA, et al. Antinuclear antibodies in patients with Raynaud's phenomenon: clinical significance of anticentromere antibodies. *Ann Rheum Dis* 1982;41(4):382-387.
- KALLENBERG CG, VELLENGA E, WOUDE AA, et al. Platelet activation, fibrinolytic activity and circulating immune complexes in Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1982;9(6):678-684.
- KALLENBERG CG, VOORT-BEELEN JM Van der, D'AMARO J, et al. Increased frequency of B8/DR3 in scleroderma and association of the haplotype with impaired cellular immune response. *Clin Exp Immunol* 1981;43(3):478-485.
- KALLENBERG CG, WOUDE AA, THE TH. Systemic autoimmune disease and Raynaud's phenomenon: a common, immunologically mediated, vascular basis? *Neth J Med* 1984;27(9):322-326.
- KATER L, WILDE PC de. New developments in Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4(5):657-665.
- KATER L, WILDE PC de, HENE RJ, et al. [Immunopathology of Sjogren syndrome] Immunopathologie van het syndroom van Sjogren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(23):1168-1170.
- KRAMERS C, HYLKEMA MN, BRUGGEN MC van, et al. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 1994;94(2):568-577.
- KRAMERS C, HYLKEMA MN, TERMAAT RM, et al. Histones in lupus nephritis. *Exp Nephrol* 1993;1:224-228.
- KRUZE AA, SMEENK RJT, KATER L. Diagnostic criteria and immunopathogenesis of Sjogren's syndrome: implications for therapy. *Immunol Today* 1995;16:557-559.
- LINKER RP, HOL PR, GRUYS E, et al. Immunohistochemical identification and crossreactions of amyloid-A fibril protein in man and eleven other species. *J Comp Pathol* 1984;34(3):339-356.
- LOBATTO S, DAHA MR, BREEDVELD FC, et al. Abnormal clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1988;72(1):55-59.
- MARKUSSE HM, HAERINGEN NJ van, SWAAK AJ, et al. Tear fluid analysis in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(2):175-178.
- MARKUSSE HM, HUYSEN JC, NIEUWENHUIS EJ, et al. Beta 2 microglobulin in tear fluid from patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992;51(4):503-505.
- MARKUSSE HM, OTTEN HG, VROOM TM, et al. Rheumatoid factor isotypes in serum and salivary fluid of patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;66(1):26-32.
- MATTAJ JW, HABETS WJ, VENROOIJ WJ van. Monospecific antibodies reveal details of U2 snRNP structure and interaction between U1 and U2 snRNPs. *EMBO J* 1986;5(5):997-1002.
- MEESTERS TM, HOET M, HOOGEN FH van den, et al. Analysis of an immunodominant epitope of topoisomerase I in patients with systemic sclerosis. *Mol Biol Rep* 1992;16(2):117-123.
- MEIJER C, HUYSEN V, SMEENK RT, et al. Profiles of cytokines (TNF alpha and IL-6) and acute phase proteins (CRP and alpha 1AG) related to the disease course in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2(6):359-365.
- MEILOFF JF, FROHN MULDER IM, STEWART PA, et al. Maternal autoantibodies and congenital heart block: no evidence for the existence of a unique heart block-associated anti-Ro/SS-A autoantibody profile. *Lupus* 1993;2(4):239-246.

- MEILOF JF, HEBEDA KM, JONG J de, et al. Analysis of heavy and light chain use of lupus-associated anti-La/SS-B and anti-Sm autoantibodies reveals two distinct underlying immunoregulatory mechanisms. *Res Immunol* 1992;143(7):711-720.
- MEILOF JF, SMEENK RJ. Autoantibodies and their target antigens in Sjogren's syndrome. *Neth J Med* 1992;40(3-4):140-147.
- MILTENBURG AM, ROOS A, SLEGTEHORST L, et al. IgA anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: occurrence, incidence and association with clinical and laboratory variables of disease activity. *J Rheumatol* 1993;20(1):53-58.
- MISAKI Y, PRUIJN GJ, KEMP AW van der, et al. The 56K autoantigen is identical to human annexin XI. *J Biol Chem* 1994;269(6):4240-4246.
- MISAKI Y, VENROOIJ WJ van, PRUIJN GJ. Prevalence and characteristics of anti-56K/annexin XI autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1995;22(1):97-102.
- MOLL JW, MARKUSSE HM, HENZEN LOGMANS SC, et al. Anti-neuronal antibodies in Sjogren's syndrome and in paraneoplastic neurological disease [letter]. *Lancet* 1994;343(8908):1299.
- MULDER AH, HEERINGA P, BROUWER E, et al. Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a Fc gamma RII-dependent process. *Clin Exp Immunol* 1994;98(2):270-278.
- MULDER AH, STEGEMAN CA, KALLENBERG CG. Activation of granulocytes by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Wegener's granulomatosis: a predominant role for the IgG3 subclass of ANCA. *Clin Exp Immunol* 1995;101(2):227-232.
- NELISSEN RL, WILL CL, VENROOIJ WJ van, et al. The association of the U1-specific 70K and C proteins with U1 snRNPs is mediated in part by common U snRNP proteins. *EMBO J* 1994;13(17):4113-4125.
- NIEWOLD TA, GRUYS E, ARAKAWA T, et al. Recombinant human tumour necrosis factor-alpha (rhTNF-alpha) and rhTNF-alpha analogue enhance amyloid deposition in the Syrian hamster. *Scand J Immunol* 1993;37(1):29-32.
- NIEWOLD TA, GRUYS E, KISILEVSKY R, et al. Fibril amyloid enhancing factor (FAEF)-accelerated amyloidosis in the hamster is not dependent on serine esterase activity and mononuclear phagocytosis. *Scand J Immunol* 1991;34(1):101-107.
- NIEWOLD TA, HOL PR, ANDEL AC van, et al. Enhancement of amyloid induction by amyloid fibril fragments in hamster. *Lab Invest* 1987;56(5):544-549.
- NIEWOLD TA, MURPHY C, GRUYS E. Hamster hepatic amyloid A (AA) protein is derived from a novel member of the SAA gene family. *Scand J Immunol* 1994;39(2):225-227.
- NOSENT JC, HENZEN LOGMANS SC, VROOM TM, et al. Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. *Rheumatol Int* 1991;11(2):77-82.
- NOSENT JC, HUYSEN V, SMEENK RJ, et al. Low avidity antibodies to double stranded DNA in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of their clinical significance. *Ann Rheum Dis* 1989;48(8):677-682.
- OOSTERVEER MA, MARKUSSE HM, LENNETTE ET, et al. Characterization of Epstein-Barr viral strains in parotid gland saliva and peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome and healthy EBV carriers. *J Med Virol* 1993;41(4):261-269.
- OOSTING JD, DERKSEN RH, BLOKZUL L, et al. Antiphospholipid antibody positive sera enhance endothelial cell procoagulant activity—studies in a thrombosis model. *Thromb Haemost* 1992;68(3):278-284.
- OOSTING JD, DERKSEN RH, BOBBINK IW, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993;81(10):2618-2625.
- OOSTING JD, DERKSEN RH, ENTJES HT, et al. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1992;67(5):499-502.
- OOSTING JD, DERKSEN RH, HACKENG TM, et al. In vitro studies of antiphospholipid antibodies and its cofactor, beta 2-glycoprotein I, show negligible effects on endothelial cell mediated protein C activation. *Thromb Haemost* 1991;66(6):666-671.
- OSMAN C, SWAAK AJ. Lymphocytotoxic antibodies in SLE: a review of the literature. *Clin Rheumatol* 1994;13(1):21-27.
- OSS CJ van, SMEENK RJ, AARDEN LA. Inhibition of association versus dissociation of high avidity DNA/anti-DNA complexes: possible involvement of secondary hydrogen bonds. *Immunol Invest* 1985;14:245-253.
- OUT HJ, GROOT PG de, VLIET M van, et al. Antibodies to platelets in patients with anti-phospholipid antibodies. *Blood* 1991;77(12):2655-2659.
- OUT HJ, KATER L, DERKSEN RH. Antiphospholipid antibodies: risk factors or only markers for thrombosis, fetal loss and thrombocytopenia? *Neth J Med* 1990;36(3-4):177-181.
- OUT HJ, KOOIJMAN GD, BRUINSE HW, et al. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41(3):179-186.
- OUT HJ, VLIET M van, GROOT PG de, et al. Prospective study of fluctuations of lupus anticoagulant activity and anticardiolipin antibody titre in patients with systemic lupus erythematosus [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1992;51(3):353-357.
- PEEK R, PRUIJN GJ, VENROOIJ WJ van. Epitope specificity determines the ability of anti-Ro52 autoantibodies to precipitate Ro ribonucleoprotein particles. *J Immunol* 1994;153(9):4321-4329.
- PEEK R, VENROOIJ WJ van, SIMONS F, et al. The SS-A/SS-B autoantigenic complex: localization and assembly. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(suppl 11):S15-S18.
- PEEK R, WESTPHAL JR, PRUIJN GJ, et al. Adenovirus infection induces loss of HLA class I and CD3 antigens, but does not induce cell surface presentation of the La (SS-B) autoantigen. *Clin Exp Immunol* 1994;96(3):395-402.
- PRUIJN GJ, SLOBBE RL, VENROOIJ WJ van. Structure and function of La and Ro RNPs. *Mol Biol Rep* 1990;14(2-3):43-48.
- PRUIJN GJ, THUISSEN JP, SMITH PR, et al. Anti-La monoclonal antibodies recognizing epitopes within the RNA-binding domain of the La protein show differential capacities to immunoprecipitate RNA-associated La protein. *Eur J Biochem* 1995;232(2):611-619.
- REUTER R, ROTHE S, HABETS W, et al. Autoantibody production against the U small nuclear ribonucleoprotein particle proteins E, F and G in patients with connective tissue diseases. *Eur J Immunol* 1990;20(2):437-440.
- ROOIJ DJ de, FISELIER T, PUTTE LB van de, et al. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: clinical, serological and follow-up data. *Scand J Rheumatol* 1989;18(3):157-160.
- ROOIJ DJ de, HABETS WJ, PUTTE LB van de, et al. Use of recombinant RNP peptides 70K and A in an ELISA for measurement of antibodies in mixed connective tissue disease: a longitudinal follow up of 18 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49(6):391-395.
- ROOIJ DJ de, HABETS WJ, STAPEL S, et al. Clinical significance of antibodies against nuclear antigens as determined by immunoblotting. *Scand J Rheumatol* 1985;56(suppl):93-97.
- ROOIJ DJ de, PUTTE LB van de, HABETS WJ, et al. Marker antibodies in scleroderma and polymyositis: clinical associations. *Clin Rheumatol* 1989;9(2):231-237.
- ROOIJ DJ de, PUTTE LB van de, HABETS WJ, et al. The use of immunoblotting to detect antibodies to nuclear and cytoplasmic antigens. Clinical and serological associations in rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 1988;17(5):353-364.
- SALDEN MH, EEKELN CA van, HABETS WJ, et al. Anti-nuclear matrix antibodies in mixed connective tissue disease. *Eur J Immunol* 1982;12(9):783-786.
- SIEGERT CE, BREEDVELD FC, DAHA MR. Autoantibodies against C1q in systemic lupus erythematosus. *Behring Inst Mitt* 1993;279-286.
- SIEGERT CE, DAHA MR, LOBATO S, et al. IgG autoantibodies to C1q do not detectably influence complement activation in vivo and in vitro in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 1992;11(2):91-97.
- SILLEKENS PT, HABETS WJ, BEIJER RP, et al. cDNA cloning of the human U1 snRNA-associated A protein: extensive homology between U1 and U2 snRNP-specific proteins. *EMBO J* 1987;6(12):3841-3848.
- SIMONS FH, PRUIJN GJ, VENROOIJ WJ van. Analysis of the intracellular localization and assembly of Ro ribonucleoprotein particles by microinjection into *Xenopus laevis* oocytes. *J Cell Biol* 1994;125(5):981-988.
- SLOBBE RL, PLUK W, VENROOIJ WJ van, et al. Ro ribonucleoprotein assembly in vitro. Identification of RNA-protein and protein-protein interactions. *J Mol Biol* 1992;227(2):361-366.
- SLOBBE RL, PRUIJN GJ, DAMEN WG, et al. Detection and occurrence of the 60- and 52-kD Ro (SS-A) antigens and of autoantibodies against these proteins [published erratum appears in *Clin Exp Immunol* 1992 Feb;87(2):336]. *Clin Exp Immunol* 1991;86(1):99-105.
- SLOBBE RL, PRUIJN GJ, VENROOIJ WJ van. Analysis of the molecular composition of Ro ribonucleoprotein particles. *Mol Biol Rep* 1990;14(2-3):55.
- SMEENK RJ, AARDEN LA, OSS CJ van. Comparison between dissociation and inhibition of association of DNA/anti-DNA complexes. *Immunol Commun* 1983;12(2):177-188.
- SMEENK RJ, BRINKMAN K, BRINK HG van den, et al. Reaction patterns of monoclonal antibodies to DNA. *J Immunol* 1988;140(11):3786-3792.
- SMEENK R, DUIN T, AARDEN LA. Influence of pH on the detection of low- and high-avidity anti-dsDNA. *J Immunol Methods* 1982;55:361-373.
- SMEENK R, LEIJ G van der, AARDEN LA. Measurements of low avidity anti-dsDNA by the Crithidia Luciliae test and the PEG-assay. *Clin Exp Immunol* 1982;50:603-610.
- SMEENK RJ, LUCASSEN WA, SWAAK TJ. Is anticardiolipin activity a cross-reaction of anti-DNA or a separate entity? *Arthritis Rheum* 1987;30(6):607-617.
- SMEENK RJ, ROOIJEN A van, SWAAK TJ. Dissociation studies of DNA/anti-DNA complexes in relation to anti-DNA avidity. *J Immunol Methods* 1988;109(1):27-35.
- SMIT JW, SONDAG-TSCHROOTS IR, ALIJ C, et al. The antiperinuclear factor: II. A light microscopical and immunofluorescence study on the antigenic substrate. *Ann Rheum Dis* 1980;39(4):381-386.
- SPRONK PE, BOOTSMA H, HUITEMA MG, et al. Levels of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1, and soluble E-selectin during disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a long term prospective study. *Clin Exp Immunol* 1994;97:439-444.
- SPRONK PE, BORG EJ ter, HUITEMA MG, et al. Changes in levels of soluble T-cell activation markers, sIL-2R, sCD4 and sCD8, in relation to disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:235-239.
- SPRONK PE, BORG EJ ter, LIMBURG PC, et al. Plasma concentration of IL-6 in systemic lupus erythematosus; an indicator of disease activity? *Clin Exp Immunol* 1992;90(1):106-110.
- SPRONK PE, V BT, LIMBURG PC, et al. B cell activation in clinically quiescent systemic lupus erythematosus (SLE) is related to immunoglobulin levels, but not to levels of anti-dsDNA, nor to concurrent T cell activation. *Clin Exp Immunol* 1993;93(1):39-44.
- STEGEMAN CA, COHEN TERVAERT JW, HUITEMA MG, et al. Serum markers of T cell activation in relapses of Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993;91(3):415-420.
- STEGEMAN CA, TERVAERT JW, HUITEMA MG, et al. Serum levels of soluble adhesion molecules intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1, and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis. Relationship to disease activity and relevance during followup. *Arthritis Rheum* 1994;37(8):1228-1235.
- STEGEMAN CA, TERVAERT JW, HUITEMA MG, et al. Serum markers of T-cell activation in relapses of Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:389-392.
- STEGEMAN CA, TERVAERT JW, SLIJTER WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120(1):12-17.
- SWAAK AJ, GROENWOLD J, BROUWELD W, et al. Anti-dsDNA and complement profiles in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1981;24(4):152-156.
- SWAAK AJ, GROENWOLD J, HANNEMA A, et al. Correlation of disease activity with circulating immune complexes (C1qAb) and complement breakdown products (C3D) in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Rheumatol Int* 1985;5(5):215-220.
- SWAAK AJ, HANNEMA A, VOGELAAR C, et al. Determination of the half-life of CS in patients and its relation to the presence of C3-breakdown products and/or circulating immune complexes. *Rheumatol Int* 1982;2(4):161-166.

- SWAAK AJ, HINTZEN RQ, HUYSEN V, et al. Serum levels of soluble forms of T cell activation antigens CD27 and CD25 in systemic lupus erythematosus in relation with lymphocytes count and disease course. *Clin Rheumatol* 1995;14(3):293-300.
- SWAAK AJ, HUYSEN V, NOSSENT JC, et al. Antinuclear antibody profiles in relation to specific disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):82-94.
- SWAAK AJ, HUYSEN V, SMEENK RJ. Antinuclear antibodies in routine analysis: the relevance of putative clinical associations. *Ann Rheum Dis* 1993;52(2):110-114.
- SWAAK AJ, KORST JK van der, HOEFNAGEL CA, et al. The clearance of heat-damaged erythrocytes by the reticulo-endothelial system in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1984;4(4):177-182.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, AARDEN LA. Interleukin-6 (IL-6) and acute phase proteins in the disease course of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1989;9(6):263-268.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, VOGELAAR C, et al. Complement (C3) metabolism in systemic lupus erythematosus in relation to the disease course. *Rheumatol Int* 1986;6(5):221-226.
- SWAAK AJ, SINTNICOLAAS C, MEIJER C, et al. Observations on the interleukin-6 and acute phase protein profiles in the disease course of patients with lupus erythematosus. *Lupus* 1992;1(3):151-155.
- TAX WJ, KRAMERS C, BRUGGEN MC van, et al. Apoptosis, nucleosomes, and nephritis in systemic lupus erythematosus [editorial]. *Kidney Int* 1995;48(3):666-673.
- TERMAAT RM, ASSMANN KJ, DIJKMAN HBP, et al. Anti-DNA antibodies can bind to the glomerulus via two distinct mechanisms. *Kidney Int* 1992;42:1363-1371.
- TERMAAT RM, ASSMANN KJ, SON JP van, et al. Antigen-specificity of antibodies bound to glomeruli of mice with systemic lupus erythematosus-like syndromes. *Lab Invest* 1993;68(2):164-173.
- TERMAAT RM, BRINKMAN K, GOMPEL J van, et al. Cross-reactivity of monoclonal anti-DNA antibodies with heparan sulfate is mediated via bound DNA/histone complexes. *J Autoimmun* 1990;3(5):531-545.
- TERMAAT RM, BRINKMAN K, NOSSENT JC, et al. Anti-heparan sulphate reactivity in sera from patients with systemic lupus erythematosus with renal or non-renal manifestations. *Clin Exp Immunol* 1990;82:268-274.
- TERVAERT JW, MULDER AH, KALLENBERG CG. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA): clinical significance and relation to antibodies against myeloid lysosomal enzymes. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:253-258.
- TERVAERT JW, STEGEMAN CA, HUITEMA MG, et al. Relationship between antineutrophil cytoplasmic antibody levels and disease activity in Wegener's granulomatosis: comment on the article by Kerr et al [letter; comment]. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):596-597.
- VALENTJUN RM, OVERHAGEN H van, HAZEVOET HM, et al. The value of complement and immune complex determinations in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28(8):904-913.
- VELDHOUVEN CH, PRUIJN GJ, MEILOF JF, et al. Characterization of murine monoclonal antibodies against 60-kD Ro/SS-A and La/SS-B autoantigens. *Clin Exp Immunol* 1995;101(1):45-54.
- VELTHUIS PJ, KATER L, BAART DE LA FAILLE H. Direct immunofluorescence patterns in clinically healthy skin of patients with collagen diseases. *Clin Dermatol* 1992;10(4):423-430.
- VELTHUIS PJ, NIEBOER C, KATER L, et al. A prospective immunofluorescence study of immune deposits in the skin of primary Sjogren's syndrome. *Acta Derm Venereol Stockh* 1989;69(6):487-491.
- VENNEKER GT, HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, et al. Aberrant expression of membrane cofactor protein and decay-accelerating factor in the endothelium of patients with systemic sclerosis. A possible mechanism of vascular damage. *Lab Invest* 1994;70(6):830-835.
- VENROOIJ WJ van. Autoantibodies against small nuclear ribonucleoprotein components. *J Rheumatol* 1987;14(suppl 13):78-82.
- VENROOIJ WJ van. What is going to happen tomorrow in the field of soluble anti-nuclear antigen antibodies? [interview]. *Ann Med Interne Paris* 1992;143(3):171-172.
- VENROOIJ WJ van, GELDER CW van. B cell epitopes on nuclear autoantigens. What can they tell us? *Arthritis Rheum* 1994;37(5):608-616.
- VENROOIJ WJ van, HABETS WJ. Detection of nuclear antigens recognized by human autoantibodies. *Scand J Rheumatol* 1985;56(suppl):32-41.
- VENROOIJ WJ van, HABETS WJ, ROOIJ DJ de, et al. Antibodies to soluble and insoluble nuclear antigens in systemic diseases. *Clin Rheumatol* 1987;6(suppl 1):18-23.
- VENROOIJ WJ van, HOET R, CASTRO J, et al. Anti-(U1) small nuclear RNA antibodies in anti-small nuclear ribonucleoprotein sera from patients with connective tissue diseases. *J Clin Invest* 1990;86(6):2154-2160.
- VENROOIJ WJ van, SILLEKENS PT. Small nuclear RNA associated proteins: autoantigens in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(6):635-645.
- VENROOIJ WJ van, STAPEL SO, HOUJEN H, et al. Scd-86, a marker antigen for diffuse scleroderma. *J Clin Invest* 1985;75(3):1053-1060.
- VENROOIJ WJ van, WODZIG KW, HABETS WJ, et al. Anti-56K: a novel, frequently occurring autoantibody specificity in connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(3):277-282.
- VERHEIJEN R, HOOGEN F van den, BELJER R, et al. A recombinant topoisomerase I used for autoantibody detection in sera from patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1990;80(1):38-43.
- VERHEIJEN R, OBERVEY EH, HOOGEN FH van den, et al. The mutations in the fibronectin gene described in Japanese patients with systemic sclerosis are not present in Dutch patients. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):490-492.
- VERHEIJEN R, WILK A, JONG BA de, et al. Screening for autoantibodies to the nucleolar U3- and Th(7-2) ribonucleoproteins in patients' sera using antisense riboprobes. *J Immunol Methods* 1994;169(2):173-182.
- WILDE PC de, SLOOTWEG PJ, HENE RJ, et al. Multinucleate giant cells in sublabial salivary gland tissue in Sjogren's syndrome. A diagnostic pitfall. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984;403(3):247-256.
- WITTEMAN EM, JANSSEN HL, HAZENBERG BP, et al. [Amyloidosis: pathogenesis and therapy] Amyloidosis: pathogenesis en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;138(47):2318-2322.
- WOUDE FJ van der, GIESSEN M van der, KALLENBERG CG, et al. Reticuloendothelial Fc receptor function in SLE patients. I. Primary HLA linked defect or acquired dysfunction secondary to disease activity? *Clin Exp Immunol* 1984;55(3):473-480.
- WOUDE FJ van der, KALLENBERG CG, LIMBURG PC, et al. Reticuloendothelial Fc receptor function in SLE patients. II. Associations with humoral immune response parameters in vivo and in vitro. *Clin Exp Immunol* 1984;55(3):481-486.
- ZEE JM van der, MILTENBURG AM, SIEGERT CE, et al. Antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus: enhanced antibody binding to interleukin-1-stimulated endothelium. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104(2):131-136.
- ZEE JM van der, SIEGERT CE, VREEDE TA de, et al. Characterization of anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1991;84(2):238-244.
- SYSTEEM-BINDWEEFSELZIEKTEN: Epidemiologie/methodologie**
- BORG EJ ter, HORST G, HUMMEL EJ, et al. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990;33(5):634-643.
- BORG EJ ter, HORST G, LIMBURG PC, et al. Changes in levels of antibodies against the 70 kDa and a polypeptides of the U1RNP complex in relation to exacerbations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18(3):363-367.
- DAM AP van, WEGGING EM, CALLEWAERT JA, et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatol Int* 1994;14(2):57-62.
- GENDI NS, WELSH KI, VENROOIJ WJ van, et al. HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten-year clinical and immunogenetic followup of 46 patients. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):259-266.
- HOOGEN FH van den, SPRONK PE, BOERBOOMS AM, et al. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)RNP antibodies. *Br J Rheumatol* 1994;33(12):1117-1120.
- HOUTMAN PM, KALLENBERG CG, WOUDE AA, et al. Decreased nailfold capillary density in Raynaud's phenomenon: a reflection of immunologically mediated local and systemic vascular disease? *Ann Rheum Dis* 1985;44(9):603-609.
- JENNETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187-192.
- KALLENBERG CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4(6):837-842.
- KALLENBERG CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5(6):809-815.
- KALLENBERG CG, THE TH, WOUDE AA. Raynaud's phenomenon: factors of prognostic significance for the development of connective tissue disease. Relevance of vascular and immunological tests. *Neth J Med* 1986;28(11):386-392.
- KALLENBERG CG, WOUDE AA, HOET MH, et al. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47(8):634-641.
- KRAMERS C, TERMAAT RM, BORG EJ ter, et al. Higher anti-heparan sulphate reactivity during systemic lupus erythematosus (SLE) disease exacerbations with renal manifestations; a long term prospective analysis. *Clin Exp Immunol* 1993;93(1):34-38.
- MALLEE C, MEIJERS KA, CATS A. Renal scleroderma, value of clinical markers. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3(4):287-290.
- NOSSENT HC, HENZEN LOGMANS SC, VROOM TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33(7):970-977.
- NOSSENT HC, SWAAK AJ, BEERDEN JH. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. The Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus [see comments]. *Ann Intern Med* 1991;114(3):183-188.
- NOSSENT JC, BRONSVELD W, SWAAK AJ. Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989;48(10):810-816.
- OUT HJ, BRUINSE HW, CHRISTIAENS GC, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(1):26-32.
- OUT HJ, BRUINSE HW, CHRISTIAENS GC, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann Rheum Dis* 1991;50(8):553-557.
- OUT HJ, GROOT PG de, HASSELAAR P, et al. Fluctuations of anticardiolipin antibody levels in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48(12):1023-1028.
- SIEGERT CE, DAHA MR, SWAAK AJ, et al. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67(3 Pt 1):204-209.
- SIEGERT CE, DAHA MR, TSENG CM, et al. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993;52(12):851-856.
- SWAAK AJ, AARDEN LA, STATIUS-VAN-EPH LW, et al. Anti-dsDNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22(3):226-235.
- SWAAK AJ, BRONSVELD W, NIEUWENHUIS EJ, et al. Systemic lupus erythematosus—changing disease patterns in the disease course. Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Rheumatol Int* 1991;10(6):241-244.
- SWAAK AJ, GROENWOLD J, AARDEN LA, et al. Prognostic value of anti-dsDNA in SLE. *Ann Rheum Dis* 1982;41(4):388-395.
- SWAAK AJ, GROENWOLD J, BRONSVELD W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986;45(5):359-366.

- SWAAK AJ, NIEUWENHUIS EJ, SMEENK RJ. Changes in clinical features of patients with systemic lupus erythematosus followed prospectively over 2 decades. *Rheumatol Int* 1992;12(2):71-75.
- SWAAK AJ, NOSSENT JC, BRONSVELD W, et al. Systemic lupus erythematosus. II. Observations on the occurrence of exacerbations in the disease course: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989;48(6):455-460.
- SWAAK AJ, NOSSENT JC, BRONSVELD W, et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989;48(6):447-454.
- SWAAK AJ, NOSSENT JC, SMEENK RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1991;11(3):127-132.
- SWAAK AJ, NOSSENT JC, SMEENK RJ. Systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Lab Res* 1992;22(4):190-195.
- TIDDENS HA, NET JJ van der, GRAEFF MEEDER ER de, et al. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *J Pediatr* 1993;122(2):191-197.
- VRIES E de, SCHIPPERLIJN AJ, BREEDVELD FC. Antinuclear antibodies in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(4):289-290.
- SYSTEM- / BINDWEFSELZIEKTEN: Manifestaties**
- AALBERS R, GROEN H, POSTMA DS, et al. Pulmonary function in patients presenting with Raynaud's phenomenon without an underlying connective tissue disease. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1989;16(1):36-41.
- BERNELOT MOENS HJ, KORST JK van der. [Polymyalgia rheumatica: definition of a disease picture] Polymyalgia rheumatica: afbakening van een ziektebeeld. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(27):1272-1275.
- BUL M, PANDERS AC, VISSINK A, et al. [Sjogren's disease] Ziekte van Sjogren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(21):1049-1052.
- BORG EJ ter. [Sjogren disease (letter)] Ziekte van Sjogren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(36):1832-1833.
- BORG EJ ter, DISCH FJ, KALLENBERG CG. Erosive polyarthritis as presenting manifestation of Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 1995;14(5):551-553.
- BORG EJ ter, JANSSEN S, RUSWJK MH van, et al. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1988;8(3):141-143.
- BORG EJ ter, JONG PE de, MEIJER SS, et al. Tubular dysfunction in proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1991;11(1):16-22.
- BORG EJ ter, PERSMA WICHES G, SMIT AJ, et al. Serial nailfold capillary microscopy in primary Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(1):40-47.
- BORLEFFS JC, DERKSEN RH, BAR DP. Serum myoglobin and creatine kinase concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis [letter]. *Ann Rheum Dis* 1987;46(2):173-174.
- BRUYN GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995;54(3):159-167.
- CLERCK LS de, MEIJERS KA, CATS A. Is MCTD a distinct entity? Comparison of clinical and laboratory findings in MCTD, SLE, PSS, and RA patients. *Clin Rheumatol* 1989;8(1):29-36.
- COHEN TERVAERT JW, KALLENBERG CGM. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1983;9:913-940.
- COHEN TERVAERT JW, WOUDE FJ van der, KALLENBERG CG. [Analysis of symptoms preceding the diagnosis of Wegener's disease] Analyse van de symptomen voorafgaand aan de diagnose ziekte van Wegener. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(32):1391-1394.
- DERKSEN RH. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheumatol Int* 1991;11(3):121-125.
- DERKSEN RH, BOUMA BN, KATER L. The association between the lupus anticoagulant and cerebral infarction in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1986;15(2):179-184.
- DERKSEN RH, BOUMA BN, KATER L. The striking association between lupus anticoagulant and fetal loss in systemic lupus erythematosus patients [letter]. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):695-696.
- DERKSEN RH, BRUINSE HW, GROOT PG de, et al. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus* 1994;3(3):149-155.
- DERKSEN RH, GROOT PG de, KATER L. Anti-phospholipid antibodies and vascular pathology. *Neth J Med* 1994;45(6):257-261.
- DERKSEN RH, HENE RJ, KATER L. The long-term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis followed at a single center. *Lupus* 1992;1(2):97-103.
- EGGELMEIJER F, MACFARLANE JD, EULDERINK F, et al. [A fascinating disease?] Een fascinerend ziektebeeld? *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(41):2009-2013.
- EHRLICH JC, MACFARLANE JD. [Disseminated lupus erythematosus and myocardial infarct] Lupus erythematosus disseminatus en myocardinfarct. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(35):1721-1723.
- FELTKAMP TE. Sjogren's syndrome in relation to other autoimmune diseases. *Neth J Med* 1992;40(3-4):105-107.
- GROEN H, ASLANDER M, BOOTSMA H, et al. Bronchoalveolar lavage cell analysis and lung function impairment in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1993;94(1):127-133.
- GROEN H, BORG EJ ter, POSTMA DS, et al. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med* 1992;93(6):619-627.
- GROEN H, WICHES G, BORG EJ ter, et al. Pulmonary diffusing capacity disturbances are related to nailfold capillary changes in patients with Raynaud's phenomenon with and without an underlying connective tissue disease. *Am J Med* 1990;89(1):34-41.
- HAMER JP, JANSSEN S, RUSWJK MH van, et al. Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AL amyloidosis. *Eur Heart J* 1992;13(5):623-627.
- HENE RJ, KRUIZE AA, BULSMA JW, et al. Morbus Sjogren, more than a dry syndrome. *Neth J Med* 1992;40(3-4):108-112.
- HENNEKAM RC, HIEMSTRA I, JENNEKENS FG, et al. Juvenile dermatomyositis in first cousins [letter]. *N Engl J Med* 1990;323(3):199.
- HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, SPRONK P, et al. Mixed connective tissue disease—a farewell? [letter]. *Br J Rheumatol* 1993;32(4):348.
- HOOGEN FH van den, JONG EM de. Clinical aspects of systemic and localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(6):546-550.
- HOUTMAN NM, KALLENBERG CG, WOUDE AA. Nailfold capillary abnormalities and organ involvement in scleroderma [letter]. *Arthritis Rheum* 1986;29(3):451-452.
- HOUTMAN PM, KALLENBERG CG. Nailfold capillary density as a possible indicator of pulmonary capillary loss in SLE but not in mixed connective tissue disease [letter; comment]. *J Rheumatol* 1992;19(9):1485-1486.
- JACOBS JW, RASKER JJ. [Vasculitis: a spectrum of divergent disease pictures with a common pathogenesis (letter)] Vasculitis: een spectrum van uiteenlopende ziektebeelden met gemeenschappelijke pathogenese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(42):1876.
- JACOBS JW, RASKER JJ. Vasculitis: een spectrum van uiteenlopende ziektebeelden met gemeenschappelijke pathogenese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:2087-8.
- JANSSEN M, RASKER JJ, FESTEN JJ, et al. Polymyalgia rheumatica, een doos van Pandora? (Polymyalgia rheumatica, a Pandora's box?). *Ned Tijdschr Geneesk* 1981;125(15):575-582.
- JANSSEN S, RUSWJK MH van, MEIJER S, et al. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med* 1986;29(1):376-385.
- JONGE BOK JM de, STEVEN MM, EULDERINK F, et al. Diffuse (eosinophilic) fasciitis. A series of six cases. *Clin Rheumatol* 1984;3(3):365-373.
- KALLENBERG CG. Connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon alone. *Ann Rheum Dis* 1991;50(10):666-667.
- KALLENBERG CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16(1):11-30.
- KALLENBERG CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6(6):650-654.
- KALLENBERG CG. Raynaud's phenomenon and systemic diseases. *Vasa* 1987;18(suppl):15-20.
- KALLENBERG CG. Raynaud's phenomenon as an early sign of connective tissue diseases. *Vasa* 1992;34(suppl):25-28.
- KALLENBERG CG. [Vasculitis: a spectrum of divergent disease aspects with a common immunopathogenesis? (published erratum appears in Ned Tijdschr Geneesk 1987 Sep 26;131(39):1744)] Vasculitis: een spectrum van uiteenlopende ziektebeelden met gemeenschappelijke immunopathogenese? *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(32):1387-1390.
- KALLENBERG CG, SCHWEITZER C, JONG PE de, et al. Decreased filtration fraction during active proliferative lupus nephritis: relation to disease activity and reversibility of renal function. *Clin Nephrol* 1984;22(5):223-229.
- KALLENBERG CG, WOUDE AA, THE TH. Systemic involvement and immunologic findings in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1980;69(5):675-680.
- KROL VAN STRAATEN MJ, HAANEN HC, MAAT CE de. The "polyclonal hyperimmunoglobulin G1(A1) syndrome" is a secondary phenomenon due to autoimmune disease [letter; comment]. *Hum Genet* 1990;84(5):491-492.
- KRUIZE AA, HENE RJ, OEY PL, et al. Neuro-musculo-skeletal manifestations in primary Sjogren's syndrome. *Neth J Med* 1992;40(3-4):135-139.
- MACFARLANE JD, BREEDVELD FC. Silicone breast prostheses and rheumatic disorders [letter]. *Br J Rheumatol* 1993;32(12):1116-1117.
- MARKUSSE HM, HOGEWEG M, SWAAK AJ, et al. Ophthalmological examinations of patients with primary Sjogren's syndrome selected from a rheumatological practice. *Br J Rheumatol* 1982;21(7):473-476.
- MARKUSSE HM, OUDKERK M, VROOM TM, et al. Primary Sjogren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med* 1992;40(3-4):125-134.
- MARKUSSE HM, VECHT CJ. Is neurological disease with positive lupus serology sufficient for a diagnosis of systemic lupus erythematosus? *Br J Rheumatol* 1986;25(3):302-305.
- MATTHEWS RW, BHOOJA KD, RASKER JJ, et al. Salivary secretion and connective tissue disease in man. *Ann Rheum Dis* 1985;44:20-6.
- MEIJERS KA, PARE DM, LOOSE H, et al. Periarthritis nodosa and subperiosteal new bone formation. *Br J Bone Joint Surg* 1982;64(5):582-586.
- MERTENS JCC, WILLEMSSEN G, SAASE JLCM van, et al. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective study of 111 patients. *Clin Rheumatol* 1995;14:650-655.
- NET J van der, HOEVEN H van der, ESSEVELD F, et al. Musculoskeletal disorders in juvenile onset mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1995;22(4):751-757.
- NOSSENT JC, SWAAK AJ, BERDEN JH. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Dutch Working Party on SLE. Am J Med* 1990;89(2):169-174.
- NOSSENT JC, SWAAK AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80(291):805-812.
- OUT HJ, BRUINSE HW, DERKSEN RH. Anti-phospholipid antibodies and pregnancy loss. *Hum Reprod* 1991;6(6):889-897.
- OUT HJ, DERKSEN RH, CHRISTIAENS GC. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44(8):585-591.
- RASKER JJ, JAYSON MJ, JONES DE, et al. Sjogren's syndrome in systemic sclerosis. A clinical study of 26 patients. *Scand J Rheumatol* 1990;19(1):57-65.
- ROOIJ DJ de, PUTTE LB van de, BEUSEKOM HJ van. Severe thrombocytopenia in mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1982;11(3):184-186.
- ROSSUM MA van, HIEMSTRA I, PRIEUR AM, et al. Juvenile dermatomyositis: a retrospective analysis of 33 cases with special focus on initial CPK levels. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(3):339-342.
- SPRONK PE, BOOTSMA H, NIKKELS PG, et al. A new class of lupus nephropathy associated with antiphospholipid antibodies [letter]. *Br J Rheumatol* 1994;33(7):686-687.
- SPRONK PE, BORG EJ ter, KALLENBERG CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis* 1992;51(3):358-361.

- STEVEN MM, CATS A. Diffuse fasciitis. *Clin Rheumatol* 1984;3(3):282-284.
- SWAAK AJ. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. A review of clinical observations, pathophysiology, diagnosis, disease course, prognosis and therapy. *Neth J Med* 1986;29(7):221-229.
- SWAAK AJ, STATUS VAN EPS LW, FELTKAMP TEW. Geysystematiseerde lupus erythematosus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979;19:1259-1268.
- VECHT CJ, MARKUSSE HM. Lupus anticoagulant and late onset seizures [letter; comment]. *Acta Neurol Scand* 1990;81(1):88-89.

SYSTEEM-/BINDWEEFSELZIEKTEN: Diagnostiek

- AARDEN LA, WESTGEEST AAA, SMEENK RJT. Technical aspects of ANA determination. *Scand J Rheumatol* 1985;56(suppl):65-71.
- BODEUTSCH C, WILDE PC de, KATER L, et al. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Neth J Med* 1992;40(3-4):148-157.
- BODEUTSCH C, WILDE PC de, KATER L, et al. Diagnostic and prognostic value of quantitative immunohistological examination of lip biopsy in Sjogren's syndrome. *Neth J Med* 1991;38(3-4):110-116.
- BODEUTSCH C, WILDE PC de, KATER L, et al. Quantitative immunohistologic study of lip biopsies. Evaluation of diagnostic and prognostic value in Sjogren's syndrome. *Pathol Res Pract* 1992;188(4-5):599-602.
- BODEUTSCH C, WILDE PC de, KATER L, et al. Quantitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focus score criterion for the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35(9):1075-1087.
- BORG EJ ter, HORST G, LIMBURG PC, et al. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17(12):1642-1648.
- BRINKMAN K, TERMAAT RM, BRINK HG van den, et al. The specificity of the anti-dsDNA ELISA. A closer look. *J Immunol Methods* 1991;139:91-100.
- COREMANS IEM, SPRONK PE, BOOTSMA H, et al. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kid Dis* 1995;26:595-601.
- DAM AP van, BRINK HG van den, SMEENK RJ. Technical problems concerning the use of immunoblots for the detection of antinuclear antibodies. *J Immunol Methods* 1990;129(1):63-70.
- DAM A van, NOSSENT H, JONG J de, et al. Diagnostic value of antibodies against ribosomal phosphoproteins. A cross sectional and longitudinal study. *J Rheumatol* 1991;18(7):1026-1034.
- DERKSEN RH, HASSELAAR P, BLOKZUL L, et al. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann Rheum Dis* 1988;47(5):364-371.
- DERKSEN RH, OUT HJ, BLOKZUL L, et al. Detection of the lupus anticoagulant in pregnancy [letter]. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(3):323-324.
- DIJKSTRA PF. Classification and differential diagnosis of sialographic characteristics in Sjogren syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1980;10(1):10-7.
- DIJKSTRA PF. Speekselklierziekten en sialografie. (Salivary gland diseases and sialography). *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126(50):2297-303.
- DIJKSTRA PF, ALBERTS C. Sialographic characteristics in sarcoidosis. *Eur J Resp Dis* 1984;65(2):109-13.
- DOORNBOOS J, LUYTEN PR, JANSSEN M, et al. P-31 MR spectroscopy of skeletal and cardiac muscle metabolism in patients with systemic sclerosis: a multiple case study. *J Magn Reson Imaging* 1994;4(2):165-168.
- DUINKERKE SJ, GABREELS FJ, BOERBOOMS AM, et al. Can determination of lactic acid and pyruvic acid in cerebrospinal fluid help in diagnosing central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus? *Clin Neurol Neurosurg* 1983;85(4):225-230.
- FAABER P, CAPEL PJ, KOENE RA. The interference of fibrinogen and heparin with the determination of circulating immune complexes in the C1q-binding assay. *Clin Exp Immunol* 1981;45(3):590-594.
- FELTKAMP TEW. De klinische betekenis van het aantonen van autoantistoffen. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1988;44:1177-1181.
- FELTKAMP TEW. Serological aids in rheumatic disease. *J Phys Med Rehab* 1982;14-18.
- FELTKAMP TE. Standards for ANA and anti-DNA. *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):74-78.
- FELTKAMP TE, KIRKWOOD TB, MAINI RN, et al. The first international standard for antibodies to double stranded DNA. *Ann Rheum Dis* 1988;47(9):740-746.
- FELTKAMP TE, KLEIN F, JANSSENS MB. Standardisation of the quantitative determination of antinuclear antibodies (ANAs) with a homogeneous pattern. *Ann Rheum Dis* 1988;47(11):906-909.
- GANS R, VRIES N de, DONKER AJ, et al. Circulating anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in subglottic stenosis: a useful aid in diagnosing vasculitis in this condition? *Q J Med* 1991;80(291):565-574.
- HABETS WJ, ROOIJ DJ de, HOET MH, et al. Quantitation of anti-RNP and anti-Sm antibodies in MCTD and SLE patients by immunoblotting. *Clin Exp Immunol* 1985;59(2):457-466.
- HASSELAAR P, TRIPLETT DA, LARUE A, et al. Heat treatment of serum and plasma induces false positive results in the antiphospholipid antibody ELISA [see comments]. *J Rheumatol* 1990;17(2):186-191.
- HENE RJ, WILDE PC de, KATER L. De betekenis van de sublabiale speekselklierbiopsie als diagnosticum bij het syndroom van Sjogren, de ziekte van Besnier-Boeck en amyloidose. (The significance of sublabial salivary gland biopsy as a diagnostic aid in Sjogren's syndrome, Besnier-Boeck disease and amyloidosis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126(23):1027-1033.
- HERRERA EZPARZA R, SWAAK AJG, AARDEN LA, et al. Complement-fixing antibodies to dsDNA detected by the immunofluorescence technique on *Critidia Luciliae*. A critical appraisal. *J Rheumatol* 1985;12:1109-1117.
- HOUTMAN PM, KALLENBERG CG, FIDLER V, et al. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease. *J Rheumatol* 1986;13(3):556-563.
- HOUTMAN PM, KALLENBERG CG, LIMBURG PC, et al. Quantitation of antibodies to nucleoribonucleoprotein by ELISA: relation between antibody levels and disease activity in patients with connective tissue disease. *Clin Exp Immunol* 1985;62(3):696-704.
- HUBER O, GREENBERG ML, HUBER J. Complement-fixing anti-double-stranded DNA with the *Critidia* method: a better indicator of active SLE than anti-DNA with the Farr method. *J Lab Clin Med* 1979;93(1):32-39.
- HYLKEMA MN, HUYGEN H, KRAMERS C, et al. Clinical evaluation of a modified ELISA, using photobiotinylated DNA, for the detection of anti-DNA antibodies. *J Immunol Methods* 1994;170(1):93-102.
- HYLKEMA MN, KRAMERS C, WAL TJ van der, et al. A new ELISA for the detection of anti-heparan sulfate reactivity, using photobiotinylated antigen. *J Immunol Methods* 1994;176(1):33-43.
- JANSSEN S, PIERS DA, RIJSEWIJK MH van, et al. Soft-tissue uptake of 99mTc-diphosphonate and 99mTc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med* 1990;16(8-10):663-670.
- KALLENBERG CG, BOOTSMA H, LIMBURG PC, et al. (Determination of antibodies against double-stranded DNA; when and which test? [letter]) Bepaling van antistoffen tegen dubbelstrengs DNA; wanneer en welke test? *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(46):2188-2189.
- KALLENBERG CG, BORG EJ ter, JAARSMA D, et al. Detection of autoantibodies to ribonucleoproteins by counter-immunoelectrophoresis, immunoblotting and RNA-immunoprecipitation: comparison of results. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(1):35-40.
- KALLENBERG CG, COHEN TERVAERT JW. Positive ANCA and diagnosis of systemic vasculitis [letter; comment]. *Clin Nephrol* 1993;39(2):113-114.
- KALLENBERG CG, COHEN TERVAERT JW, HUITEMA MG, et al. Towards standard sera for the determination of anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-myeloperoxidase (aMPO) antibodies. *APMIS* 1989;9(suppl):14-15.
- KALLENBERG CG, LIMBURG PC. Antinuclear antibody (ANA) substrates and quantification techniques. *Clin Rheumatol* 1987;6(suppl 1):84-84.
- KALLENBERG CG, MEULEN J van der, PASTOOR GW, et al. Human fibroblasts, a convenient nuclear substrate for detection of anti-nuclear antibodies including anti-centromere antibodies. *Scand J Rheumatol* 1983;12(3):193-200.
- KALLENBERG CG, SNIJDER JA, FELTKAMP TE, et al. Human fibroblasts as a substrate for titration of ANA [letter]. *Scand J Rheumatol* 1985;14(1):95-96.
- MARKUSSE HM, OTTEN HG, VROOM TM, et al. The diagnostic value of salivary fluid levels of beta 2-microglobulin, lysozyme and lactoferrin for primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992;11(4):521-525.
- MARKUSSE HM, PILLAY M, BREEDVELD FC. The diagnostic value of salivary gland scintigraphy in patients suspected of primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(3):231-235.
- MARKUSSE HM, PILLAY M, COX PH. A quantitative index derived from 99mTc-pertechnetate scintigraphy to assist in the diagnosis of primary Sjogren's syndrome. *Nucléarmedizin* 1992;31(1):3-6.
- MARKUSSE HM, PUTTEN W van, BREEDVELD FC, et al. Digital subtraction sialography of the parotid glands in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1993;20(2):279-283.
- MARKUSSE HM, VELDHOVEN CH, SWAAK AJ, et al. The clinical significance of the detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibodies using purified recombinant proteins in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 1993;13(4):147-150.
- MEILOF JF, BANTJES J, JONG J de, et al. The detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies. A comparison of counterimmunoelectrophoresis with immunoblot, ELISA, and RNA-precipitation assays. *J Immunol Methods* 1990;133(2):215-226.
- NOSSENT JC, HOVESTADT A, SCHONFELD DH, et al. Single-photon-emission computed tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus. *Arthritis Rheum* 1991;34(11):1397-1403.
- NOSSENT JC, HUYSEN V, SMEENK RJ, et al. Low avidity antibodies to dsDNA as a diagnostic tool. *Ann Rheum Dis* 1989;48(9):748-752.
- OMEN JAPC, WEKKING EM, JONG J de, et al. Screening psychiatric admissions for anticardiolipin antibody. *Psychiatry Res* 1995;58:83-88.
- RIJSEWIJK MH van, HEUSDEN CW van. The potassium permanganate method. A reliable method for differentiating amyloid AA from other forms of amyloid in routine laboratory practice. *Am J Pathol* 1979;97(1):43-58.
- SLUITER HE, KALLENBERG CG, SON WJ van, et al. When to perform a renal biopsy in systemic lupus erythematosus (SLE)? A retrospective analysis of the correlation between morphological findings and clinical data at the time of biopsy. *Neth J Med* 1986;24(6):217-223.
- SMEENK RJT. Ro/SS-A and La/SS-B: autoantigens in Sjogren's syndrome? *Clin Rheumatol* 1995;14(suppl 1):16.
- SMEENK R, AARDEN LA. The use of polyethylene glycol precipitation to detect low avidity anti-DNA antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Methods* 1980;39:165-180.
- SMEENK RJ, BRINK HG van den, BRINKMAN K, et al. Anti-dsDNA: choice of assay in relation to clinical value. *Rheumatol Int* 1991;11(3):101-107.
- SMEENK R, BRINKMAN K, BRINK HG van den, et al. A comparison of assays used for the detection of antibodies to DNA. *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):83-72.
- SMEENK RJT, BRINKMAN K, BRINK HG van den, et al. Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow-up, and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheumatol* 1990;9(suppl 1):100-110.
- SMEENK R, HYLKEMA M. Detection of antibodies to DNA: a technical assessment. *Mol Biol Rep* 1992;17:71-79.
- SMEENK R, LELIJ G van der, AARDEN LA. Avidity of antibodies to dsDNA. Comparison of IFT on *Critidia Luciliae*, Farr-assay and PEG-assay. *Immunology* 1982;128:73-78.
- SMEENK R, LELIJ G van der, SWAAK AJG, et al. Specificity in systemic lupus erythematosus of antibodies to doublestranded DNA measured with the polyethylene glycol precipitation assay. *Arthritis Rheum* 1982;25:631-638.
- SMEENK RJT, MEILOF JF, CUYPERS HTM, et al. Application of recombinant antigens for the detection of autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *Mol Biol Rep* 1991;15:113.
- SMEENK RJT, WESTGEEST AAA, SWAAK AJG. Antinuclear antibody determination: the present state of diagnostic and clinical relevance. *Scand J Rheumatol* 1985;56(suppl):78-92.
- SPRONK PE, LIMBURG PC, KALLENBERG CGM. Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:86-94.

- STEGEMAN CA, COHEN TERVAERT JW, KALLENBERG CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: tools for diagnosis and follow-up in systemic vasculitis. *Ann Med Interne Paris* 1994;145(8):523-532.
- SWAAK AJ, GROENWOLD J, AARDEN LA, et al. Detection of anti-dsDNA as diagnostic tool. *Ann Rheum Dis* 1981;40(1):45-49.
- SWAAK AJG, SMEENK RJT. Clinical significance of antibodies to doublestranded DNA (dsDNA) for systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 1987;6(suppl):56-63.
- SWAAK AJG, SMEENK RJT. Detection of anti-dsDNA as a diagnostic tool: a prospective study in 441 non systemic lupus erythematosus (SLE) patients with anti-dsDNA antibody (anti-dsDNA). *Ann Rheum Dis* 1985;44:245-251.
- SWAAK AJ, VISCH LL, ZONNEVELD A. Diagnostic significance of salivary levels of beta 2-microglobulin in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1988;7(1):28-34.
- TAN EM, FELTKAMP TEW, ALARCON-SEGOWIA D, et al. Reference reagents for antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1988;31:1331.
- VELDHOFEN CH, MEIJOLF JF, HUISMAN JG, et al. The development of a quantitative assay for the detection of anti-Ro/SS-A and anti-LA/SS-B autoantibodies using purified recombinant proteins. *J Immunol Methods* 1992;151(1-2):177-189.
- VELTHUIS PJ, KATER L, TWEEL I van der, et al. Immunofluorescence microscopy of healthy skin from patients with systemic lupus erythematosus: more than just the lupus band. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):720-725.
- VELTHUIS PJ, KATER L, TWEEL I van der, et al. In vivo antinuclear antibody of the skin: diagnostic significance and association with selective antinuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990;49(3):163-167.
- VENROOIJ WJ van, CHARLES P, MAINI RN. The consensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic diseases. *J Immunol Methods* 1991;140(2):181-189.
- VENROOIJ WJ van, ROOIJ DJ de, PUTTE LB van de, et al. [Serological identification of defined nuclear antigens in collagen diseases: immunoblotting as a new diagnostic aid] De serologische herkenning van gedefinieerde kerantigenen bij collageenziekten: immunoblotting als nieuw diagnostisch hulpmiddel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(24):1124-1129.
- WESTGEEST AA, BONIS JC, BRINK HG Van den, et al. An improved incubation apparatus for Western blots used for the detection of antinuclear antibodies. *J Immunol Methods* 1986;95(2):283-288.
- WESTGEEST AA, BRINK HG van den, JONG J de, et al. Antinuclear antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting. *Rheumatol Int* 1987;7(2):77-82.
- WESTGEEST AA, BRINK HG van den, JONG J de, et al. Routine testing for antinuclear antibodies: a comparison of immunofluorescence, counterimmunoelectrophoresis and immunoblotting. *J Autoimmun* 1988;1(2):159-170.
- WESTPHAL JR, BOERBOOMS AM, SCHALWIJK CJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies in sera of patients with autoimmune diseases: comparison between ELISA and FACS analysis. *Clin Exp Immunol* 1994;96(3):444-449.
- WILDE PC de, BAAK JP, SLOOTWEG PJ, et al. Morphometry in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Anal Quant Cytol Histol* 1986;8(1):49-55.
- WILDE PC de, KATER L, BAAK JP, et al. A new and highly sensitive immunohistologic diagnostic criterion for Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32(10):1214-1220.
- WILDE PC de, VOYYS GP, BAAK JP, et al. Quantitative immunohistologic and histomorphometric diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Pathol Res Pract* 1989;185(5):778-780.
- WILKINS J, GALLIMORE JR, TENNENT GA, et al. Rapid automated enzyme immunoassay of serum amyloid A. *Clin Chem* 1994;40(7 Pt 1):1284-1290.

SYSTEEM-/BINDWEEFSELZIEKTEN: Interventies

- BOOTSMA H, SPRONK P, DERKSEN R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus [published erratum appears in *Lancet* 1995 Aug 19;346(8973):516]. *Lancet* 1995;345(8965):1595-1599.
- BORG EJ ter, KALLENBERG CG. Treatment of severe thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus with intravenous gammaglobulin. *Ann Rheum Dis* 1992;51(10):1149-1151.
- BRIJN GA, LEEUWEN MS van. Failure of cold pressor testing to induce changes in plasma renin activity or renal duplex sonography in patients with systemic sclerosis [letter]. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):1022.
- CLEOPHAS TJ, LIER HJ van, FAABER P, et al. Therapeutic efficacy of alpha-adrenoceptor blockade in primary and secondary Raynaud's syndrome. *Angiology* 1984;35(11):719-723.
- COHEN TERVAERT JW, HUITEMA MG, HENE RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990;336(8717):709-711.
- DERKSEN RH, BIESMA D, BOUMA BN, et al. Discordant effects of prednisone on anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant [letter]. *Arthritis Rheum* 1986;29(10):1295-1296.
- DERKSEN RH, GROOT PG de, KATER L, et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52(9):689-692.
- DERKSEN RH, HASSELAAR P, BLOKZIJL L, et al. Lack of efficacy of plasma-exchange in removing antiphospholipid antibodies [letter]. *Lancet* 1987;2(8552):222.
- DERKSEN RH, HENE RJ, KALLENBERG CG, et al. Prospective multicentre trial on the short-term effects of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid-resistant lupus nephritis. *Neth J Med* 1988;33(3-4):168-177.
- DERKSEN RH, SCHUURMAN HJ, MEYLING FH, et al. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. *J Lab Clin Med* 1984;104(3):346-354.
- DINANT HJ, DECKER JL, KLIPPEL JH, et al. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Int Med* 1982;96(5 Pt 1):728-736.
- GOEI HE the, JACOBS P, HOUBEN H. Cyclosporine in the treatment of intractable polymyositis [letter]. *Arthritis Rheum* 1985;28(12):1436-1437.
- HAZENBERG BP, RIJSLWIJK MH van. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8(3):561-590.
- HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de. Effects of immunomodulating therapy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1990;9(3):319-324.
- HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de. Methotrexate treatment in scleroderma. *Am J Med* 1989;87(1):116-117.
- HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Low dose methotrexate treatment in systemic sclerosis [letter]. *J Rheumatol* 1991;18(11):1763-1764.
- HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Rebound of anti-topoisomerase I antibody titres after plasma exchange [letter]. *Ann Rheum Dis* 1993;52(3):246-247.
- HOOGEN FH van den, PUTTE LB van de. Treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6(6):637-641.
- HOUWERT DA, KATER L, HENE RJ, et al. Plasma exchange in immune complex disease. *Proc Eur Dial Transpl Ass* 1979;16:520-527.
- HOUWERT DA, KATER L, STRUYVENBERG A. Plasmaferese, een aanwinst bij de behandeling van patiënten met actieve gesystematiseerde lupus erythematosus? (Plasmapheresis, an aid in the treatment of patients with active systemic lupus erythematosus?). *Ned Tijdschr Geneesk* 1978;122(19):678-681.
- HULSHOF MM, PAVEL S, BREEDVELD FC, et al. Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol* 1994;130(10):1290-1293.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de. Methotrexate therapy in connective tissue diseases: a review of the literature. *Neth J Med* 1989;35(1-2):44-58.
- JONGEN PJ, JOOSTEN EM, BERDEN JH, et al. Cyclosporine therapy in chronic slowly progressive polymyositis—preliminary report of clinical results in three patients. *Transplant Proc* 1988;20(suppl 4):335-339.
- KATER L. Indications and limitations of therapeutic plasmapheresis. *Neth J Med* 1981;24(6):206-208.
- KATER L. Treatment of immune complex diseases. *Neth J Med* 1984;27(9):368-374.
- KATER L, DERKSEN RH, HENE RJ. Treatment of systemic lupus erythematosus: which options do we have for therapy regimens? *Rheumatol Int* 1991;11(3):137-140.
- KATER L, DERKSEN RH, HOUWERT DA, et al. Effect of plasmapheresis in active systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1981;24(6):209-216.
- KRUJZE AA, HENE RJ, KALLENBERG CG, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52(5):360-364.
- RIJSLWIJK MH van, DONKER AJ, RIJSLWIJK MH van, et al. Dimethylsulphoxide in amyloidosis [letter]. *Lancet* 1979;1(8108):207-208.
- RIJSLWIJK MH van, DONKER AJ, RIJSLWIJK MH van, et al. Treatment of renal amyloidosis with dimethylsulphoxide (DMSO). *Proc Eur Dial Transpl Ass* 1979;16:500-505.
- RIJSLWIJK MH van, RIJSLWIJK MH van, DONKER AJ, et al. Dimethyl sulfoxide in the treatment of AA amyloidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1983;411:67-83.
- SWAAK AJ. The therapeutic potential of plasmapheresis in systemic lupus erythematosus (SLE). *Neth J Med* 1988;33(3-4):155-159.
- SWAAK AJ, STATUS VAN EPS LW, AARDEN LA, et al. Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A three-year prospective study. *Clin Rheumatol* 1984;3(3):285-291.
- SWAAK AJG, STATUS VAN EPS W, FELTKAMP TEW. Clinical management of SLE patients. *Neth J Med* 1978;21:44-52.
- WALL BAKE AW van den, BERDEN JH, DERKSEN RH, et al. Therapy of proliferative lupus glomerulonephritis: a prospective trial in The Netherlands. *Neth J Med* 1994;45(5):280-284.

SYSTEEM-/BINDWEEFSELZIEKTEN: Bijwerkingen van interventies

- BORG EJ ter, JONG PE de, MEIJER S, et al. Renal effects of indomethacin in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1988;53(3):238-243.
- BORG EJ ter, JONG PE de, MEYER S, et al. Indomethacin and ibuprofen-induced reversible acute renal failure in a patient with systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1987;30(3-4):181-186.
- BORG EJ ter, TEGZESS AM, KALLENBERG CG. Unexpected severe reversible cyclosporine A-induced nephrotoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus and tubulointerstitial renal disease. *Clin Nephrol* 1988;29(2):93-95.
- NOSSENT JC, SWAAK AJ. Pancytopenia in systemic lupus erythematosus related to azathioprine. *J Intern Med* 1990;227(1):69-72.

SYSTEEM-/BINDWEEFSELZIEKTEN: Psychosociaal onderzoek

- WEKKING EM, NOSSENT JC, DAM AP van, et al. Cognitive and emotional disturbances in systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom* 1991;55(2-4):126-131.
- WEKKING EM, VINGERHOETS AJ, DAM AP van, et al. Daily stressors and systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis—first findings. *Psychother Psychosom* 1991;55(2-4):108-113.

SYSTEEM-/BINDWEEFSELZIEKTEN: Case reports

- ANDRESDOTTIR MB, SUKHAI R, SWAAK AJ. Polyarteritis nodosa in a young man, a ten-year delay in diagnosis. *Clin Rheumatol* 1993;12(3):392-395.
- ASHERSON RA, DERKSEN RH, HARRIS EN, et al. Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. A report of six cases. *J Rheumatol* 1986;13(4):740-747.
- BAKKER FC, RAUWERDA JA, MOENS HJ, et al. Intermittent claudication and limb-threatening ischemia in systemic lupus erythematosus and in SLE-like disease: a report of two cases and review of the literature. *Surgery* 1989;106(1):21-25.
- BOON DM, PARYS JA van, SWAAK AJ. [Disseminated lupus erythematosus induced by carbamazepine (Tegretol)] Lupus erythematosus disseminatus geïnduceerd door carbamazepine (Tegretol). *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(42):2085-2087.
- BORG EJ ter, COHEN TERVAERT JW, HOLLEMA H, et al. [A patient with recurrent polycondritis, vasculitis and local focal glomerulonephritis] Een patient met polycondritis recidivans, vasculitis en lokale focale glomerulonephritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(13):584-586.

- BORG EJ ter, HORST G, HUMMEL E, et al. Sequential development of antibodies to specific Sm polypeptides in a patient with systemic lupus erythematosus: evidence for independent regulation of anti-double-stranded DNA and anti-Sm antibody production. *Arthritis Rheum* 1988;31(12):1563-1567.
- BORG EJ ter, HORST JC van der, MEIJER JW. [A female patient with Werner's syndrome] Een patiënte met het syndroom van Werner. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(25):1255-1258.
- BORG EJ ter, HOUTMAN PM, KALLENBERG CG, et al. Thrombocytopenia and hemolytic anemia in a patient with mixed connective tissue disease due to thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Rheumatol* 1988;15(7):1174-1177.
- BORG EJ ter, MEER J van der, WOLF JT de, et al. Arterial thrombotic manifestations in young women associated with the lupus anticoagulant. *Clin Rheumatol* 1988;7(1):74-79.
- BORLEFFS JC, LAMME TM, BEEK FJ, et al. Polyarteritis nodosa in a patient with AIDS. *Neth J Med* 1993;43(5-6):215-217.
- BOVEN K, GRAEFF MEEDER ER de, SPUET W, et al. Atypical Kawasaki disease: an often missed diagnosis. *Eur J Pediatr* 1992;151(8):577-580.
- BRUIJN JA, ALBADA KUIPERS GA van, SMIT VT, et al. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1986;15(4):363-367.
- DERKSEN RH, MEILOF JF. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibody levels in relation to systemic lupus erythematosus disease activity and congenital heart block. A longitudinal study comprising two consecutive pregnancies in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35(8):953-959.
- DERKSEN RH, OVERBEEK BP, POESCHMANN PH. Serious bacterial cellulitis of the periorbital area in two patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15(5):840-844.
- EGGEMEIJER F, COLLEE G, DISSEL JT van. An unusual presentation of sarcoidosis. *J Rheumatol* 1991;18(12):1936-1938.
- ES JH van, AANSTOOT H, GMEIG MEYLING FH, et al. A human systemic lupus erythematosus-related anti-cardiolipin/single-stranded DNA autoantibody is encoded by a somatically mutated variant of the developmentally restricted 51P1 VH gene. *J Immunol* 1992;149(6):2234-2240.
- EULDERINK F, CATS A. Fatal primary pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Zeitschr Rheumatol* 1981;40(1):25-29.
- GRIEP EN, SPIEGEL PI van, SOESBERGEN RM van. Sarcoidosis accompanied by pulmonary tuberculosis and complicated by sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 1993;36(5):716-721.
- GROEN H, BOOTMA H, POSTMA DS, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus: partial improvement with cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1993;20(6):1055-1057.
- GROEN H, POSTMA DS, KALLENBERG CG. Interstitial lung disease and myositis in a patient with simultaneously occurring sarcoidosis and scleroderma. *Chest* 1993;104(4):1298-1300.
- GUIT GL, SHAW PC, EHRlich J, et al. Mediastinal lymphadenopathy and pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease. *Radiology* 1985;154(2):305-306.
- HANNEMA AJ, KLIJN NELEMANS JC, HACK CE, et al. SLE like syndrome and functional deficiency of C1q in members of a large family. *Clin Exp Immunol* 1984;55(1):106-114.
- HEERVELD HA van, HOOGEN FH van den, VAAN G de, et al. [Chorea and primary antiphospholipid syndrome] Chorea en het primaire antistoflipidensyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(39):1917-1919.
- HESLINGA HT, HAZENBERG BP, PETERS FT, et al. [Amyloidosis as cause of severe abdominal symptoms in a young Somali immigrant?] Amyloidosis als oorzaak van ernstige buikdachten bij een jonge Somalische immigrant? *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(13):667-672.
- HOFMAN DM, LEMS WF, WITKAMP TD, et al. Demonstration of calf abnormalities by magnetic resonance imaging in polyarteritis nodosa. *Clin Rheumatol* 1992;11(3):402-404.
- HOUBEN HH, LEMMENS JA, BOERBOOMS AM. Sacroiliitis and acne conglobata. *Clin Rheumatol* 1985;4(1):86-89.
- HOUTMAN PM, HOFSTRA SS. Lupus peritonitis presented as vague abdominal complaints in a SLE patient. *Neth J Med* 1992;40(5-6):232-235.
- HULSHOF MM, BOOM BW, DIJKMANS BA. Multiple plaques of morphea developing in a patient with eosinophilic fasciitis [letter]. *Arch Dermatol* 1992;128(8):1128-1129.
- JANSEN TL, JANSSEN M, MEIJER JW, et al. Opportunistic infections and profound CD8+ T lymphocytopenia in mixed connective tissue disease [letter]. *J Infect Dis* 1993;168(5):1333-1334.
- JANSSEN M, DIJKMANS BA, EULDERINK F. Muscle cramps in the calf as presenting symptom of sarcoidosis. *Ann Rheum Dis* 1991;50(1):51-52.
- KALLENBERG CG, JANSSEN HM, ELEMA JD, et al. Steroid-responsive interstitial pulmonary disease in systemic sclerosis. Monitoring by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1984;86(3):489-492.
- KOOPMANS PP, BOEIJTSCHE C, WILDE PC de, et al. Primary Sjogren's syndrome presenting as a case of sarcoidosis and a suspected pancreatic tumour. *Ann Rheum Dis* 1990;49(6):407-409.
- KROL VAN STRAATEN MJ, HAANEN HC, VELZEN BLAD H van, et al. Familial IgG subclass imbalance, anti-SS-A antibodies and third-trimester foetal death. *Neth J Med* 1991;38(3-4):104-109.
- KUIPERS EJ, LEEUWEN MA van, NIKKELS PG, et al. Hemobilia due to vasculitis of the gall bladder in a patient with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1991;18(4):617-618.
- LAAR MA van de, MEENHORST PL, SOESBERGEN RM van, et al. Polyarticular Salmonella bacterial arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16(2):231-234.
- LANTING PJH, KRIJLSEN MWM, RASKER JJ, et al. Severe intestinal pseudo-obstruction in a patient with systemic sclerosis. Successful treatment with octreotide. *J Rheumatol* 1993;20:2175.
- LEEJUNEN HJ van, WITKAMP D, VERDONCK LF, et al. Multiple sites of ischemic necrosis of bone following long term corticosteroid treatment in a patient with auto-immune granulocytopenia. *Clin Rheumatol* 1989;8(1):103-107.
- LEIJ JN van der, VISSER GH, BINK BOELKENS MT, et al. Successful outcome of pregnancy after treatment of maternal anti-Ro (SSA) antibodies with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Prenat Diagn* 1994;14(10):1003-1007.
- LOELIGER AE, BRINK HR van den, DERKSEN RH, et al. Eosinophilic fasciitis presenting with a reactive hepatitis. *Clin Rheumatol* 1991;10(4):440-444.
- LOGAR D, ROZMAN B, VIZJAK A, et al. Arteritis of both carotid arteries in a patient with focal, crescentic glomerulonephritis and anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Br J Rheumatol* 1994;33(2):167-169.
- MARKUSSE HM, DIJKMANS BA, FIBBE WE. Eosinophilic fasciitis after allogeneic bone marrow transplantation. *J Rheumatol* 1990;17(5):692-694.
- MARKUSSE HM, HAAN J, TAN WD, et al. Anterior spinal artery syndrome in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1989;28(4):344-346.
- MARKUSSE HM, SCHOONBROOD M, OUDKERK M, et al. Leucocytoclastic vasculitis as presenting feature of primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1994;13(2):269-272.
- MARKUSSE HM, VROOM TM, HEURIKENS AH, et al. Polyneuropathy as initial manifestation of necrotizing vasculitis and gangrene in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1991;38(5-6):204-208.
- MEIJERS KA, EULDERINK F, PUTTE LB van de, et al. Chronic synovitis with marked infiltration of granulocytes in a patient with an unusual development of systemic lupus erythematosus. *Zeitschr Rheumatol* 1979;38(7-8):279-288.
- MEILOF JF, ARENTSEN H, KRUZE AA, et al. Sjogren's syndrome and retroviral infection [letter]. *Arthritis Rheum* 1992;35(11):1403-1405.
- MOL MJ, STALENHOF AF, BOERBOOMS AM. Chondrosarcoma coexistent with dermatomyositis [letter]. *Arthritis Rheum* 1986;29(6):813-814.
- NOSSENT JC, SWAAK AJ. Pure red-cell aplasia in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1988;7(4):527-529.
- PRONK LC, SWAAK AJ. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Report of three cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 1991;11(2):83-86.
- ROSEKRANS PC, ROOY DJ de, BOSMAN FT, et al. Gastrointestinal telangiectasia as a cause of severe blood loss in systemic sclerosis. *Endoscopy* 1980;12(5):200-204.
- SCHOONBROOD TH, HANNEMA A, FIJEN CA, et al. C5 deficiency in a patient with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22(7):1389-1390.
- STEVEN MM, WESTEDT ML, EULDERINK F, et al. Systemic lupus erythematosus and invasive thymoma: report of two cases. *Ann Rheum Dis* 1984;43(6):825-828.
- VEEN C, SWAAK AJ. Progressive systemic sclerosis and IgA deficiency in a young man. *Clin Rheumatol* 1993;12(1):76-78.
- VEEN S van, PEETERS AJ, STERK PJ, et al. The "shrinking lung syndrome" in SLE, treatment with theophylline. *Clin Rheumatol* 1993;12(4):462-465.
- ZANEN S, BRAND A, CATS A. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus (SLE). Successful treatment with plasmapheresis after failure of prednisone. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1(4):341-344.

KRAAKBEENONDERZOEK/ARTROSE: Pathofysiologie

- BERG WB van den. Growth factors in experimental osteoarthritis: transforming growth factor beta pathogenic? *J Rheumatol* 1995;43(suppl):143-145.
- BEUNINGEN HM van, ARNTZ OJ, BERG WB van den. In vivo effects of interleukin-1 on articular cartilage. Prolongation of proteoglycan metabolic disturbances in old mice. *Arthritis Rheum* 1991;34(5):606-615.
- BEUNINGEN HM van, KRAAN PM van der, ARNTZ OJ, et al. Does TGF-beta protect articular cartilage in vivo? *Agents Actions* 1993;39(suppl):127-131.
- BEUNINGEN HM van, KRAAN PM van der, ARNTZ OJ, et al. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab Invest* 1994;71(2):279-290.
- BONT LG de, BOERING G, LIEM RS, et al. Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: a light microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44(8):634-643.
- BRAND HS, KAMPEN GP van, KORST JK van der. Effect of naldixic acid, piperidic acid and dioxacin on chondrocyte metabolism in explants of articular cartilage. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(4):393-395.
- BRAND HS, KAMPEN GP van, KORST JK van der. A Staphylococcus aureus factor exclusively removes large proteoglycan monomers from explants of articular cartilage. *J Rheumatol* 1990;17(4):538-543.
- BRAND HS, KAMPEN GP van, STADT RJ van de, et al. Effect of sulfate concentration on glycosaminoglycan synthesis in explant cultures of bovine articular cartilage. *Cell Biol Int Res* 1989;13(2):153-162.
- BRAND HS, KONING MH de, KAMPEN GP van, et al. Age related changes in the turnover of proteoglycans from explants of bovine articular cartilage. *J Rheumatol* 1991;18(4):599-605.
- BRAND HS, KONING MH de, KAMPEN GP van, et al. Effect of temperature on the metabolism of proteoglycans in explants of bovine articular cartilage. *Connect Tissue Res* 1991;26(1-2):87-100.
- BRAND HS, KORVER GH, STADT RJ van de, et al. Studies on the extraction of different proteoglycan populations in bovine articular cartilage. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1990;371(7):581-587.
- BULSTRA SK, BUURMAN WA, WALENKAMP GH, et al. Metabolic characteristics of in vitro cultured human chondrocytes in relation to the histopathologic grade of osteoarthritis. *Clin Orthop* 1989;294-302.
- BULSTRA SK, DRUKKER J, KUIJER R, et al. Thionin staining of paraffin and plastic embedded sections of cartilage. *Biotech Histochem* 1993;68(1):20-28.
- BULSTRA SK, HOMMINGA GN, BUURMAN WA, et al. The potential of adult human perichondrium to form hyaline cartilage in vitro. *J Orthop Res* 1990;8(3):328-335.
- BULSTRA SK, KUIJER R, BUURMAN WA, et al. The effect of piroxicam on the metabolism of isolated human chondrocytes. *Clin Orthop* 1992;289-298.
- BULSTRA SK, KUIJER R, EERDMANS P, et al. The effect in vitro of irrigating solutions on intact rat articular cartilage. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76(3):468-470.
- COPRAY JC, BROUWER N, PRINS AP, et al. Effects of polypeptide growth factors on mandibular condylar cartilage of the rat in vitro. *J Biol Buccale* 1988;16(2):109-117.
- DOGTOM AA, HUBER BRUNING O, VERNOOY JE, et al. Matrix depletion of young and old human articular cartilage by cultured autologous synovium fragments: a chondrocyte-independent effect. *Rheumatol Int* 1985;5(4):169-173.
- GLANSBEEK HL, KRAAN PM van der, VITTELS EL, et al. Correlation of the size of type II transforming growth factor beta (TGF-beta) receptor with TGF-beta responses of isolated bovine articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 1993;52(11):812-816.
- GLANSBEEK HL, KRAAN PM van der, VITTELS EL, et al. Variable TGF-beta receptor expression regulates TGF-beta responses of articular chondrocytes. *Agents Actions* 1993;39(suppl):139-145.
- HOFF HW van den, KONING MH de, KAMPEN GP van, et al. Transforming growth factor-beta stimulates retinoic acid-induced proteoglycan depletion in intact articular cartilage. *Arch Biochem Biophys* 1994;313(2):241-247.
- HOFF JW van den, KAMPEN GP van, KORST JK van der. Proteoglycan depletion of intact articular cartilage by retinoic acid is irreversible and involves loss of hyaluronate. *Osteoarthritis and Cartilage* 1993;1:157-166.
- HOFF JW van den, KAMPEN GP van, STADT RJ van de, et al. Kinetics of proteoglycan turnover in bovine articular cartilage explants. *Matrix* 1993;13(3):195-201.
- HOFF JW van den, KONING MH de, KAMPEN GP van, et al. Interleukin-1 reversibly inhibits the synthesis of biglycan and decorin in intact articular cartilage. *J Rheumatol* 1995;22:1520-1526.
- HOMMINGA GN, BULSTRA SK, KUIJER R, et al. Repair of sheep articular cartilage defects with a rabbit costal perichondrial graft. *Acta Orthop Scand* 1991;62(5):415-418.
- HUBER BRUNING O, WILBRINK B, VERNOOY JE, et al. Contrasting in vitro effects of retinol and mononuclear cell factor on young and old human cartilage. *J Pathol* 1986;150(1):21-27.
- HUBER BRUNING O, WILBRINK B, VERNOOY JE, et al. Contrasting reactivity of young and old human cartilage to mononuclear cell factors [letter]. *J Rheumatol* 1986;13(6):1191-1192.
- HUBER BRUNING O, WILBRINK B, ROY JL van, et al. Potential influences of ketoprofen on human healthy and osteoarthritic cartilage in vitro. *Scand J Rheumatol* 1989;83(suppl):29-32.
- KAMPEN GP van, KORVER GH, STADT RJ van de. Modulation of proteoglycan composition in cultured anatomically intact joint cartilage by cyclic loads of various magnitudes. *Int J Tissue Reactions* 1994;16:171-179.
- KAMPEN GP van, STADT RJ van de, KILIAN E, et al. Effects of tissue disorganization on proteoglycan synthesis by articular chondrocytes in vitro. *Agents Actions* 1988;23(1-2):40-41.
- KAMPEN GP van, STADT RJ van de, LAAR MAJ van de, et al. Two distinct metabolic pools of proteoglycans in articular cartilage. *Artic Cartilage Osteoarthritis* 1992;281-289.
- KAMPEN GP van, STEENBERGEN TJM van, SCHIPPER CA, et al. Proteoglycan production by chick embryonic chondrocytes is inhibited by culture filtrate of *Bacteroides gingivalis*. *J Period Res* 1984;19:483-488.
- KAMPEN GP van, VELDHIJZEN JP. Aggregated chondrocytes as a model system to study cartilage metabolism. *Exp Cell Res* 1982;140(2):440-443.
- KAMPEN GP van, VELDHIJZEN JP. An in vitro model to study factors affecting the matrix production and cell proliferation of chondrocytes. *Curr Adv Skeletogen* 1982;356-361.
- KAMPEN GP van, VELDHIJZEN JP, KUIJER R, et al. Cartilage response to mechanical force in high-density chondrocyte cultures. *Arthritis Rheum* 1985;28(4):419-424.
- KLEIN NULEND J, VELDHIJZEN JP, STADT RJ van de, et al. Influence of intermittent compressive force on proteoglycan content in calcifying growth plate cartilage in vitro. *J Biol Chem* 1987;262(32):15490-15495.
- KORVER GH, STADT RJ van de, KAMPEN GP van, et al. Bovine sesamoid bones: a culture system for anatomically intact articular cartilage. *In Vitro Cell Dev Biol* 1989;25(12):1099-1106.
- KORVER GH, STADT RJ van de, KAMPEN GP van, et al. Composition of proteoglycans synthesized in different layers of cultured anatomically intact articular cartilage. *Matrix* 1990;10(6):394-401.
- KORVER TH, STADT RJ van de, KILIAN E, et al. Effects of loading on the synthesis of proteoglycans in different layers of anatomically intact articular cartilage in vitro. *J Rheumatol* 1992;19(6):905-912.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, BERG WB van den. Inhibition of proteoglycan synthesis by transforming growth factor beta in anatomically intact articular cartilage of murine patellae. *Ann Rheum Dis* 1992;51(5):643-647.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, BEUNINGEN HM van, et al. Proteoglycan synthesis and osteophyte formation in 'metabolically' and 'mechanically' induced murine degenerative joint disease: an in-vivo autoradiographic study. *Int J Exp Pathol* 1992;73(3):335-350.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, BEUNINGEN HM van, et al. Degenerative knee joint lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection. A new model of osteoarthritis. *J Exp Pathol Oxford* 1990;71(1):19-31.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, POSTMA NS, et al. Maintenance of the synthesis of large proteoglycans in anatomically intact murine articular cartilage by steroids and insulin-like growth factor I. *Ann Rheum Dis* 1993;52(10):734-741.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, PUTTE LB van de, et al. Development of osteoarthritic lesions in mice by 'metabolic' and 'mechanical' alterations in the knee joints. *Am J Pathol* 1989;135(6):1001-1014.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, VRIES BJ de, et al. High susceptibility of human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis to changes in inorganic sulfate availability. *J Orthop Res* 1990;8(4):565-571.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, VRIES BJ de, et al. The effect of chronic paracetamol administration to rats on the glycosaminoglycan content of patellar cartilage. *Agents Actions* 1990;29(3-4):218-223.
- KRAAN PM van der, VITTELS EL, VRIES BJ de, et al. Synthesis of aberrant glycosaminoglycans during cartilage culture in 'sulfate free' medium. *J Biochem Biophys Methods* 1988;15(5):273-277.
- KRAAN PM van der, VRIES BJ de, VITTELS EL, et al. The effect of low sulfate concentrations on the glycosaminoglycan synthesis in anatomically intact articular cartilage of the mouse. *J Orthop Res* 1989;7(5):645-653.
- KRAAN PM van der, VRIES BJ de, VITTELS EL, et al. Inhibition of glycosaminoglycan synthesis in anatomically intact rat patellar cartilage by paracetamol-induced serum sulfate depletion. *Biochem Pharmacol* 1988;37(19):3683-3690.
- KUIJER R, STADT RJ van de, KAMPEN GP van, et al. Heterogeneity of proteoglycans extracted before and after collagenase treatment of human articular cartilage. II. Variations in composition with age and tissue source. *Arthritis Rheum* 1986;29(10):1248-1255.
- KUIJER R, STADT RJ van de, KONING MH de, et al. Influence of cartilage proteoglycans on type II collagen fibrillogenesis. *Connect Tissue Res* 1988;17(2):83-97.
- KUIJER R, STADT RJ van de, KONING MH de, et al. Influence of constituents of proteoglycans on type II collagen fibrillogenesis. *Coll Relat Res* 1985;5(5):379-391.
- LAFFEBER FP, KRAAN PM van der, HUBER BRUNING O, et al. Osteoarthritic human cartilage is more sensitive to transforming growth factor beta than is normal cartilage. *Br J Rheumatol* 1993;32(4):281-286.
- LAFFEBER FP, KRAAN PM van der, ROY JL van, et al. Local changes in proteoglycan synthesis during culture are different for normal and osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol* 1992;140(6):1421-1429.
- LAFFEBER FP, KRAAN PM van der, ROY JL van, et al. Articular cartilage explant culture; an appropriate in vitro system to compare osteoarthritic and normal human cartilage. *Connect Tissue Res* 1993;29(4):287-299.
- LAFFEBER FP, ROY H van, WILBRINK B, et al. Human osteoarthritic cartilage is synthetically more active but in culture less vital than normal cartilage. *J Rheumatol* 1992;19(1):123-129.
- LAFFEBER F, VELDHIJZEN JP, ROY JL van, et al. Intermittent hydrostatic compressive force stimulates exclusively the proteoglycan synthesis of osteoarthritic human cartilage. *Br J Rheumatol* 1992;31(7):437-442.
- NIETVELD JJ. Cytokines and proteoglycans. *Experientia* 1993;49(5):456-469.
- NIETVELD JJ, DUTTS AJ, TILANUS MG, et al. Antisense oligonucleotides, a novel tool for the control of cytokine effects on human cartilage. Focus on interleukins 1 and 6 and proteoglycan synthesis. *Arthritis Rheum* 1994;37(9):1357-1362.
- NIETVELD JJ, HUBER BRUNING O, BYLSMA JW. Cytokines and proteoglycans. *EXS* 1994;70:215-242.
- NIETVELD JJ, WILBRINK B, HUBER BRUNING O, et al. Degradation of human cartilage by cytokines in vitro [letter; comment]. *Ann Rheum Dis* 1991;50(12):967.
- NIETVELD JJ, WILBRINK B, OTTER W den, et al. The effect of human interleukin 1 on proteoglycan metabolism in human and porcine cartilage explants. *J Rheumatol* 1990;17(6):818-826.
- OSCH GJ van, BLANKEVOORT L, KRAAN PM van der, et al. Laxity characteristics of normal and pathological murine knee joints in vitro. *J Orthop Res* 1995;13(5):783-791.
- OSCH GJ van, KRAAN PM van der, BERG WB van den. In vivo quantification of proteoglycan synthesis in articular cartilage of different topographical areas in the murine knee joint. *J Orthop Res* 1993;11(4):492-499.
- OSCH GJ van, KRAAN PM van der, BERG WB van den. Site-specific cartilage changes in murine degenerative knee joint disease induced by iodoacetate and collagenase. *J Orthop Res* 1994;12(2):168-175.
- OSTENDORF RH, KAMPEN GP van, STADT RJ van de, et al. Expression of 3B3 epitope in loaded articular cartilage in vitro. *Histochem J* 1992;24:564-565.
- OSTENDORF RH, KONING MH de, STADT RJ van de, et al. Cyclic loading is harmful to articular cartilage from which proteoglycans has been partially depleted by retinoic acid. *Osteoarthritis and Cartilage* 1995;3:245-251.
- OSTENDORF RH, KONING MH de, STADT RJ van de, et al. Irreversible changes in glycosaminoglycan composition of anatomically intact bovine articular cartilage induced by intermittent loading. *Conn Tiss Res* 1995;31:245-251.
- OSTENDORF RH, STADT RJ van de, KAMPEN GP van. Intermittent loading induces the expression of 3-B-3(-) epitope in cultured bovine articular cartilage. *J Rheumatol* 1994;21(2):287-292.

- PRINS AP, KILJAN E, STADT RJ van de, et al. Inorganic pyrophosphate release by rabbit articular chondrocytes in vitro. *Arthritis Rheum* 1986;29(12):1485-1492.
- PRINS AP, KILJAN E, V R J, et al. An assay for inorganic pyrophosphate in chondrocyte culture using anion-exchange high-performance liquid chromatography and radioactive orthophosphate labeling. *Anal Biochem* 1986;152(2):370-375.
- PRINS AP, LIPMAN JM, MCDEVITT CA, et al. Effect of purified growth factors on rabbit articular chondrocytes in monolayer culture. II. Sulfated proteoglycan synthesis. *Arthritis Rheum* 1982;25(10):1228-1238.
- PRINS AP, LIPMAN JM, SOKOLOFF L. Effect of purified growth factors on rabbit articular chondrocytes in monolayer culture. I. Dna synthesis. *Arthritis Rheum* 1982;25(10):1217-1227.
- SAUREN YM, MIEREMET RH, LAFEBER FP, et al. Changes in proteoglycans of ageing and osteoarthritic human articular cartilage: an electron microscopic study with polyethyleneimine. *Anat Rec* 1994;240(2):208-216.
- SCHUMAN L, BUMA P, VERSLEYEN D, et al. Chondrocyte behaviour within different types of collagen gel in vitro. *Biomaterials* 1995;16(10):809-814.
- SLUJIS JA van der, GEESINK RG, LINDEN AJ van der, et al. The reliability of the Mankin score for osteoarthritis. *J Orthop Res* 1992;10(1):58-61.
- STADT RJ van de, KUIJER R, KAMPEN GP van, et al. Heterogeneity of proteoglycans extracted before and after collagenase treatment of human articular cartilage. I. Physical properties related to age. *Arthritis Rheum* 1988;29(10):1239-1247.
- STEENSEL MA van, HOMMINGA GN, BUMA P, et al. Optimization of cryopreservative procedures for human articular cartilage chondrocytes. *Arch Orthop Trauma Surg* 1994;113(6):318-321.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, NIEUWENHUIS E, et al. Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and serum of patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 1988;17(5):469-474.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, PLANTEN Q, et al. An analysis of the levels of complement components in the synovial fluid in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 1987;6(3):350-357.
- TOUW JJA, KAMPEN GP van, STEENBERGEN TJM van, et al. The effect of culture filtrates of oral strains of black-pigmented *Bacteroides* on the matrix production of chick embryo cartilage cells in vitro. *J Period Res* 1982;17:301-307.
- VERSCHURE PJ, KRAAN PM van der, VITTERS EL, et al. Stimulation of proteoglycan synthesis by triamcinolone acetonide and insulin-like growth factor 1 in normal and arthritic murine articular cartilage. *J Rheumatol* 1994;21(5):920-926.
- VISSER NA, BRAND HS, KAMPEN GPJ van, et al. A high-molecular weight (> 8.10e5) non-collagenous glycoprotein is synthesized by bovine articular cartilage in vitro. *Biochem Biophys Acta* 1992;1120:308-314.
- VISSER NA, KAMPEN GPJ, KONING MHMT de, et al. Mechanical loading affects the synthesis of decorin and biglycan in intact immature articular cartilage in vitro. *Int J Tiss Reactions* 1994;16:195-203.
- VISSER NA, KAMPEN GPJ van, KONING MHMT de, et al. The effect of loading on the synthesis of decorin and biglycan in intact mature articular cartilage in vitro. *Conn Tiss Res* 1994;30:241-250.
- VISSER NA, KAMPEN GPJ van, STADT RJ van de, et al. Loading of intact articular cartilage in vitro preferentially stimulates decorin over biglycan synthesis. *Transactions Orthop Res Soc* 1992;16:582.
- VRIES BJ de, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Salicylate-induced depletion of endogenous inorganic sulfate. Potential role in the suppression of sulfated glycosaminoglycan synthesis in murine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1985;28(8):922-929.
- WILBRINK B, NIETFIELD JJ, OTTER W den, et al. Role of TNF alpha, in relation to IL-1 and IL-6 in the proteoglycan turnover of human articular cartilage. *Br J Rheumatol* 1991;30(4):265-271.
- WILBRINK B, VEEN MJ van der, HUBER J, et al. In vitro influence of ketoprofen on the proteoglycan metabolism of human normal and osteoarthritis cartilage. *Agents Actions* 1991;32(3-4):154-159.
- KRAAKBEENONDERZOEK/ARTROSE: Epidemiologie/methodologie**
- BERKHOUT B, MACFARLANE JD, CATS A. Symptomatic osteoarthritis of the knee: a follow-up study. *Br J Rheumatol* 1985;24(1):40-45.
- CLAESSENS AA, SCHOUTEN JS, OUIWELAND FA van den, et al. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee? *Ann Rheum Dis* 1990;49(10):771-774.
- LANKHORST GJ, STADT RJ van de, KORST JK van der. The relationships of functional capacity, pain, and isometric and isokinetic torque in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rehabil Med* 1985;17(4):167-172.
- LANKHORST GJ, STADT RJ van de, KORST JK van der, et al. Relationship of isometric knee extension torque and functional variables in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rehabil Med* 1982;14(1):7-10.
- ODDING E, VALKENBURG HA, GROBBEE DE, et al. Locomotor disability in the elderly: the ERGO Study (Erasmus Rotterdam Health and the Elderly). ERGO Study Group Locomotore beperkingen bij ouderen; het ERGO-onderzoek. ERGO-onderzoeksgroep. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(41):2096-2100.
- SAASE JL van, ROMUNDE LK van, CATS A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zostermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48(4):271-280.
- SAASE JL van, VANDENBROUCKE JP, ROMUNDE LK van, et al. Osteoarthritis and obesity in the general population. A relationship calling for an explanation. *J Rheumatol* 1988;15(7):1152-1158.
- SCHELLEVIS FG, LISDONK E van de, VELDEN J van der, et al. Validity of diagnoses of chronic diseases in general practice. The application of diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol* 1993;46(5):461-468.
- SCHELLEVIS FG, VELDEN J van der, LISDONK E van de, et al. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol* 1993;46(5):469-473.
- SCHOUTEN JS, OUIWELAND FA van den, VALKENBURG HA. Natural menopause, oophorectomy, hysterectomy and the risk of osteoarthritis of the hip joints. *Scand J Rheumatol* 1992;21(4):196-200.
- SCHOUTEN JS, OUIWELAND FA van den, VALKENBURG HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51(8):932-937.
- SCHOUTEN JS, OUIWELAND FA van den, VALKENBURG HA, et al. Insulin-like growth factor-1: a prognostic factor of knee osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(4):274-280.
- SCHOUTEN JS, VALKENBURG HA. Classification criteria: methodological considerations and results from a 12 year following study in the general population. *J Rheumatol* 1995;43(suppl):44-45.
- VALKENBURG HA. Osteoarthritis in some developing countries. *J Rheumatol* 1983;10(suppl):20-24.
- KRAAKBEENONDERZOEK/ARTROSE: Klinische manifestaties**
- BOCK GH de, KAPTEIN AA, MULDER JD. Dutch general practitioners' management of patients with distal osteoarthritic symptoms. *Scand J Prim Health Care* 1992;10(1):42-46.
- JACOBS JW. [Pain in an arthritic hip; not always 'old news' (letter)] Pijn in een artrotische heup; niet altijd 'oud nieuws'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(5):246-247.
- KORST JK van der. Osteoarthritis—the doctors dilemma. *Rheumatol Rehab* 1978;18(1):1-8.
- MANTEN JW, MARSMAN AJ, BRUS HL, et al. [Pain in an arthritic hip; not always 'old news'] Pijn in een artrotische heup; niet altijd 'oud nieuws'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(49):2425-2427.
- KRAAKBEENONDERZOEK/ARTROSE: Interventies**
- BLEECOURT JJ de. Double-blind controlled evaluation of benoxaprofen for treatment of coxarthrosis and gonarthrosis. *Eur J Rheumatol Int* 1981;4(3):408-411.
- BOCK GH de, HERMANS J, MULDER JD. Randomized double-blind study of nabumetone and piroxicam in the treatment of osteoarthritis in Dutch general practice: efficacy and tolerability. *Pharm World Sci* 1993;15(3):132-138.
- JACOBS JW, RASKER JJ, RIEL PL van, et al. [Alternative treatment methods in rheumatic diseases; a literature review] Alternatieve behandelingswijzen bij reumatische aandoeningen; een literatuuronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(8):317-322.
- VRIES J de, RASKER JJ, REEHUIS H. Zin en onzin van kniecorsetten. Een onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis en artrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128:103-6.
- KRAAKBEENONDERZOEK/ARTROSE: Reumachirurgie**
- GEESINK RG. Hydroxyapatite-coated total hip prostheses. Two-year clinical and roentgenographic results of 100 cases. *Clin Orthop* 1990;39-58.
- LEEUEWEN WM van, ROZING PM. [Early results in the use of a total condylar knee prosthesis] Vroege resultaten bij toepassing van de "total condylar"-knieprothese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127(45):2041-2044.
- LINDEN AJ van der. Disk lesion of the wrist joint. *J Hand Surg Am* 1986;11(4):480-487.
- MAUSSEN JP, ROZING PM, OBERMANN WRL. Intertracheal corrective osteotomy in slipped capital femoral epiphysis. A long-term follow-up study of 26 patients. *Clin Orthop* 1990;100-110.
- MOURIK JB van, OUY A van, LINDEN AJ van der. [Alleviation of pain through posterolateral spondylodesis in patients with prolonged severe backache] Pijnvermindering door posterolaterale spondylodese bij patiënten met langdurige ernstige rugklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(33):1497-1500.
- RAAY JJ van, WILLEMS WJ, ROZING PM. The uncemented Gerard bipolar double-cup arthroplasty of the hip. A five- to 11-year follow-up study. *Clin Orthop* 1993;123-130.
- ROZING PM. De corrigerende osteotomie bij gonartrose. (Corrective osteotomy in gonarthrosis). *Ned Tijdschr Geneesk* 1979;123(10):370-374.
- VALBURG AA van, ROERMUND PM van, LAMMENS J, et al. Can Ilizarov joint distraction delay the need for an arthrodesis of the ankle? A preliminary report. *Br J Bone Joint Surg* 1995;77(5):720-725.
- KRAAKBEENONDERZOEK/ARTROSE: Psychosociaal onderzoek**
- BORSTLAP M, ZANT JL, SOESBERGEN M van, et al. Effects of total hip replacement on quality of life in patients with osteoarthritis and in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1994;13(1):45-50.
- BORSTLAP M, ZANT JL, SOESBERGEN RM van, et al. Quality of life assessment: a comparison of four questionnaires for measuring improvements after total hip replacement. *Clin Rheumatol* 1995;14(1):15-20.
- DEIKER J, BOOT B, WOUDE LH van der, et al. Pain and disability in osteoarthritis: a review of biobehavioral mechanisms. *J Behav Med* 1992;15(2):189-214.
- DEIKER J, TOLA P, AUFDEMAMPE G, et al. Negative affect, pain and disability in osteoarthritis patients: the mediating role of muscle weakness. *Behav Res Ther* 1993;31(2):203-206.
- WAAL MW de, SCHELLEVIS FG, VELDEN J van der. [Family physician consultation by patients with rheumatoid arthritis or gonarthrosis/coxarthrosis] Consultatie van de huisarts door patiënten met reumatoïde artritis of gonartrose/coxartrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(26):1331-1335.

WEKE DELEN REUMA: Pathofysiologie

- BOSHUIZEN HC, VERBEEK JHAM, BOERSEN JPI, et al. Do smokers get more back pain? *Spine* 1993;18:35-40.
- DENDEREN JC van, BOERSMA JW, ZEINTRA P, et al. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol* 1992;21(1):35-37.
- GRIEP EN, BOERSMA JW, KLOET ER de. Altered reactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome [see comments]. *J Rheumatol* 1993;20(3):468-474.
- GRIEP EN, BOERSMA JW, KLOET ER de. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994;21(11):2125-2130.
- HAVE HA ten, EULDERINK F. Mobility and degenerative changes of the ageing cervical spine. A macroscopic and statistical study. *Gerontology* 1981;27(1-2):42-50.
- JACOBS JW, RASKER JJ, GRIEP EN. Fibromyalgia: a stress related, neuroendocrine disorder? A hypothetical framework on the aetiology and perseverance of the syndrome. *Rheumatology in Europe* 1995;24(suppl 2):274-276.
- KLOMPMAKER J, JANSEN HW, VETH RP, et al. Meniscal repair by fibrocartilage? An experimental study in the dog. *J Orthop Res* 1992;10(3):359-370.
- VERHAAR J, SPAANS F. Radial tunnel syndrome. An investigation of compression neuropathy as a possible cause (see comments). *Am J Bone Joint Surg* 1991;73:4 539-44.

WEKE DELEN REUMA: Epidemiologie/methodologie

- BAKKER C, LINDEN S van der, SANTEN HOEUFFT M van, et al. Problem elicitation to assess patient priorities in ankylosing spondylitis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995;22(7):1304-1310.
- BAKKER C, RUTTEN M, DOORSLAER E van, et al. Feasibility of utility assessment by rating scale and standard gamble in patients with ankylosing spondylitis or fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21(2):269-274.
- BAKKER C, RUTTEN M, SANTEN HOEUFFT M van, et al. Patient utilities in fibromyalgia and the association with other outcome measures. *J Rheumatol* 1995;22(8):1536-1543.
- BLECOURT AC de, KNIPPING AA, VOOGD N de, et al. Weather conditions and complaints in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993;20(11):1932-1934.
- BONGERS PM, BOSHUIZEN HC, HULSHOF CT, et al. Back disorders in crane operators exposed to whole-body vibration. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60(2):129-137.
- BOSHUIZEN HC, BONGERS PM, HULSHOF CTJ. Self-reported back pain in forklift truck and freight-container tractor drivers exposed to whole body vibration. *Spine* 1992;17:59-65.
- BOSHUIZEN HC, HULSHOF CT, BONGERS PM. Long-term sick leave and disability pensioning due to back disorders of tractor drivers exposed to whole-body vibration. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62(2):117-122.
- BROUWER PJ, GEESINK RG, PROMPERS LA, et al. Kiechten en afwijkingen aan knieën en enkels bij ex-prof-voetballers uit 1956. (Symptoms and lesions of knees and ankles in former 1956 professional soccer players). *Ned Tijdschr Geneesk* 1981;125(18):594-597.
- COLLEE G, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Greater trochanteric pain syndrome (trochanteric bursitis) in low back pain. *Scand J Rheumatol* 1991;20(4):262-266.
- COLLEE G, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Iliac crest pain syndrome in low back pain: frequency and features. *J Rheumatol* 1991;18(7):1064-1067.
- COLLEE G, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. A clinical epidemiological study in low back pain. Description of two clinical syndromes. *Br J Rheumatol* 1990;29(5):354-357.
- DARMAWAN J, VALKENBURG HA, MUIRDEEN KD, et al. The prevalence of soft tissue rheumatism. A who-lar copcord study. *Rheumatol Int* 1995;15(3):121-124.
- DONK J van der, SCHOUTEN JS, PASSCHIER J, et al. The associations of neck pain with radiological abnormalities of the cervical spine and personality traits in a general population. *J Rheumatol* 1991;18(12):1884-1889.
- EDIXHOVEN P, HUSKES R, GRAAF R de. Anteroposterior drawer measurements in the knee using an instrumented test device. *Clin Orthop* 1989;232-242.
- EDIXHOVEN P, HUSKES R, GRAAF R de, et al. Accuracy and reproducibility of instrumented knee-drawer tests. *J Orthop Res* 1987;5(3):378-387.
- HIDDING A, SANTEN M van, KLERK E de, et al. Comparison between self-report measures and clinical observations of functional disability in ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21(5):818-823.
- HISSINK MULLER W. [Classification of fibromyalgia: criteria of the American College of Rheumatology (letter)] Classificatie van fibromyalgie: de criteria van het American College of Rheumatology. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(12):596-597.
- JACOBS JW, GEENEN R, HEIDE A van der, et al. Are tender point scores assessed by manual palpation in fibromyalgia reliable? An investigation into the variance of tender point scores. *Scand J Rheumatol* 1995;24(4):243-247.
- JANSEN PH, DIJCK JA van, VERBEEK AL, et al. Neuromuscular hyperexcitability features in patients suffering from musculoskeletal pain: a neuroepidemiologic survey. *Funct Neurol* 1992;7(1):31-34.
- LANKHORST GJ, STADT RJ van der, KORST JK van der. The natural history of idiopathic low back pain. A three-year follow-up study of spinal motion, pain and functional capacity. *Scand J Rehabil Med* 1985;17(1):1-4.
- LANKHORST GJ, STADT RJ van der, VOGELAAR TW, et al. Objectivity and repeatability of measurements in low back pain. *Scand J Rehab Med* 1982;14(1):21-26.
- LINDEN SM van der, FAHRER H. Occurrence of spinal pain syndromes in a group of apparently healthy and physically fit sportsmen (orienteurs). *Scand J Rheumatol* 1988;17(6):475-481.
- RUTTEN-VAN MOLKEN MP, BAKKER CH, DOORSLAER EK van, et al. Methodological issues of patient utility measurement. Experience from two clinical trials. *Med Care* 1995;33(9):922-937.
- SYMMONS DP, HEMERT AM van, VANDENBROUCKE JP, et al. A longitudinal study of back pain and radiological changes in the lumbar spines of middle aged women. I. Clinical findings [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1991;50(3):159-161.
- SYMMONS DP, HEMERT AM van, VANDENBROUCKE JP, et al. A longitudinal study of back pain and radiological changes in the lumbar spines of middle aged women. II. Radiographic findings. *Ann Rheum Dis* 1991;50(3):162-166.
- WINDT DA van der, KOES BW, JONG BA de, et al. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann Rheum Dis* 1995;54(12):959-964.

WEKE DELEN REUMA: Manifestaties

- BLAAUW AA. [Pain in the arm with tingling index and middle fingers, or the too-frequently-known prolapsed disk in the neck (letter)] Pijn in de arm met tintelende wijs- en middelvinger, of de te weinig bekende discus-prolaps in de nek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(51):2579.
- CHAVANNES AW, GUBBELS J, POST D, et al. Acute low back pain: patients' perceptions of pain four weeks after initial diagnosis and treatment in general practice. *J Roy Coll Gen Pract* 1986;36(287):271-3.
- HAVE HA ten, EULDERINK F. Degenerative changes in the cervical spine and their relationship to its mobility. *J Pathol* 1980;132(2):133-159.
- HISSINK MULLER W. [Chronic fatigue syndrome (letter)] Het chronische-moeheidsyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(3):147.
- KORFF KJ. [Primary fibromyalgia syndrome] Primair fibromyalgiesyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(11):522-524.
- SALET A, HAANEN HC. [Chronic arthralgia: not a precursor of rheumatoid arthritis, but part of fibromyalgia syndrome] Chronische artralgie: geen voorbode van reuma, maar onderdeel van het fibromyalgiesyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(14):727-730.
- VERHAAR JA. Tennis elbow. Anatomical, epidemiological and therapeutic aspects. *Int Orthop* 1994;18(5):263-7.
- VIJET VIJELAND TP, STREEFKERK JG. [Minor symptoms in family practice; theory and practice in olecranon bursitis] Kleine kwalen in de huisartsgeneeskunde; theorie en praktijk bij bursitis olecrani. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(19):837-839.

WEKE DELEN REUMA: Diagnostiek

- BLECOURT AC de, WOLF RF, RIJSLWIJK MH van, et al. In vivo 31P magnetic resonance spectroscopy (MRS) of tender points in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 1991;11(2):51-54.
- HOOGEN HM van den, KOES BW, ELJK JT van, et al. On the accuracy of history, physical examination, and erythrocyte sedimentation rate in diagnosing low back pain in general practice. A criteria-based review of the literature. *Spine* 1995;20(3):318-327.
- KIEFT GJ, BLOEM JL, ROZING PM, et al. MR imaging of recurrent anterior dislocation of the shoulder: comparison with CT arthrography. *Am J Roentgenol* 1988;150(5):1063-1067.
- KIEFT GJ, BLOEM JL, ROZING PM, et al. Rotator cuff impingement syndrome: MR imaging. *Radiology* 1988;168(1 Pt 1):211-214.
- LANKHORST GJ, KORST JK van der. [How can specific mechanical low backache be differentiated from psychogenically-determined back complaints by a simple examination?] Hoe kunnen door eenvoudig onderzoek specifieke mechanische lage-ruggen en psychogenen bepaalde rugklachten worden onderscheiden? *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128(44):2101-2103.
- REYNIERSE M, DIJKMANS BA, COLLEE G, et al. Magnetic resonance imaging is normal in the iliac crest pain syndrome [letter]. *J Rheumatol* 1993;20(2):407-408.
- ROZING PM, BAKKER HM de, OBERMANN WR. Radiographic views in recurrent anterior shoulder dislocation. Comparison of six methods for identification of typical lesions. *Acta Orthop Scand* 1986;57(4):328-330.
- TIELBECK AV, HORN JR van. Double-contrast Arthrography of the shoulder. *Diagn Imaging* 1983;52(2-3):154-162.

WEKE DELEN REUMA: Interventies

- ASSENDELFT WJJ, BOUTER LM, KETTER to the editor. *J Musculoskeletal System* 1994;2:157-8.
- ASSENDELFT WJJ, BOUTER LM, JELLESEN AGH. Effectiveness of chiropractic and physiotherapy in the treatment of low back pain: a critical discussion of the British randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1991;14:281-6.
- ASSENDELFT WJJ, KOES BW, HEIJDEN GJM van der, et al. The efficacy of chiropractic manipulation for back pain: blinded review of relevant randomized clinical trials. *J Man Physiol Ther* 1992;15:487-94.
- ASSENDELFT WJJ, KOES BW, KNIPSCHILD PG, et al. The relation between methodological quality and conclusions in reviews of spinal manipulation. *JAMA* 1995;274:1942-8.
- ASSENDELFT WJJ, PFEIFLE CE, BOUTER LM. Chiropractic in the Netherlands: a survey among Dutch chiropractors. *J Manipulative Physiol Ther* 1995;18:129-34.
- BECKERMANN H, BOUTER LM, HEIJDEN GJM van der, et al. The efficacy of physiotherapy for musculoskeletal disorders: overview of the current state of knowledge. *Eur J Phys Med Rehab* 1993;3:236-41.
- BOUTER LM, BECKERMANN H, HEIJDEN GJM van der, et al. Effectiviteit van fysiotherapie: een samenvatting van 9 meta-analyses. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1058-61.
- COLLEE G, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Iliac crest pain syndrome in low back pain. A double blind, randomized study of local injection therapy. *J Rheumatol* 1991;18(7):1060-1063.
- FAAS A, CHAVANNES AW, ELJK JT van, et al. A randomized, placebo-controlled trial of exercise therapy in patients with acute low back pain (see comments). *SPINE* 1993;18(11):1388-95.

- HAANEN HC, HOENDERDUS HT, ROMUNDE LK van, et al. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of refractory fibromyalgia. *J Rheumatol* 1991;18(1):72-75.
- HEIJDEN GJM van der, BEURSKENS AJHM, DIRX MJM, et al. Efficacy of lumbar traction: a randomised clinical trial. *Physiother* 1995;81:29-35.
- HEIJDEN GJM van der, BEURSKENS AJHM, KOES BW, et al. The efficacy of traction for back and neck pain: a systematic, blinded review of randomized clinical trial methods. *Physical Ther* 1995;75:93-104.
- HISSINK MULLER W. [Treatment of primary fibromyalgia using Rheumajecta and Vasolastine; results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study (letter)] *Behandeling met Rheumajecta en Vasolastine van primaire fibromyalgie; resultaten van een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(27):1321-1322.
- JACOBS JW, RASKER JJ, BILLSMA JW. [Classification of fibromyalgia: criteria of the American College of Rheumatology] *Classificatie van fibromyalgie: de criteria van het American College of Rheumatology*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(1):9-12.
- JACOBS JW, RASKER JJ, RIEL PL van, et al. [Alternative treatment methods in rheumatic diseases; a literature review] *Alternatieve behandelingswijzen bij reumatische aandoeningen; een literatuuronderzoek*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(8):317-322.
- JACOBS JW, RASKER JJ, RIEL PL van, et al. *Behandeling met rheumajecta en vasolastine bij primaire fibromyalgie*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2365-6.
- JACOBS JW, RASKER JJ, RIEL PL van, et al. [Rheumajecta and Vasolastine treatment of primary fibromyalgia; results of a randomized placebo-controlled double-blind study (published erratum appears in *Ned Tijdschr Geneesk* 1990 May 5;134(18):936)] *Behandeling met Rheumajecta en Vasolastine van primaire fibromyalgie; resultaten van een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(14):693-697.
- JELLES F, BENNEKOM CAM van, LANKHORST GJ, et al. Inter- and intra-rater agreement of the rehabilitation activities profile. *J Clin Epidemiol* 1995;48:407-16.
- KEUSERS JFEM, BOUTER LM, MEERTENS RM. Validity and comparability of studies on the effects of back schools. *Physiother Theory Pract* 1991;7:177-184.
- KEUSERS JFEM, BOUTER LM, MEERTENS RM, et al. The efficacy of the back school for patients with non-specific low back pain: an overview. *Physiother Theory Pract* 1992;8:85-8.
- KEUSERS JFEM, STEENBAKKERS MWHL, MEERTENS RM, et al. The efficacy of the back school: a randomized trial. *Arthritis Care Res* 1990;3:204-8.
- KOES BW, ASSENDELFT WJ, HEIJDEN GJ van der, et al. Spinal manipulation and mobilisation for back and neck pain: a blinded review [see comments]. *Br Med J* 1991;303(6813):1296-1303.
- KOES B, BECKERMAN H, BOUTER L, et al. Physiotherapy exercises and back pain: a blinded review. *Br Med J* 1991;302:1572-6.
- KOES BW, BOUTER LM, HEIJDEN GJM van der. Methodological quality of randomized clinical trials on treatment efficacy in low back pain. *Spine* 1995;20:228-35.
- KOES BW, BOUTER LM, KNIPSCHILD PG, et al. The effectiveness of manual therapy, physiotherapy and continued treatment by the general practitioner for chronic nonspecific back and neck complaints: design of a randomized clinical trial. *J Man Physiol Ther* 1991;14:496-502.
- KOES BW, BOUTER LM, MAMEREN H van, et al. Randomised clinical trial of manipulative therapy and physiotherapy for persistent back and neck complaints: results of one year follow-up. *Br Med J* 1992;304:601-5.
- KOES BW, BOUTER LM, MAMEREN H van, et al. A blinded randomized clinical trial of manual therapy and physiotherapy for chronic back and neck complaints: physical outcome measures [see comments]. *J Manipulative Physiol Ther* 1992;15(1):16-23.
- KOES BW, BOUTER LM, MAMEREN H van, et al. The effectiveness of manual therapy, physiotherapy, and treatment by the general practitioner for nonspecific back and neck complaints. *Spine* 1992;17:28-35.
- KOES BW, BOUTER LM, MAMEREN H van, et al. A randomised clinical trial of manual therapy and physiotherapy for persistent back and neck complaints: subgroup analysis and relationship between outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 1993;16:211-8.
- KOES BW, SCHOLTEN RJPM, MENS JMA, et al. Efficacy of epidural steroid injections for low-back pain and sciatica: a systematic review of randomized clinical trials. *Pain* 1995;63:279-88.
- KOES BW, TULDER MW van, WINDT DAWM van der, et al. The efficacy of back schools: a review of randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1994;47(8):851-862.
- RASKER JJ, JACOBS JW. Fibromyalgia, difficulties in assessing effect of therapy. *Clin Exp Rheum* 1987;5(suppl):311.
- WINDT DA van der, HEIJDEN GJ van der, SCHOLTEN RJ, et al. The efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for shoulder complaints. A systematic review. *J Clin Epidemiol* 1995;48(5):691-704.
- WEKE DELEN REUMA: Reumachirurgie**
- HORN JR van, BOHNEN LM. The development of discopathy in lumbar discs adjacent to a lumbar anterior interbody spondylodesis. A retrospective matched-pair study with a postoperative follow-up of 16 years. *Acta Orthop Belg* 1992;58(3):280-286.
- VERHAAR J, WALENKAMP G, KESTER A, et al. Lateral extensor release for tennis elbow. A prospective long-term follow-up study (see comments). *Am J Bone Joint Surg* 1993;75(7):1034-43.
- WEKE DELEN REUMA: Psychosociaal onderzoek**
- ASSENDELFT WJ, BOUTER LM. Does the goose really lay golden eggs? A methodological review of workmen's compensation studies. *J Man Physiol Ther* 1993;16:161-8.
- BIRNIE DJ, KNIPPING AA, RIJSWIJK MH van, et al. Psychological aspects of fibromyalgia compared with chronic and nonchronic pain. *J Rheumatol* 1991;18(12):1845-1848.
- BOLWIJN PH, SANTEN HOEUFFT MH van, BAARS HM, et al. Social network characteristics in fibromyalgia or rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1994;7(1):46-49.
- BONGERS PM, WINTER CR de, KOMPIER MA, et al. Psychosocial factors at work and musculoskeletal disease. *Scand J Work Environ Health* 1993;19(5):297-312.
- KEUSERS JFEM, BOUTER LM, MEERTENS RM, et al. The impact of back school research on the beliefs of health care professionals: a randomized survey of general practitioners and physiotherapists. *Physiother Theory Pract* 1992;8:79-83.
- RIJSWIJK MH van. [Fibromyalgia in the light of current pain models] *Fibromyalgie in het licht van de vigerende pijnmodellen*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(31):1542-1543.
- TULDER MW van, KOES BW, BOUTER LM. A cost-of-illness study of back pain in The Netherlands. *Pain* 1995;62:233-240.
- VLAEYEN JW, GEURTS SM, KOLE SNIJDERS AM, et al. What do chronic pain patients think of their pain? Towards a pain cognition questionnaire. *Br J Clin Psychol* 1990;29(Pt 4):383-394.
- VLAEYEN JW, GROENMAN NH, THOMASSEN J, et al. A behavioral treatment for sitting and standing intolerance in a patient with chronic low back pain. *Clin J Pain* 1989;5(3):233-237.
- WEKE DELEN REUMA: Case reports**
- DIJKSTRA PF, WESTRA D. Angiographic features of compression of the axillary artery by the musculus pectoralis minor and the head of the humerus in the thoracic outlet compression syndrome. Case report. *Radiol Clin* 1978;47(6):423-7.
- EYANSON S, MACFARLANE JD, BRANDT KD. Popliteal cyst mimicking thrombophlebitis as the first indication of knee disease. *Clin Orthop* 1979;144:215-219.
- FABER FW, VERHAAR JA. Nonunion of radial neck fracture. An unusual differential diagnosis of tennis elbow, a case report. *Acta Orthop Scand* 1995;66(2):176.
- MENS J, KORST JK van der. Calcifying supracoracoid bursitis as a cause of chronic shoulder pain. *Ann Rheum Dis* 1984;43(5):758-759.

OVERIGE AANDOENINGEN: Pathofysiologie

- BURER JH, GROOT A, LAAR MA van de, et al. [Bacterial joint infections: a retrospective study for the source of the infection] Bacteriële gewrichtsinfecties: een retrospectief onderzoek naar de infectiebron. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133(34):1693-1696.
- DAM AP van, KUIJPER H, VOS K, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. Clin Infect Dis 1993;17(4):708-717.
- DIJKMANS BA, BREEDVELD FC, VRIES RR de. HLA antigens in human parvovirus arthropathy [letter]. J Rheumatol 1986;13(6):1192-1193.
- EGGELMEIJER F, DIJKMANS BA, MACFARLANE JD, et al. Alizarin red S staining of synovial fluid in inflammatory joint disorders. Clin Exp Rheumatol 1991;9(1):11-16.
- GOOR W van, KORST JK van der. Stoornissen in de vet- en koolhydraatstofwisseling en vaatstoornissen bij jicht. (Lipid and carbohydrate metabolic disorders and vascular disorders in gout). Ned Tijdschr Geneesk 1980;124(10):351-358.
- JONGEN PJ, HEESSEN FW, BERGMANN I, et al. Coxsackie B1 virus-induced murine myositis: a correlative study of muscular lesions and serological changes. J Autoimmun 1994;7(6):727-737.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, NIEUWENHUIS E, et al. Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and serum of patients with rheumatic diseases. Scand J Rheumatol 1988;17(6):469-474.
- SWAAK AJ, ROOYEN A van, PLANTEN O, et al. An analysis of the levels of complement components in the synovial fluid in rheumatic diseases. Clin Rheumatol 1987;6(3):350-357.
- WOUTERS JM, VEEN J van der, PUTTE LB van de, et al. Adult onset Still's disease and viral infections. Ann Rheum Dis 1988;47(9):764-767.

OVERIGE AANDOENINGEN: Manifestaties

- BORG EJ ter. [Arthritis as complication of acute meningococcal infection (letter)] Artritis als complicatie van acute meningokokkeninfectie. Ned Tijdschr Geneesk 1983;137(41):2105.
- BORG EJ ter, RASKER JJ. Gout in the elderly, a separate entity? Ann Rheum Dis 1987;46(1):72-76.
- DIJKMANS BA, BREEDVELD FC, WEILAND HT. [Acute joint symptoms in a parvovirus infection] Acute gewrichtsklachten bij een parvovirusinfectie. Ned Tijdschr Geneesk 1986;130(38):1702-1705.
- EGGELMEIJER F, DIJKMANS BA. Melkersson-Rosenthal syndrome and arthritis [letter; comment]. J Am Acad Dermatol 1990;23(6 Pt 1):1186.
- HERTZBERGER TEN CATE R, DIJKMANS BA. [Post-streptococcal diseases, especially in children] Post-streptokokkenziektenbeelden, in het bijzonder bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139(3):116-118.
- HOLDRIET RS, CORSTENS F, HORN JR van, et al. Leukemic synovitis. Am J Med 1989;86(1):123-126.
- HOUTMAN PM, GRIEP EN, BRUYN GA. [Acute arthritis or post-streptococcal reactive arthritis (letter)] Acute gewrichtsreuma of post-streptokokken-reactieve-artritis. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139(11):580-581.
- JACOBS JW, BUIJSMA JW. [Calcium pyrophosphate arthropathy: more than chondrocalcinosis and pseudogout] Calciumpyrofosfaat-artropathie: meer dan chondrocalcinose en pseudogout. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136(3):119-122.
- JANSSEN TL, JANSSEN M, GEURTS MA, et al. [Acute arthritis or post-Streptococcus-reactive arthritis; an unexpected reactivation in The Netherlands] Acute gewrichtsreuma of post-streptokokken-reactieve-artritis; een onverwachte opleving in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139(3):105-107.
- JONGE BOK JM de, MACFARLANE JD. The articular diversity of early haemochromatosis. J Bone Joint Surg Br 1987;69(1):41-44.
- KAMPHUIS AG, GEERLINGS W, HAZENBERG BP, et al. Annual evaluation of hip joints and hands for radiographic signs of A beta 2M-amyloidosis in long-term hemodialysis patients. Skeletal Radiol 1994;23(6):421-427.
- KERREMANS AL, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Monarthritis met niet verkazende (epitheloïde) granulomen in het synovium. (Monarthritis with non-caseous (epithelioid) granulomas in the synovial membrane). Ned Tijdschr Geneesk 1980;124(35):1464-1467.
- KORST JK van der. Het veranderende gezicht van de pseudo-jicht. (The changing picture of pseudogout). Ned Tijdschr Geneesk 1982;126(21):937-939.
- LINDEN AJ van der. [Osteoarticular tuberculosis] Osteo-articulaire tuberculose. Ned Tijdschr Geneesk 1984;128(3):108-113.
- LOELIGER AE, KRUIZE AA, BUIJSMA JW, et al. Arthritis in hyperimmunoglobulinemia D [letter]. Ann Rheum Dis 1993;52(1):81.
- MACFARLANE JD, MINHAN A, HAN KS, et al. Spinal cord compression in renal osteodystrophy. Eur Spine J 1995;4:362-365.
- MACFARLANE JD, POORTHUIS BJ, MULIVOR RA, et al. Raised urinary excretion of inorganic pyrophosphate in asymptomatic members of a hypophosphatasia kindred. Clin Chim Acta 1991;202(3):141-148.
- MEIJERS KA, CATS A, BROEK PJ van den, et al. (Sub)acute microbiele artritis. ((Sub)acute microbial arthritis). Ned Tijdschr Geneesk 1980;124(49):2084-2089.
- PUTTE LB van de, WOUTERS JM. Adult-onset Still's disease. Baillieres Clin Rheumatol 1991;5(2):263-275.
- RASKER JJ, DAVIS P, BACON PA. Seronegative chronic polyarthritis: clinical and serological correlations. Ann Rheum Dis 1980;39:550-3.
- ROSSUM MA van, NET JJ van der, GRAEFF MEEDER ER de, et al. [Reflex sympathetic dystrophy also in children] Reflexoïde-sympathische dystrofie, ook bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138(22):1105-1108.
- ROZING PM, JONGE BOK JM de. [Idiopathic osteonecrosis of the median femoral condyle; a rare cause of pain in the knee in older patients] Idiopathische osteonecrose van de mediale femurcondyl; een zeldzame oorzaak van pijn in de knie bij de oudere patiënt. Ned Tijdschr Geneesk 1983;127(19):809-811.
- SOESBERGEN RM van. [Bacterial arthritis (published erratum appears in Ned Tijdschr Geneesk 1988 Jan 9;132(2):96)] Bacteriële artritis. Ned Tijdschr Geneesk 1987;131(44):1953-1955.
- SOESBERGEN RM van. [Calcium pyrophosphate arthropathy: more than chondrocalcinosis and pseudogout (letter)] Calciumpyrofosfaat-artropathie: meer dan chondrocalcinose en pseudogout. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136(8):386.
- WOUTERS JM, PUTTE LB van de. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. Q J Med 1986;51(235):1055-1065.
- WULFFRAAT NM, GRAEFF MEEDER ER de, RIJKERS GT, et al. Prevalence of circulating immune complexes in patients with cystic fibrosis and arthritis. J Pediatr 1994;125(3):374-378.

OVERIGE AANDOENINGEN: Diagnostiek

- BLAAUW I, NOHLMANS L, BOGAARD T van den, et al. Diagnostic tools in Lyme borreliosis: clinical history compared with serology. J Clin Epidemiol 1992;45(11):1229-1236.
- BOS CF, BLOEM JL, BLOEM RM. Sequential magnetic resonance imaging in Perthes' disease. J Bone Joint Surg Br 1991;73(2):219-224.
- MACFARLANE JD, VREUGDENHIL GR, DOORNBOS J, et al. Idiopathic haemochromatosis: magnetic resonance signal intensity ratios permit non-invasive diagnosis of low levels of iron overload. Neth J Med 1995;47:49-53.
- OOSTAYEN JA van, BLOEM JL, OBERMANN WR, et al. [Computerized tomography following arthrography in instability of the shoulder joint] Computertomografie na artrografie bij instabiliteit van het schoudergewricht. Ned Tijdschr Geneesk 1983;137(5):236-240.
- OYEN WJ, CLAESSENS RA, HORN JR van, et al. Scintigraphic detection of bone and joint infections with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin G [see comments]. J Nucl Med 1990;31(4):403-412.
- ROOS A de, PERSIJN VAN MEERTEN EL van, BLOEM JL, et al. MRI of tuberculous spondylitis. Am J Roentgenol 1988;147(1):79-82.
- THIJN CJ, KONINGS JG, MOOYAART EL. De waarde van kernspinresonantie-tomografie bij de diagnostiek van intra-articulaire pathologische afwijkingen van de knie. (Value of proton spin tomography in the diagnosis of intra-articular pathological disorders of the knee). Ned Tijdschr Geneesk 1992;136(16):782-8.
- VIERBOOM MA, STEINBERG JD, MOOYAART EL, et al. Condensing osteitis of the clavicle: magnetic resonance imaging as an adjunct method for differential diagnosis. Ann Rheum Dis 1992;51(4):539-541.

OVERIGE AANDOENINGEN: Interventies

- BLIVOET OL, FRIJLINK WB, JIE K, et al. APD in Paget's disease of bone. Role of the mononuclear phagocyte system? Arthritis Rheum 1980;23(10):1193-1204.
- BOERBOOMS AM, BUIJS WC. Synovectomy for haemophilic arthropathy: 6-21 years of follow-up in 16 patients [letter]. J Intern Med 1994;236(4):479-481.
- CATS A, LIZERLOO JA van, DAVINOVA Y, et al. The efficacy of intra-articularly administered MYC 2095, triamcinolone hexacetonide and placebo in gonarthritis. A combined double-blind clinical trial. Scand J Rheumatol 1979;8(4):199-203.
- DOLHAIN RIJM, ELFERINK BG, LEOW A, et al. T-cell vaccination in patients with nickel allergic contact dermatitis [letter]. J Invest Dermatol 1995;105:143-144.
- FRANSSSEN MJ, BOERBOOMS AM, KARTHAUS RP, et al. Treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee with yttrium-90 silicate: prospective evaluations by arthroscopy, histology, and 99mTc pertechnetate uptake measurements. Ann Rheum Dis 1989;48(12):1007-1013.
- GAST LF. Reduce serum uric acid levels before withdrawing antihyperuricemic therapy in patients with tophaceous gout [letter; comment]. Arthritis Rheum 1992;35(10):1252.
- GAST LF. Withdrawal of long-term antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. Clin Rheumatol 1987;6(1):70-73.
- GAST LF, CATS A. [Medications against gout] Geneesmiddelen tegen jicht. Ned Tijdschr Geneesk 1988;132(40):1827-1831.
- GAST LF, CATS A, ROMUNDE LK van. [Hyperuricemia and gout; treatment of an acute attack of gout] Hyperurikemie en jicht; behandeling van de acute jichtaanval. Ned Tijdschr Geneesk 1983;127(49):2235-2237.
- KASTEREN ME van, NOVAKOVA IR, BOERBOOMS AM, et al. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. Ann Rheum Dis 1993;52(7):548-550.
- KLOPPENBURG M, DIJKMANS BA, RASKER JJ. Effect of therapy for thyroid dysfunction on musculoskeletal symptoms. Clin Rheumatol 1993;12(3):341-345.
- KLOPPENBURG M, DIJKMANS BA, RASKER JJ. [Only limited effect of treatment of thyroid gland diseases on symptoms of musculoskeletal system] Slechts beperkt effect van behandeling van schildklierstoornissen op klachten van het bewegingsapparaat. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136(1):21-25.
- LIESHOUT ZUIDEMA MF van, BREEDVELD FC. Withdrawal of long-term antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. J Rheumatol 1993;20(8):1383-1385.
- LUBBE PA van der, MILTENBURG AM, BREEDVELD FC. Anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis [letter] [see comments]. Lancet 1991;337(8753):1349.
- PAD BOSCH PJ van't, PUTTE LB van de, BOERBOOMS AM, et al. Radiosynovectomy in haemophilic joint disease. Zetschr Rheumatol 1981;40(6):237-239.
- WILTINK A, NUWEIDE PJ, OOSTERBAAN WA, et al. Effect of therapeutic ultrasound on endochondral ossification. Ultrasound Med Biol 1995;21(1):121-127.

OVERIGE AANDOENINGEN: Reumachirurgie

- GEESINK RG. Hydroxyapatite-coated total hip prostheses. Two-year clinical and roentgenographic results of 100 cases. *Clin Orthop* 1990;39:58.
- HOMMINGA GN, BULSTRA SK, BOUWMEESTER PS, et al. Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72(6):1003-1007.
- HOMMINGA GN, MENCKE HJ, LINDEN AJ van der. [Release of the lateral retinaculum of the knee in retropatellar chondropathy] Knieven van het laterale retinaculum van de knie bij retropatellaire chondropathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(6):305-307.
- KADIC MA, ROZING PM. Diagnostic external fixation of two carpal bones. A technical note. *Acta Orthop Scand* 1991;62(4):388.
- KARTHAUS RP, NOVAKOVIC IR. Total knee replacement in haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70(3):382-385.
- KARTHAUS RP, WERF GJ van der. Operative correction of posttraumatic and congenital swan-neck deformity—a new technique. *J Hand Surg Br* 1986;11(2):239-242.
- MEULEMEESTER FR de, ROZING PM. Uncemented surface replacement for osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop Scand* 1989;50(4):425-429.
- RENS TJ van, HORN JR van. Long-term results in lumbosacral interbody fusion for spondylolisthesis. *Acta Orthop Scand* 1982;53(3):383-392.

OVERIGE AANDOENINGEN: Case reports

- BERKELBACH VAN DER SPENKEL JW, TIMMERMAN AJ, ELBERS HR, et al. Polyarthritis as the presenting symptom of a malignant fibrous histiocytoma of the heart. *Arthritis Rheum* 1985;28(8):944-947.
- BORG EJ ter, EGGELMEIJER F, JASPERS PJ, et al. Milwaukee shoulder associated with primary hyperparathyroidism. *J Rheumatol* 1995;22(3):561-562.
- BORG EJ ter, PIERA A, THUN CJ. Increased cartilaginous uptake on bone scintigraphy in a patient with relapsing polychondritis. *Eur J Nucl Med* 1988;14(7-8):427-428.
- BORG EJ ter, RIJSWIJK MH van, KALLENBERG CG. Transient arthritis with positive tests for rheumatoid factor as presenting sign of shunt nephritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50(3):182-183.
- BRUYN GA, KONING J de, REUSO FJ, et al. Lyme pericarditis leading to tamponade. *Br J Rheumatol* 1994;33(9):862-868.
- COLLEE G, VERHOEF LH, WOUT JW van't, et al. Tenosynovitis caused by *Exophiala mansoni* in an immunocompromised host [letter]. *Arthritis Rheum* 1988;31(9):1213-1214.
- CREMERS PT, BUSSCHER DL, MACFARLANE JD. Ultrasound demonstration of a superior mesenteric artery aneurysm in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Rheumatol* 1990;29(6):482-484.
- DIJKMANS BA, BERGMAN W, EULDERINK F, et al. Reticular erythematous mucinosis syndrome in a patient with polyarthritis. *Acta Derm Venereol Stockh* 1986;66(5):442-445.
- DIJKMANS BA, ELSACKER NIELE AM van, SALIMANS MM, et al. Human parvovirus B19 DNA in synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1988;31(2):279-281.
- DIJKMANS BA, LOBATTO S, THOMPSON H, et al. [Candida albicans spondylodiscitis in intravenous heroin abuse] Candida albicans-spondylodiscitis bij intraveneuze heroïnegebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(9):409-411.
- DINANT HJ, DESSER EJ. Osteoid osteoma: een ongewone oorzaak van chronische monoarthritis bij twee jeugdige patienten. (Osteoid osteoma: an unusual cause of chronic monoarthritis in 2 young patients). *Ned Tijdschr Geneesk* 1981;125(27):1080-1083.
- EGGELMEIJER F, BRUGGENKATE CM ten, CALAME JJ, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in a patient with sero-negative oligoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(4):431-434.
- EGGELMEIJER F, DIJKMANS BA. Destructive arthropathy after successful renal transplantation [letter]. *Ann Rheum Dis* 1990;49(1):66-67.
- EGGELMEIJER F, KROON FP, ZEEMAN RJ, et al. Tenosynovitis due to *Mycobacterium avium-intracellulare*: case report and a review of the literature [see comments]. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(2):169-171.
- EGGELMEIJER F, MACFARLANE JD. Polyarthritis as the presenting symptom of the occurrence and recurrence of a laryngeal carcinoma. *Ann Rheum Dis* 1992;51(4):556-557.
- EGGELMEIJER F, MARKUSSE HM, STOLK B, et al. Pyomyositis associated with Epstein-Barr virus infection [letter]. *Br J Rheumatol* 1988;27(5):409-411.
- ENGELBERT RH, NET J van der, SCHOENMAEKERS MA, et al. [2 children with discitis] Twee kinderen met discitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(32):1614-1616.
- ENGELS LG, BOERBOOMS AM, HERWAARDEN CL van, et al. Hypertrophic osteoarthropathy and pulmonary tuberculosis: case report. *Neth J Med* 1980;23(2):117-119.
- FESTEN JJ, KUIPERS FC, SCHAARS AH. Multifocal recurrent periostitis responsive to colchicine. *Scand J Rheumatol* 1985;14(1):8-14.
- GRIEP EN, BORG EJ ter. [An unusual cause of chronic back symptoms: ochronosis] Een zeldzame oorzaak van chronische rugklachten: ochronose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;136(4):184-187.
- HEERVELD HA van, RIEL PL van, MEIS JF, et al. Chronic polyarthritis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Rheumatol* 1993;32(11):1021-1022.
- HERTZBERGER-TEN CATE R, DIJKMANS BAC, BREEDVELD FC. Teenager with an irritable hip, anaemia and malaise. *Ann Rheum Dis* 1995;54:701-705.
- HISSINK MULLER W. [3 adolescents with pain in the hip caused by idiopathic chondrolysis (letter)] Drie adolescenten met pijn in de heup door idiopathische chondrolyse. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(8):427-428.
- JACOBS JW, GRIEP EN, LEMS WF, et al. Local muscle hypertrophy due to an arterio-venous malformation. *Br J Rheumatol* 1994;33(2):173-174.
- JONGE BOK JM de, OVERBOSCH D, MACFARLANE JD. Parasitic rheumatism presenting as oligoarthritis. A case report. *Trop Geogr Med* 1985;37(4):367-368.
- KANT GD, LUF JH van, KARTHAUS RP. [Spondylodiscitis caused by *Brucella suis*] Spondylodiscitis door *Brucella suis*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(52):2584-2587.
- KOOIJMANS COUTINHO MF, MARKUSSE HM, DIJKMANS BA. Infectious arthritis caused by *Propionibacterium acnes*: a report of two cases [see comments]. *Ann Rheum Dis* 1989;48(10):851-852.
- LAAR MA van de, SOESBERGEN RM van, MATRICALI B. Tophaceous gout of the cervical spine without peripheral tophi [letter]. *Arthritis Rheum* 1987;30(2):237-238.
- LUNTER MH, ALBADA KUIPERS GA van, HEGGELMAN BG. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of one finger. *Clin Rheumatol* 1990;9(4):542-544.
- MACFARLANE JD, FILO RS, BRANDT KD. Joint effusions after kidney transplantation. *Arthritis Rheum* 1979;22(2):164-169.
- MACFARLANE JD, KHAIRI MR, RICCIARDONE M, et al. Renal excretion of 99mTc-diphosphonate in osteomalacia. *Ann Int Med* 1979;90(3):350-351.
- MACFARLANE JD, KROON HM, CAEKEBEKE PEERLINCK KM. Arthropathy in von Willebrand's disease [published erratum appears in *Clin Rheumatol* 1989 Jun;8(2):296]. *Clin Rheumatol* 1989;8(1):98-102.
- MACFARLANE JD, KROON HM, CATS A. Ectopic calcification in hypophosphatasia. *Eur J Radiol* 1986;6(3):228-230.
- MARKUSSE HM, SMELT AH, TEEPE RG. Unusual arthritis: be on the alert for leprosy. *Clin Rheumatol* 1989;8(2):266-268.
- MARKUSSE HM, STOLK B, MEY AG van der, et al. Sensorineural hearing loss in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1988;47(7):800-802.
- MARKUSSE HM, TIMMERMAN RJ. Infectious arthritis caused by *Klebsiella*. A report of two cases. *Clin Rheumatol* 1989;8(4):517-521.
- NAALT J van der, HAAXMA REICHE H, BERG AP van den, et al. Acute neuromyopathy after colchicine treatment [letter]. *Ann Rheum Dis* 1992;51(11):1267-1268.
- OH BK, OVERVELD GP von, MACFARLANE JD. Polyarthritis induced by propylthiouracil. *Br J Rheumatol* 1983;22(2):106-108.
- PAIS M, MACFARLANE JD, KROON HM. [Osteitis in psoriasis] Osteitis bij psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(26):1331-1333.
- PIETERS GF, MOL MJ, BOERBOOMS AM, et al. Pseudogout attacks after successful treatment of hyperparathyroidism. *Neth J Med* 1989;34(5-6):258-263.
- PREVO RL, RASKER JJ, KRUIJSEN MW. Sternocostoclavicular hyperostosis or pustulotic arthroosteitis. *J Rheumatol* 1989;16(12):1602-1605.
- REICHERT LJ, KEUNING JJ, BEEK M van, et al. Lymph node histology simulating T-cell lymphoma in adult-onset Still's disease. *Ann Hematol* 1992;65(1):53-54.
- ROZING PM, INSALL J, BOHNE WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Am J Bone Joint Surg* 1980;62(1):2-7.
- SCHEE AC Van der, DINKLA BA, FESTEN JJ. Gonarthrosis as only manifestation of chronic disseminated histoplasmosis. *Clin Rheumatol* 1990;9(1):92-94.
- SOESBERGEN RM van, FELTKAMP-VROOM TM, FELTKAMP CA, et al. T cell leukemia presenting as chronic polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1982;25(1):87-91.
- SPEERSTRA F, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Arthritis caused by metastatic melanoma. *Arthritis Rheum* 1982;25(2):223-228.
- SWAAK AJ, HISSINK-MULLER WH, SOESBERGEN RM van. Sarcoidosis presenting with severe thrombocytopenia and arthritis. *Clin Rheumatol* 1982;1(3):212-215.
- VANPAEMEL L, HELDERS PJ, KUIS W, et al. Destructive synovitis in contralateral Perthes' disease. A report of 2 cases [see comments]. *Acta Orthop Scand* 1994;65(6):585-588.
- VISSER H, MACFARLANE JD, THOMPSON J. Haemophilus influenzae septic arthritis in a healthy adult [letter]. *Infection* 1993;21(3):191.
- VRIES N de, DATZ FL, MANASTER BJ. Case report 389: Pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy). *Skeletal Radiol* 1986;15(8):558-562.
- WOUTERS JM, FROELING PG, PUTTE LB van de. Adult-onset Still's disease complicated by hypercalcaemia: possible relationship with rapidly destructive polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44(5):345-348.
- WOUTERS JM, RIJSWIJK MH van, PUTTE LB van de. Adult onset Still's disease in the elderly: a report of two cases. *J Rheumatol* 1985;12(4):791-793.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Pathofysiologie

- IVANYI P. Biological meaning of the MHC. *Folia Biol Praha* 1995;41(3-4):178-189.
- RAGHOEBAR M, BERG WB van den, GINNEKEN CA van. Mechanisms of cell association of some non-steroidal anti-inflammatory drugs with isolated leucocytes. *Biochem Pharmacol* 1988;37(7):1245-1250.
- RAGHOEBAR M, BERG WB van den, HUISMAN JA, et al. The cellular association of sodium salicylate and indomethacin in peritoneal fluid of ascites bearing mice. *Agents Actions* 1987;22(3-4):314-323.
- RAGHOEBAR M, HUISMAN JA, BERG WB van den, et al. An in vitro approach to study cellular kinetics of drugs. *J Pharmacol Methods* 1987;18(3):239-251.
- RAGHOEBAR M, TIEMESSEN HL, BERG WB van den, et al. Modes of association of indomethacin with human polymorphonuclear leucocytes. *Pharmacology* 1989;39(6):350-361.
- STOLK JN, ABRU RA de, BOERBOOMS AM, et al. Purine enzyme activities in peripheral blood mononuclear cells: comparison of a new non-radiochemical high-performance liquid chromatography procedure and a radiochemical thin-layer chromatography procedure. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995;668(1):33-43.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Epidemiologie/methodologie

- BAKKER C, LINDEN S van der. Health related utility measurement: an introduction. *J Rheumatol* 1995;22(6):1197-1199.
- BELLAMY N, BOERS M, FELSON D, et al. Health status instruments / utilities. *J Rheumatol* 1995;22(6):1203-1207.
- BRUIN AF de, BUYS M, WITTE LP de, et al. The sickness impact profile: SIP68, a short generic version. First evaluation of the reliability and reproducibility. *J Clin Epidemiol* 1994;47(8):863-871.
- DARMAWAN J, VALKENBURG HA, MUIRDEN KD, et al. Epidemiology of rheumatic diseases in rural and urban populations in Indonesia: a World Health Organisation International League Against Rheumatism COPCORD study, stage 1, phase 2. *Ann Rheum Dis* 1992;51(4):525-528.
- GILTY EJ, BERNELOT MOENS HJ, RILEY AH, et al. Silicone breast prostheses and rheumatic symptoms: a retrospective follow up study. *Ann Rheum Dis* 1994;53(3):194-196.
- JANSSEN M, DIJKMANS BA, SLUYS FA van der, et al. Upper gastrointestinal complaints and complications in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases [published erratum appears in *Br J Rheumatol* 1993 May;32(5):370] [see comments]. *Br J Rheumatol* 1992;31(11):747-752.
- LINDEN S van der, BOERS M. A framework to classify burden of illness measures. *J Rheumatol* 1995;22(6):1185-1187.
- LINDEN SM van der, TUIGWELL P. Pitfalls in assessment of prognosis. Weak study designs are liable to bias [editorial]. *J Rheumatol* 1988;15(5):725-727.
- ODDING E, VALKENBURG HA, ALGRA D, et al. Association of locomotor complaints and disability in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 1995;54(9):721-725.
- ODDING E, VALKENBURG HA, GROBBEE DE, et al. Locomotor disability in the elderly: the ERGO Study (Erasmus Rotterdam Health and the Elderly). ERGO Study Group] Locomotore beperkingen bij ouderen; het ERGO-onderzoek. ERGO-onderzoeksgroep. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(41):2096-2100.
- SCHAARDENBURG D van, BRANDT KJ van der, LIGTHART GJ, et al. Musculoskeletal disorders and disability in persons aged 85 and over: a community survey. *Ann Rheum Dis* 1994;53(12):807-811.
- VALKENBURG HA. Epidemiologic considerations of the geriatric population. *Gerontology* 1988;34(suppl 1):2-10.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Klinische manifestaties

- CATS A, BREEDVELD FC. From The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 1992;51(8):1012-1013.
- GOLDSMITH CH, DUKU E, BROOKS PM, et al. Interactive conference voting. The OMERACT II Committee. Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Conference. *J Rheumatol* 1995;22(7):1420-1430.
- MACFARLANE JD, DIJKMANS BA, GEELHOED DULVESTIJN PH. [Muscle and joint pain, not a diagnosis but a symptom] Spier- en gewrichtspijn, geen diagnose maar symptoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(38):1811-1813.
- RASKER JJ. Rheumatology in general practice (editorial). *Br J Rheumatol* 1995;34:494-7.
- TJHUIS GJ, TEEPE RGC, SMITH SJ. Toxic epidermal necrolysis related to ketoprofen (letter). *Dermatology* 1995;190:176.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Diagnostiek

- BERNELOT MOENS HJ. Validation of the AI/RHEUM knowledge base with data from consecutive rheumatological outpatients. *Methods Inf Med* 1992;31(3):175-181.
- BERNELOT MOENS HJ, KORST JK van der. Comparison of rheumatological diagnoses by a Bayesian program and by physicians. *Methods Inf Med* 1991;30(3):187-193.
- BLAAUW AA, SCHUIJTH LW, VLEUTEN CP van der, et al. Assessing clinical competence: recognition of case descriptions of rheumatic diseases by general practitioners. *Br J Rheumatol* 1995;34(4):375-379.
- BLOEM JL, REISER MF, VANEL D. Magnetic resonance contrast agents in the evaluation of the musculoskeletal system. *Magn Reson Q* 1990;6(2):136-163.
- BLOEM JL, TAMINIAU AH, KIEFT GJ, et al. [Nuclear spin resonance tomography of the support system and bone marrow (published errata appear in *Ned Tijdschr Geneesk* 1987 Aug 1;131(31):1376 and 1987 Aug;131(35):1552)] Kernspinresonantie-tomografie van het steun- en bewegingsapparaat. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131(30):1311-1316.
- DINANT GJ, HABETS GP, TEMPEL H van der, et al. Discriminating ability of plasma viscosity and erythrocyte sedimentation rate; a prospective study at the rheumatology out-patient department. *Scand J Rheumatol* 1992;21(4):186-189.
- DINANT GJ, WERSCH JW van, GOE THE HS, et al. Plasma viscosity and erythrocyte sedimentation rate in inflammatory and non-inflammatory rheumatic disorders. *Clin Rheumatol* 1992;11(1):66-71.
- HISSINK MULLER W. Serologisch reuma-onderzoek: niet nodig voor at het "reuma" (Serological rheumatism studies: not needed for every so-called rheumatism). *Ned Tijdschr Geneesk* 1981;125(30):1185-1187.
- KIEFT GJ, BLOEM JL, OBERMANN WR, et al. Normal shoulder: MR imaging. *Radiology* 1986;159(3):741-745.
- KIEFT GJ, SARTORIS DJ, BLOEM JL, et al. Magnetic resonance imaging of glenohumeral joint diseases. *Skelet Radiol* 1987;16(4):285-290.
- LEMS WF, SCHAAARDENBURG D van, STADT RJ van de. Cytoplasmic staining, ANA negative status, and ENA testing in rheumatic diseases [letter]. *Ann Rheum Dis* 1995;54(9):779.
- MOENS HJ, KORST JK van der. Computer-assisted diagnosis of rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21(3):156-169.
- MOENS HJ, KORST JK van der. Development and validation of a computer program using Bayes's theorem to support diagnosis of rheumatic disorders. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):268-271.
- OBERMANN WR, BLOEM JL, HERMANS J. Knee arthrography: comparison of iotrolan and ioxaglate sodium meglumine. *Radiology* 1989;173(1):197-201.
- SWEN WAA, BRUYN GAW, DIJKMANS BAC. Why rheumatologists should be interested in sonography? *Rheumatology in Europe* 1995;24(suppl 2):98-99.
- THIJN CJ. Accuracy of double-contrast arthrography and arthroscopy of the knee joint. *SKELETAL RADIOLOGY* 1982;8(3):187-92.
- THIJN CJ. Betrouwbaarheid van het artrografische knie-onderzoek. (Reliability of arthrographic studies of the knee). *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124(14):492-8.
- THIJN CJ, HILLEN B. Arthrography and the medial compartment of the patello-femoral joint. *SKELETAL RADIOLOGY* 1984;11(3):183-90.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Interventies

- BECKERMAN H, BIE RA de, BOUTER LM, et al. The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials. *Phys Ther* 1992;72(7):483-491.
- BECKERMAN H, BOUTER LM, HEIJDEN GJ van der, et al. Efficacy of physiotherapy for musculoskeletal disorders: what can we learn from research? *Br J Gen Pract* 1993;43(367):73-77.
- RIEL PL van. [NSAIDs: a clinical pharmacological determination of their role in the drug treatment of rheumatic disorders] NSAIDs: een klinisch farmacologische plaatsbepaling in de medicamenteuze behandeling van reumatische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132(48):2187-2192.
- VISSER GJ, PETERS L, RASKER JJ. Rheumatologists and their patients who seek alternative care: an agreement to disagree. *Br J Rheumatol* 1992;31(7):485-490.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Bijwerkingen van interventies

- BIJLSMA JW, BERGE HENEGOUWEN GP van, BOER SY de, et al. [Prevention of gastroduodenal disorders with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs] Preventie van gastroduodenale afwijkingen bij gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(2):45-48.
- CREEMERS MC, CHANG A, FRANSSEN MJ, et al. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. *Scand J Rheumatol* 1995;24(3):185-187.
- LEMS WF, BERGE HENEGOUWEN GP van, BIJLSMA JW. [Stomach-friendly NSAIDs: careful optimism?] 'Maagvriendelijke' NSAIDs: voorzichtig optimisme? *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(44):2232-2235.
- TJHUIS GJ, STRUBOS JH, ERMEN A van, et al. Generaliseerde bijwerkingen bij gebruik van carbamazepine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2265-2268.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Reumachirurgie

- LAAT EA de, LIST JJ van der, HORN JR van, et al. Girdlestone's pseudarthrosis after removal of a total hip prosthesis: a retrospective study of 40 patients. *Acta Orthop Belg* 1991;57(2):109-113.

NIET AANDOENINGSGEBOONDEN ONDERZOEK: Psychosociaal onderzoek

- BAKKER CH, RUTTEN VAN MOLKEN M, DOORSLAER E van, et al. Health related utility measurement in rheumatology: an introduction. *Patient Educ Couns* 1993;20(2-3):145-152.
- CATS A, BREEDVELD FC. Dutch dispatch. *Ann Rheum Dis* 1990;49(5):329-330.
- HOUTMAN IL, BONGERS PM, SMULDERS PG, et al. Psychosocial stressors at work and musculoskeletal problems. *Scand J Work Environ Health* 1994;20(2):139-145.
- HUIZINGA TWJ, PUTTE LBA van de. The XIII European congress of rheumatology: some highlights. *Rheumatology in Europe* 1995;24:162-163.
- NIEHUIS RL. Verslag van een enquête naar het functioneren van een reumapoliënik. (Report of a survey of the activities of an outpatient rheumatism clinic). *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126(9):371-373.
- RASKER JJ. Rheumatology Manpower in the 1990's in the Netherlands. *Br J Rheumatol* 1991;30:234-5.
- RIEL PL van, THEUNISSE HA. [Research nurse in rheumatology. A new tree in the forest?] Research-verpleegkundige in de reumatologie. Een nieuwe boom in het bos? *Tijdschr Ziekverp* 1986;39(12):357-360.
- TAAL E, RASKER JJ, WIEGMAN O. Psychosocial aspects of rheumatic diseases. *Rheumatology in Europe* 1995;24(suppl 2):293-6.

PROTHESILOGIE:

- BAKKER KW, GAST LF. Retroperitoneal haemorrhage from the superior gluteal artery: a late complication of total hip arthroplasty. *Clin Rheumatol* 1990;9(2):249-253.
- BRUIJN JD de, KLEIN CP, GROOT K de, et al. The ultrastructure of the bone-hydroxyapatite interface in vitro. *J Biomed Mater Res* 1992;26(10):1365-1382.
- CHEN J, WOLKE JG, GROOT K de. Microstructure and crystallinity in hydroxyapatite coatings. *Biomaterials* 1994;15(5):396-399.
- DALSTRA M, HUISKES R, ERNING L van. Load transfer across the pelvic bone. *J Biomech* 1995;28(6):715-724.
- DALSTRA M, HUISKES R, ERNING L van. Development and validation of a three-dimensional finite element model of the pelvic bone. *J Biomech Eng* 1995;117(3):272-278.
- DENISSEN HW, GROOT K de, MAKES PC, et al. Tissue response to dense apatite implants in rats. *J Biomed Mater Res* 1980;14(6):713-721.
- DENISSEN HW, MAKES PC, HOFF A van den, et al. Dense apatite implants: the bonding to alveolar bone. *Implantologist* 1981;2(1):56-64.
- DIERT WJ, KLEIN CP, JANSEN JA, et al. A histological and histomorphometrical investigation of fluorapatite, magnesiumhydroxide, and hydroxyapatite plasma-sprayed coatings in goats. *J Biomed Mater Res* 1993;27(1):127-138.
- DIERT WJ, KLEIN CP, WOLKE JG, et al. A mechanical investigation of fluorapatite, magnesiumhydroxide, and hydroxyapatite plasma-sprayed coatings in goats. *J Biomed Mater Res* 1991;25(10):1183-1200.
- DIERT WJ, VERHEYEN CC, BRAAK LH, et al. A finite element analysis of the push-out test: influence of test conditions. *J Biomed Mater Res* 1992;26(1):119-130.
- DUCHEYNE P, GROOT K de. In vivo surface activity of a hydroxyapatite alveolar bone substitute. *J Biomed Mater Res* 1981;15(3):441-445.
- GEESINK RG. Clinical, radiological and human histological experience with hydroxyapatite coatings in orthopaedic surgery. *Acta Orthop Belg* 1993;59(suppl 1):160-164.
- GEESINK RG. Experimental and clinical experience with hydroxyapatite-coated hip implants [published erratum appears in *Orthopedics* 1990 Feb;13(2):following 200]. *Orthopedics* 1989;12(9):1239-1242.
- GEESINK RG, GROOT K de, KLEIN CP. Bonding of bone to apatite-coated implants. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70(1):17-22.
- GROOT K de, GEESINK R, KLEIN CP, et al. Plasma sprayed coatings of hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 1987;21(12):1375-1381.
- HONG L, XU HC, GROOT K de. Tensile strength of the interface between hydroxyapatite and bone. *J Biomed Mater Res* 1992;26(1):7-18.
- HUISKES R. Adaptive bone-remodeling analysis [editorial]. *Chir Organi Mov* 1992;77(2):121-133.
- HUISKES R. Finite element analysis of acetabular reconstruction. Noncemented threaded cups. *Acta Orthop Scand* 1987;56(6):620-625.
- HUISKES R. Some fundamental aspects of human joint replacement. Analyses of stresses and heat conduction in bone-prosthesis structures. *Acta Orthop Scand* 1980;185(suppl):1-208.
- HUISKES R. Stress analyses of implanted orthopaedic joint prostheses for optimal design and fixation. *Acta Orthop Belg* 1980;46(6):711-727.
- HUISKES R. Stress shielding and bone resorption in THA: clinical versus computer-simulation studies. *Acta Orthop Belg* 1993;59(suppl 1):118-129.
- HUISKES R. The various stress patterns of press-fit, ingrown, and cemented femoral stems. *Clin Orthop* 1990;27-38.
- HUISKES R, BOEKLAGEN R. Mathematical shape optimization of hip prosthesis design. *J Biomech* 1989;22(8-9):793-804.
- HUISKES R, CHAO EY. A survey of finite element analysis in orthopedic biomechanics: the first decade. *J Biomech* 1983;16(6):385-409.
- HUISKES R, RIETBERGEN B van. Preclinical testing of total hip stems. The effects of coating placement. *Clin Orthop* 1995;34-76.
- HUISKES R, STRENS PH, HECK J van, et al. Interface stresses in the resurfaced hip. Finite element analysis of load transmission in the femoral head. *Acta Orthop Scand* 1985;56(6):474-478.
- HUISKES R, VROEMEN W. A standardized finite element model for routine comparative evaluations of femoral hip prostheses. *Acta Orthop Belg* 1986;52(3):258-261.
- HUISKES R, WEINANS H, DALSTRA M. Adaptive bone remodeling and biomechanical design considerations for noncemented total hip arthroplasty. *Orthopedics* 1989;12(9):1255-1267.
- HUISKES R, WEINANS H, GROOTENBOER HJ, et al. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *J Biomech* 1987;20(11-12):1135-1150.
- HUISKES R, WEINANS H, RIETBERGEN B van. The relationship between stress shielding and bone resorption around total hip stems and the effects of flexible materials. *Clin Orthop* 1992;124-134.
- JACOBS ME, KOEWEIDEN EM, SLOOFF TJ, et al. Plain radiographs inadequate for evaluation of the cement-bone interface in the hip prosthesis. A cadaver study of femoral stems. *Acta Orthop Scand* 1989;58(5):541-543.
- JANSEN JA, WAERDEN JP van der, GROOT K de. Effect of surface treatments on attachment and growth of epithelial cells. *Biomaterials* 1989;10(9):604-608.
- JANSEN JA, WAERDEN JP van der, GROOT K de. Fibroblast and epithelial cell interactions with surface-treated implant materials. *Biomaterials* 1991;12(1):25-31.
- JANSEN JA, WAERDEN JP van der, GROOT K de. Tissue reaction to bone-anchored percutaneous implants in rabbits. *J Invest Surg* 1992;5(1):35-44.
- KADIC MA, ROZING PM, OBERMANN WR, et al. A surgical approach in total shoulder arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992;111(4):192-194.
- KANGASNIEMI IM, VERHEYEN CC, VELDE EA van der, et al. In vivo tensile testing of fluorapatite and hydroxyapatite plasma-sprayed coatings. *J Biomed Mater Res* 1994;28(5):563-572.
- KLEIN CP, ABE Y, HOSONO H, et al. Comparison of calcium phosphate glass ceramics with apatite ceramics implanted in bone. An interface study-II. *Biomaterials* 1987;8(3):234-236.
- KLEIN CP, GROOT K de, VERMEIDEN JP, et al. Interaction of some serum proteins with hydroxyapatite and other materials. *J Biomed Mater Res* 1980;14(6):705-712.
- KLEIN CP, LI P, BLIECK HOGROVORST JM de, et al. Effect of sintering temperature on silica gels and their bone bonding ability. *Biomaterials* 1995;16(9):715-719.
- KLEIN CP, PATKA P, LUBBE HB van der, et al. Plasma-sprayed coatings of tetracalciumphosphate, hydroxyapatite, and alpha-TCP on titanium alloy: an interface study. *J Biomed Mater Res* 1991;25(1):53-65.
- KLEIN CP, WOLKE JG, BLIECK HOGROVORST JM de, et al. Calcium phosphate plasma-sprayed coatings and their stability: an in vivo study. *J Biomed Mater Res* 1994;28(8):909-917.
- LI P, GROOT K de. Calcium phosphate formation within sol-gel prepared titania in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res* 1993;27(12):1495-1500.
- LI P, YE X, KANGASNIEMI I, et al. In vivo calcium phosphate formation induced by sol-gel-prepared silica. *J Biomed Mater Res* 1995;29(3):325-328.
- LIST JJ van der, HORN JR van, SLOOFF TJ, et al. Malignant epithelioid hemangioendothelioma at the site of a hip prosthesis. *Acta Orthop Scand* 1988;59(3):328-330.
- MATTIE H, MARIE S de, SLAGHUIS G, et al. Diffusion of cloxacillin into synovial tissue. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34(3):275-277.
- MULLENDER MG, HUISKES R, WEINANS H. A physiological approach to the simulation of bone remodeling as a self-organizational control process. *J Biomech* 1994;27(11):1389-1394.
- OOSTERVELD FG. [No positive effect of preoperative exercise therapy and instruction in patients about to undergo hip arthroplasty (letter)] Geen positief effect van preoperatieve oefentherapie en instructie bij patiënten die heupartroplastiek zullen ondergaan. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138(50):2520.
- OOSTERVELD FG. [No positive effect of preoperative exercise therapy and instruction in patients to be subjected to hip arthroplasty (letter)] Geen positief effect van preoperatieve oefentherapie en instructie bij patiënten die heupartroplastiek zullen ondergaan. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(15):806-807.
- OYEN WJ, CLAESSENS RA, HORN JR van, et al. Diagnosing prosthetic joint infection [letter; comment]. *J Nucl Med* 1991;32(11):2195-2196.
- PATKA P, HOLLANDER W den, OTTER G den, et al. Scintigraphic studies to evaluate stability of ceramics (hydroxyapatite) in bone replacement. *J Nucl Med* 1985;26(3):263-271.
- RAAY JJ van, ROZING PM. Uncemented bipolar double-cup arthroplasty of the hip in inflammatory arthropathy. *J Arthroplasty* 1991;6(1):79-88.
- RIETBERGEN B van, HUISKES R, WEINANS H, et al. ESB Research Award 1992. The mechanism of bone remodeling and resorption around press-fitted THA stems. *J Biomech* 1993;26(4-5):369-382.
- RIETBERGEN B van, WEINANS H, HUISKES R, et al. A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. *J Biomech* 1995;28(1):69-81.
- ROZING PM. Vervangingsartroplastiek van de schouder. (Replacement arthroplasty of the shoulder). *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124(39):1640-1642.
- ROZING PM, BOHNE WH, INSALL J. Bone scanning for the evaluation of knee prosthesis. *Acta Orthop Scand* 1982;53(2):291-294.
- SAKKERS RJ, VALKEMA R, WILN JR de, et al. The intramedullary hydraulic pressure tolerance of the human femur. *Clin Orthop* 1995;183-189.
- SCHIMMEL JW, HUISKES R. Primary fit of the Lord cementless total hip. A geometric study in cadavers. *Acta Orthop Scand* 1988;59(6):638-642.
- SCHREURS BW, BUMA P, HUISKES R, et al. Morsellized allografts for fixation of the hip prosthesis femoral component. A mechanical and histological study in the goat. *Acta Orthop Scand* 1994;65(3):267-275.
- SCHULLER HM, DALSTRA M, HUISKES R, et al. Total hip reconstruction in acetabular dysplasia. A finite element study. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75(3):468-474.
- SEELLEN JL, BRUIJN JD, HANSEN BE, et al. Reproducible radiographs of acetabular prostheses. A method assessed in 35 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65(3):258-262.
- SEELLEN JL, BRUIJN JD, KINGMA LM, et al. Radiographic loosening of cementless threaded acetabular cups. No additional diagnostic value of arthrography in 30 patients. *Acta Orthop Scand* 1995;66(5):415-417.
- SLOOFF TJ, HUISKES R, HORN JR van, et al. Bone grafting in total hip replacement for acetabular protrusion. *Acta Orthop Scand* 1984;55(6):593-596.
- VEERMAN EC, SUPPERS RJ, KLEIN CP, et al. SDS-PAGE analysis of the protein layers adsorbing in vivo and in vitro to bone substituting materials. *Biomaterials* 1987;8(6):442-448.
- VERDONCHOT NJ, HUISKES R. Dynamic creep behavior of acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res* 1995;29(5):575-581.
- VERDONCHOT NJ, HUISKES R, FREEMAN MA. Pre-clinical testing of hip prosthetic designs: a comparison of finite element calculations and laboratory tests. *Proc Inst Mech Eng H* 1993;207(3):149-154.
- VERHAAR J, BULSTRA S, WALINKAMP G. Silicone arthroplasty for hallux rigidus. Implant wear and osteolysis. *Acta Orthop Scand* 1989;60(1):30-3.
- VERHAAR J, VERMEULEN A, BULSTRA S, et al. Bone reaction to silicone metatarsophalangeal joint-1 hemiprostheses. *Clin Orthop* 1989;228-32.
- VERHEYEN CC, WILN JR de, BUTTERSWIJK CA van, et al. Hydroxyapatite/poly(L-lactide) composites: an animal study on push-out strengths and interface histology. *J Biomed Mater Res* 1993;27(4):433-444.
- WAAL MALEFUT J de, SLOOFF TJ, HUISKES R. [The role of acrylic cement in the loosening of total hip prosthesis] De rol van het acrylcement bij de loslating van de totale heupprothese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129(36):1725-1728.
- WAAL MALEFUT J de, SLOOFF TJ, HUISKES R, et al. Vascular changes following hip arthroplasty. The femur in goats studied with and without cementation. *Acta Orthop Scand* 1988;59(6):643-649.
- WAAL MALEFUT J de, SLOOFF TJ, HUISKES R. The actual status of acrylic bone cement in total hip replacement. A review. *Acta Orthop Belg* 1987;53(1):52-58.
- WAAL MALEFUT MC de, KAMPEN A van, SLOOFF TJ. Bone grafting in cemented knee replacement. 45 primary and secondary cases followed for 2-5 years. *Acta Orthop Scand* 1995;66(4):325-328.
- WALKER PS, NUNAMAKER D, HUISKES R, et al. A new approach to the fixation of a metacarpophalangeal joint prosthesis. *Eng Med* 1983;12(3):135-140.
- WEINANS H, HUISKES R, GROOTENBOER HJ. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. *J Biomech* 1992;25(12):1425-1441.
- WEINANS H, HUISKES R, GROOTENBOER HJ. Effects of fit and bonding characteristics of femoral stems on adaptive bone remodeling. *J Biomech Eng* 1994;116(4):393-400.
- WEINANS H, HUISKES R, GROOTENBOER HJ. Effects of material properties of femoral hip components on bone remodeling. *J Orthop Res* 1992;10(6):845-853.
- WEINANS H, HUISKES R, GROOTENBOER HJ. Quantitative analysis of bone reactions to relative motions at implant-bone interfaces. *J Biomech* 1993;26(11):1271-1281.
- WEINANS H, HUISKES R, RIETBERGEN B van, et al. Adaptive bone remodeling around bonded noncemented total hip arthroplasty: a comparison between animal experiments and computer simulation. *J Orthop Res* 1993;11(4):500-513.

WILLEMS WJ, EULDERINK F, ROZING PM, et al. Histopathologic evaluation in failed Gerard double cup arthroplasty. *Clin Orthop* 1988;123-133.

YUBAO L, KLEIN CP, ZHANG X, et al. Formation of a bone apatite-like layer on the surface of porous hydroxyapatite ceramics. *Biomaterials* 1994;15(10):835-841.

BIJLAGE 3

PROEFSCHRIFTEN

Proefschriften 1978:

- CARPENTIER ALTING MP. Enige functioneel anatomische aspecten van vingers.
DINANT HJ. Ferrokinetiek bij reumatoïde artritis.
MELMAN APM. Veranderingen van botmassa door exogene factoren.
ROMUNDE LKJ van. Seronegatieve artritis en psoriasis - een epidemiologische en klinische studie.

Proefschriften 1979:

- GRUYYS E. Bovine renal amyloidosis - a comparative pathological study of secondary amyloidosis.
MEULEN J van der. Immunological studies in raynaud's phenomenon.

Proefschriften 1980:

- LAMERS MC. Phagocytosis and degradation of DNA-antiDNA complexes by human phagocytes.
PLOEG FAE van der. De psychologische aspecten van reumatoïde artritis.

Proefschriften 1981:

- LOENHOUT JWA. Clinical pharmacology of naproxen-sodium and diflunisal.
RIJSWIJK MH van. Amyloidosis.
WEBER J. Anemie en ijzerdeficiëntie bij patiënten met reumatoïde artritis - onderzoek naar de absorptie, de retentie en de utilisatie van ijzer.

Proefschriften 1982:

- BEUSEKOM HJ van. Studies on antigen-induced arthritis: antigen handling and inflammation.
HOEKSTRA GR. Patiënten met lage rugklachten in een huisartspraktijk.
KALLENBERG CGM. Systemic autoimmune disease and raynaud's phenomenon.
LINDEN JMJ van der. Spondylitis ankylopoetica. Een familie en bevolkingsonderzoek en toetsing van diagnostische criteria.
RIEL PLCM van. Studies on auranofin and aurothioglucose in rheumatoid arthritis.
SMEENK R. Low avidity antibodies to dsDNA.
VRIES E de. Pokeweed mitogen stimulation of human mononuclear cells. Functional aspects and the effect of some anti-rheumatics.

Proefschriften 1983:

- BIJLSMA JWJ. Hormones and bone.
DERKSEN RHW. Plasma exchange in human diseases.
KRUIJSSEN MWM. Antigen-induces arthritis: influence on articular and periarticular tissues.
RAPPARD FM van. Murine Graft-versus-Host Disease as a model for sle.
VANDENBROUCKE JP. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis.

Proefschriften 1984:

- BREUNING MH. Genetics of human CML targets.
HAANEN HCM. Een epidemiologisch onderzoek naar lage-rugpijn.
HACK E. A second look at immune complex assays.
LENS JW. The flare-up phenomenon in antigen-induced arthritis.
MOOLENBURGH JD. Rheumatoid arthritis in Lesotho - A clinical and epidemiological survey.
VRIES F de. Serological studies in agranulocytosis.

Proefschriften 1985:

- BONT LGM de. Temporomandibular joint - articular cartilage structure and function.
CORNELISSEN PG. Drempelvrees.
FRANSSEN MJAM. Disease activity and response to therapy in ankylosing spondylitis.
HOUTMAN PM. Microvascular and immunological studies in raynaud's phenomenon.
KAMPEN GPJ van. Modulation of chondrocyte metabolism in vitro.
SPEERSTRA F. HLA Antigens and response to antireumatic drugs.

Proefschriften 1986:

- BIEMOND P. Oxygen free radicals in rheumatoid arthritis.
BREEDVELD FC. Infections and pathogenesis of neutropenia in felty's syndrome.
CUPERUS RA. An enzymological study on mechanism of action of the anti-arthritic drug d-penicillamine and myeloperoxidase.
FAABER P. Circulating immune complexes in autoimmune diseases: fact or fiction?
HABETS WJA. Immunobiology of anti-nuclear antibodies in rheumatic diseases.
JONQUIÈRE M. De behandeling van schouder- en elleboogsandoeningen volgens de richtlijnen van Cyriax.
LANKHORST GJ. Assessment of functional abilities.
PRINS APA. Rabbit articular chondrocytes in vitro - studies on cell proliferation, matrix synthesis and inorganic pyrophosphate release.

Proefschriften 1986 (vervolg):

- SCHALKWIJK J. Tissue damage in experimental arthritis - the role of oxygen metabolites and neural proteases.
VERHEUL HAM. Sex steroid analogues and (auto) immunity.
WESTEDT ML. Rheumatoid arthritis and vasculitis.
WILDE PCM de. Sjogren's syndrome - quantitative histological and immunohistochemical diagnostic criteria for sjogren's syndrome.
WOUTERS JMGW. Adult-onset still's disease.

Proefschriften 1987:

- GOEI THE HA. The clinical spectrum of chronic inflammatory back pain in hospital patients.
HUBER-BRUNING O. Of human cartilage - the induction of proteoglycan - loss in human articular cartilage explants of different ages.
JANSSENS MBJA. Landelijke coördinatie reumaresearch: de standaard diagnose registratie van reumatische ziekten en standaardisatie van de reumaserologie.
LINSSEN A. Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis and HLA-B27 - A study of two B27 related diseases.
OUWELAND F van den. Studies on naproxen/non-steroidal anti-inflammatory drug treatment: influence of disease activity of rheumatoid arthritis and patient age.
VRIES BJ de. Murine patellar cartilage and its susceptibility to non steroidal antiinflammatory drugs.
ZANT JL. Psychogene rugpijn, dat is andere taal.

Proefschriften 1988:

- BROEK M van den. T. Cell mediated exacerbations of experimental arthritis: a possible mechanism for chronicity.
DARMAWAN J. Rheumatic conditions in the northern part of central Java. An epidemiological study.
HOEKZEMA R. Studies on normal - and low-molecular weight C1q.
KLASEN IS. Joint inflammations and exacerbations in mice by cloned helper T cells.
ROOIJ DJRAM de. Clinical and serological studies in the connective tissue diseases.
VERHEIJEN R. The nuclear matrix: composition and structural organization.
WESTGEEST AAA. Autoantibodies in rheumatic diseases.
WILLEMS WJ. Ongecementeerde dubbele cup arthroplastiek volgens Gérard.

Proefschriften 1989:

- BOERS M. Renal disorders in rheumatoid arthritis - studies on form and function.
BOS GMJ. Chronic graft - versus - host disease, autoimmunity and microvascular pathology: an experimental approach to scleroderma.
BREUR-VRIESENDORP BS. Specificity and repertoire of alloreactive cytotoxic T lymphocytes in man.
DERHAAG P. Genetical aspects of HLA-B27-positive acute anterior uveitis.
HASSELAAR P. Significance and pathophysiological mechanisms of antiphospholipid antibodies.
HEMERT AM van. Epidemiology of osteoporosis and prediction of fractures - a 9 year population based follow-up study.
KRAAN P van der. The effect of sulfate depleting drugs on cartilage metabolism.
LENT PLEM van. Cationic proteins in experimental arthritis.
SAASE JLCM van. Osteoarthritis in the general population - a follow-up study of osteoarthritis of the hip.
UITERDIJK HG. Stimulation of mononuclear cells by pokeweed mitogen and by pokeweed mitogen bound to erythrocytes.
VOLLENHOVEN RF van. Immunological modulation of autoimmune understanding in rodents - towards understanding rheumatoid arthritis.

Proefschriften 1990:

- ABBINK J. Interplay between neutrophils & proteinase inhibitors in inflammation.
BONGERS PM, BOSHUIZEN HC. Back disorders and whole body vibration at work.
BORG EJ ter. Indicators of disease activity and disease patterns in systemic lupus erythematosus - immunological and serological studies.
BRAND HS. Variation in proteoglycan turnover in explant cultures of bovine articular cartilage.
BRINKMAN K. Murine monoclonal antibodies to DNA and the pathology of lupus nephritis.
COHEN TERVAERT JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a new class of autoantibodies in vasculitis and glomerulonephritis.
DAM AP van. Autoantibodies as diagnostic markers in sle.
HAZES JMW. Conception, contraception and rheumatoid arthritis.
HEURKENS AHM. Rheumatoid Vasculitis.
JACOBS JWG. Rheumajecta & vasolastine - verslag van onderzoek naar het effect bij patiënten met reumatische aandoeningen.
KLEINVELD HA. Oxygen free radical altered immunoglobulin g in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis.
KUIJER R. Age-related changes in the interaction between proteoglycans and collagen in human articular cartilage.
LEUFKENS HGM. Pharmacy records in pharmacoepidemiology; studies on antiinflammatory and antirheumatic drugs.
NOSSENT JC. Systemic lupus erythematosus: aspects of renal involvement.
RIJTHOVEN AWAM van. Cyclosporine in rheumatoide arthritis.
SEVERIJNEN AJ. Human intestinal flora and the induction of chronic arthritis - studies in an animal model.
STAM HJ. Dynamometry of the knee extensors; isometric and isokinetic testing in healthy subjects and patients.
VELTHUIS P. Lupus erythematosus and the skin - studies on immunological phenomena and the role of light in patients with lupus erythematosus and other systemic connective tissue disorders.
VLEEMING A. The sacro-iliac joint. A clinical-anatomical, biomechanical and radiological study.
VREUGDENHIL G. Anemia in rheumatoid arthritis - the role of iron, erythropoietin and cytokines.

Proefschriften 1991:

- BERNELOT MOENS HJ. Computer-assisted diagnosis of rheumatic disorders.
- COLLEE G. Clinical syndromes in low back pain.
- COX PGF. Renal disposition and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In vitro studies in rat kidney.
- HEIJDE DMFM van der. Disease activity and outcome in rheumatoid arthritis - A methodological study.
- HERTZBERGER-TEN CATE R. Pauciarticular juvenile chronic arthritis: some clinical aspects.
- JEURISSEN MEC. Methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis.
- KORVER T. Loading of anatomically intact articular cartilage in vitro.
- LAAR MAFJ van de. Rheumatoid arthritis and food, allergy?
- MACFARLANE JD. Hypophosphatasia and hypophosphatasemia.
- OUT HJ. Antiphospholipid antibodies and human reproduction - studies on the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus.
- PEETERS AJ. Extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis.
- SCHOUTEN JSAG. A twelve year follow-up study on osteoarthritis of the knee in the general population - an epidemiological study of classification criteria, risk factors and prognostic factors.
- TERMAAT R. Nephritogenicity of anti-DNA antibodies.
- TULLEKEN JE. Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in rheumatoid arthritis.
- VERBEEK. Arbeidsongeschiktheid op grond van aandoeningen van het bewegingsapparaat.
- WIJNANDS MJH. Side effects of antirheumatic drugs - a survey of risk factors.
- WILBRINK B. Cartilage destruction: antigen-specific T cell activity and cytokines.

Proefschriften 1992:

- ARENS HJ. Arthroscopy of the shoulder.
- BAKKER NPM. Collagen-induced arthritis in the rhesus monkey - relations between aspects of autoimmunity and disease development.
- BAL R. Health deviation and daily functioning in elderly rheumatoid patients.
- BARNAART AFW. De total condylar knieprothese - een klinische en radiologische studie.
- BULSTRA SK. Histological, pathological and therapeutical aspects of osteoarthritis.
- CHAVANNES A. Oefenen bij lage rugpijn.
- DINTHER-JANSEN ACHM van. Adhesion molecules and lymphocyte-cell interactions in the rheumatoid synovial membrane.
- FAAS A. Oefentherapie bij acute lage rugpijn.
- GRAEFF-MEEDER B de. Immunoreactivity to heat shock proteins in juvenile chronic arthritis.
- HOET RMA. Studies on two disease-specific autoantibodies: the antiperinuclear factor and anti-u1rna autoantibody.
- KOES BW. Efficacy of manual therapy and physiotherapy for back and neck complaints.
- KOOL J. Induction of chronic arthritis in rats - the role of intestinal bacteria and bacterial cell wall fragments.
- LAAN RFJM. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis.
- MARKUSSE HM. Primary Sjögren's syndrome in rheumatology; clinical and diagnostic aspects.
- MELOF JF. Autoantibodies against small cytoplasmatic ribonucleoproteins in systemic autoimmune diseases.
- REMERIE SC. Ruggespraak als ruggesteun?
- RES PCM. T cell reactivity against mycobacterial antigens in rheumatoid arthritis.
- VERHAAR JAN. Tennis Elbow.
- ZEBEN D van. Severity and prognosis in rheumatoid arthritis - a follow-up of women with rheumatoid arthritis of recent onset.
- ZUURBIER K. Human myeloperoxidase - the enzyme and its possible involvement in arthritis.

Proefschriften 1993:

- APPERLOO-RENKEMA HZ. Aspects of the host-microflora interaction and its possible impact on auto-immune diseases.
- BLAAUW AAM. Lyme arthritis in the Netherlands; a clinical and epidemiological study.
- BODEUTSCH C. Immunohistopathology of labial salivary glands in sjögren's syndrome.
- BRINK HR van den. Steroid hormones in rheumatoid arthritis.
- DOLMAN KM. Autoantibodies against lysosomal enzymes of human leukocytes.
- GROEN H. Pulmonary involvement in connective tissue diseases.
- HIDDING A. Group physical therapy in ankylosing spondylitis.
- JANSSEN M. NSAID associated upper gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. 1994;
- LAAR JM van. T cell vaccination in rheumatoid arthritis.
- LANKVELD WGJM van. Coping with chronic stressors of rheumatoid arthritis.
- OTTEN HG. Detection, physicochemical properties and clinical significance of IgA rheumatoid factor.
- SCHELLEVIS FG. Chronic diseases in general practice - comorbidity and quality of care.
- SCHÜLLER HM. Cemented total hip arthroplasty - studies on durability, failure and revision.
- SIEGERT CEH. Autoantibodies against C1q.
- VERKAIK JP. Gewrichten en tijdsgewrichten.
- VISSER NA. Small proteoglycans of articular cartilage. Their synthesis and the effects of loading.
- WAUBEN Marja. MHC binding "competitor-modulator" peptides - an experimental approach towards specific immunotherapy of autoimmune diseases.
- WEKKING E. Psychological aspects of systemic lupus erythematosus.

Proefschriften 1994:

- BEUNINGEN HM van. Cartilage destruction in experimental arthritis. Age related changes in effects of cytokines.
- BOCK GH de. Peripheral osteoarthritis in general practice.
- BROEREN CPM. T-cell receptor directed immunotherapy of experimental autoimmunity.
- BROUWER E. Pathogenic potential of antineutrophil cytoplasmatic antibodies.
- HEIDE A van der. Properties and priorities; on the assessment of drug effectiveness in early rheumatoid arthritis.
- HOGEWEG JA. Pain threshold and tissue compliance in juvenile chronic arthritis.
- HOOGEN FHJ van den. Systemic sclerosis, effects of methotrexate therapy.
- JACOBS MJM. Modulation of T-cell immunity in murine arthritis.
- JONGH AC de. Schouderandoeningen in de huisartspraktijk.
- LANDEWÉ RBM. The optimization of cyclosporine therapy in rheumatoid arthritis.
- LANGERIJT AGM van de. Regulation of bacterial induced arthritis.
- LANKVELD M van. The mechanical behaviour of the tibiofemoral joint.
- LEEUWEN MA van. C-reactive protein in early rheumatoid arthritis.
- LOO AAJ van de. Interleukin-1, a pivotal mediator in murine arthritis.
- MULDER AH. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic inflammatory disorders.
- NELISSEN RGHH. Fundamental aspects of the clinical evaluation of total joint prostheses. The total condylar knee prosthesis.
- ODDING E. Locomotor disability in the elderly. An epidemiological study of its occurrence and determinants in a general population of 55 years and over.
- OOSTERVELD FGJ. Heat and cold treatment in rheumatic diseases.
- OSCH GJVM van. Site specific changes in experimental degenerative joint disease in mice. Biomechanical, histological and biomechanical analysis.
- POLL RG. Total elbow replacement according to Souter/Strathclyde. A prospective clinical study and a biomechanical investigation.
- PREVOO M. Clinical assessment in rheumatoid arthritis. Aspects of validity and reproducibility.
- RAAY JJAM van. Resurfacing hip arthroplasty. Clinical studies and failure analysis.
- SCHAARDENBURG D van. Arthritis in the elderly; with emphasis on rheumatoid arthritis.
- STRUYK L. T-cell receptors in rheumatoid arthritis.
- VERJANS G. Studies on the pathogenetic role of HLA-B27.
- ZAPLETAL J. Osteoarthritis of the atlanto-odontoid joint. A radiological and clinical study.

Proefschriften 1995:

- BAKKER CH. Patient-oriented outcome assessment in rheumatic diseases.
- BENNEKOM CAM van, JELLES F. Rehabilitation Activity Profile: The ICIDH as a framework for a problem-oriented approach.
- BLÉCOURT ACE de, KNIPPING AA. Fibromyalgia: towards an integration of somatic and psychological aspects.
- BOIS MHW de. Technetium-99m labelled human immunoglobulin scintigraphy in rheumatoid arthritis.
- COREMANS IEM. Pathogenetic mechanisms of anti-complement antibodies in autoimmune disease.
- EGGELMEIJER F. Bone metabolism, bone mass and the effects of pamidronate therapy in rheumatoid arthritis.
- HOOGEN JMM van den. Low-back pain in general practice.
- HYLKEMA MN. Auto-immunity against nucleosomes in lupus nephritis.
- KLOPPENBURG M. The tetracycline derivative minocycline as treatment for rheumatoid arthritis.
- KRAMERS K. Anti-nucleosomes autoantibodies in systemic lupus erythematosus.
- LENT PLEM van. Cationic proteins in experimental arthritis.
- NET JJ van der. Functional aspects of rheumatic diseases in childhood.
- OSTENDORF RH. An in vitro model of osteoarthritis. Changes in aggrecan composition induced by mechanical loading of articular cartilage.
- PREVOO MLL. Clinical assessments in rheumatoid arthritis. Aspects of validity and reproducibility.
- SANDERS AP. The hallux valgus complex.
- SPRONK PE. Immunoactivation in systemic lupus erythematosus; reflection of disease activity and guideline for treatment.
- STEGEMAN CA. Wegener's granulomatosis: immunological and microbiological factors involved in disease activation.
- TAAL E. Self-efficacy, self-management and patient education in rheumatoid arthritis.
- VEEN MJ van der. Clinical and experimental studies on methotrexate.
- VERSCHURE PJ. Insulin-like growth factor-1 regulation of chondrocyte proteoglycan metabolism in experimental arthritis.
- VONDENHOFF H. Proteoglycan homeostasis in articular cartilage. Effects of Interleukin-1, retinoic acid and transforming growth factor 13.

BIJLAGE 4

ARTIKELN GESELECTEERDE GERENOMMEERDE TIJDSCHRIFTEN

1979:

- RIJSWIJK MH van, HEUSDEN CW van. The potassium permanganate method. A reliable method for differentiating amyloid AA from other forms of amyloid in routine laboratory practice. *Am J Pathol* 1979;97(1):43-58.
- SWAAK AJ, AARDEN LA, STATIUS-VAN-EPH LW, et al. Anti-dsDNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22(3):226-235.

1980:

- BIJVOET OL, FRIJLINK WB, JIE K, et al. APD in Paget's disease of bone. Role of the mononuclear phagocyte system? *Arthritis Rheum* 1980;23(10):1193-1204.
- STADT RJ van de, VOORDE-VISSERS E van de, FELTKAMP-VROOM TM. Metabolic and secretory properties of peripheral and synovial granulocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(1):17-23.

1982:

- BERG WB van den, BEUSEKOM HJ van, PUTTE LB van de, et al. Antigen handling in antigen-induced arthritis in mice: an autoradiographic and immunofluorescence study using whole joint sections. *Am J Pathol* 1982;108(1):9-16.
- DINANT HJ, DECKER JL, KLIPPEL JH, et al. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Int Med* 1982;96(6 Pt 1):728-736.
- PRINS AP, LIPMAN JM, MCDEVITT CA, et al. Effect of purified growth factors on rabbit articular chondrocytes in monolayer culture. II. Sulfated proteoglycan synthesis. *Arthritis Rheum* 1982;25(10):1228-1238.
- PRINS AP, LIPMAN JM, SOKOLOFF L. Effect of purified growth factors on rabbit articular chondrocytes in monolayer culture. I. Dna synthesis. *Arthritis Rheum* 1982;25(10):1217-1227.
- SMEENK R, LELIJ G van der, SWAAK AJG, et al. Specificity in systemic lupus erythematosus of antibodies to doublestranded DNA measured with the polyethylene glycol precipitation assay. *Arthritis Rheum* 1982;25:631-638.
- VANDENBROUCKE JP, VALKENBURG HA, BOERSMA JW, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: further evidence for a preventive effect. *Lancet* 1982;2(8303):839-842.

1984:

- BIEMOND P, SWAAK AJ, KOSTER JF. Protective factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1984;27(7):760-765.
- ELST P, SYBESMA T, STADT RJ van der, et al. Sexual problems in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27(2):217-220.
- LINDEN S van der, VALKENBURG HA, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-368.
- MUIJSERS AO, STADT RJ van de, HENRICHS AM, et al. D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. Serum levels, pharmacokinetic aspects, and correlation with clinical course and side effects. *Arthritis Rheum* 1984;27(12):1362-1369.

1985:

- BERG WB van den, PUTTE LB van de. Electrical charge of the antigen determines its localization in the mouse knee joint. Deep penetration of cationic BSA in hyaline articular cartilage. *Am J Pathol* 1985;121(2):224-234.
- BREEDVELD FC, BARSELAAR MT van den, LEIGH PC, et al. Phagocytosis and intracellular killing by polymorphonuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Arthritis Rheum* 1985;28(4):395-404.
- KAMPEN GP van, VELDHUIJZEN JP, KUIJER R, et al. Cartilage response to mechanical force in high-density chondrocyte cultures. *Arthritis Rheum* 1985;28(4):419-424.
- KHAN MA, LINDEN SM van der, KUSHNER I, et al. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum* 1985;28(1):40-43.
- KRUIJSEN MW, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Influence of the severity and duration of murine antigen-induced arthritis on cartilage proteoglycan synthesis and chondrocyte death. *Arthritis Rheum* 1985;28(7):813-819.
- RASKER JJ, JANSEN EN, HAAN J, et al. Normal-pressure hydrocephalus in rheumatic patients. A diagnostic pitfall. *N Engl J Med* 1985;312(19):1239-1241.
- VALENTIJN RM, OVERHAGEN H van, HAZEVOET HM, et al. The value of complement and immune complex determinations in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28(8):904-913.
- VRIES BJ de, BERG WB van den, PUTTE LB van de. Salicylate-induced depletion of endogenous inorganic sulfate. Potential role in the suppression of sulfated glycosaminoglycan synthesis in murine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1985;28(8):922-929.

1986:

- BIEMOND P, SWAAK AJ, ELJK HG van, et al. Intraarticular ferritin-bound iron in rheumatoid arthritis. A factor that increases oxygen free radical-induced tissue destruction. *Arthritis Rheum* 1986;29(10):1187-1193.
- BREEDVELD FC, LAFEBER GJ, BARSELAAR MT van den, et al. Phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear cells from synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29(2):166-173.
- HOLOSHITZ J, KLAJMAN A, DRUCKER I, et al. T lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented reactivity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. *Lancet* 1986;2(8502):305-309.
- KUIJER R, STADT RJ van de, KAMPEN GP van, et al. Heterogeneity of proteoglycans extracted before and after collagenase treatment of human articular cartilage. II. Variations in composition with age and tissue source. *Arthritis Rheum* 1986;29(10):1248-1255.
- LENS JW, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Flare of antigen-induced arthritis in mice after intravenous challenge. Kinetics of antigen in the circulation and localization of antigen in the arthritic and noninflamed joint. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):665-674.

1986 (vervolg):

- OTTENHOFF TH, TORRES P, LAS AGUAS JT de, et al. Evidence for an HLA-DR4-associated immune-response gene for *Mycobacterium tuberculosis*. A clue to the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Lancet* 1986;2(8502):310-313.
- PRINS AP, KILJAN E, STADT RJ van de, et al. Inorganic pyrophosphate release by rabbit articular chondrocytes in vitro. *Arthritis Rheum* 1986;29(12):1485-1492.
- SCHALKWIJK J, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. An experimental model for hydrogen peroxide-induced tissue damage. Effects of a single inflammatory mediator on (peri)articular tissues. *Arthritis Rheum* 1986;29(4):532-538.
- STADT RJ van de, KUIJER R, KAMPEN GP van, et al. Heterogeneity of proteoglycans extracted before and after collagenase treatment of human articular cartilage. I. Physical properties related to age. *Arthritis Rheum* 1986;29(10):1239-1247.
- WOUTERS JM, REEKERS P, PUTTE LB van de. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum* 1986;29(3):415-418.

1987:

- BREEDVELD FC, ALGRA PR, VIELVOYE CJ, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis and subluxations of the cervical spine. *Arthritis Rheum* 1987;30(6):624-629.
- KIEVITS F, IVANYI P, KRIMPENFORT P, et al. HLA-restricted recognition of viral antigens in HLA transgenic mice. *Nature* 1987;329(6138):447-449.
- NIEWOLD TA, HOL PR, ANDEL AC van, et al. Enhancement of amyloid induction by amyloid fibril fragments in hamster. *Lab Invest* 1987;56(5):544-549.
- SMEENK RJ, LUCASSEN WA, SWAAK TJ. Is anticardiolipin activity a cross-reaction of anti-DNA or a separate entity? *Arthritis Rheum* 1987;30(6):607-617.
- STANESCU R, LIDER O, EDEN W van, et al. Histopathology of arthritis induced in rats by active immunization to mycobacterial antigens or by systemic transfer of T lymphocyte lines. A light and electron microscopic study of the articular surface using cationized ferritin. *Arthritis Rheum* 1987;30(7):779-792.
- VANDENBROUCKE JP, KAAKS R, VALKENBURG HA, et al. Frequency of infections among rheumatoid arthritis patients, before and after disease onset. *Arthritis Rheum* 1987;30(7):810-813.

1988:

- ALBADA KUIPERS GA van, LINTHORST J, PEETERS EA, et al. Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism. *Arthritis Rheum* 1988;31(5):667-671.
- BROEK MF van den, BERG WB van den, PUTTE LB van de, et al. Streptococcal cell wall-induced arthritis and flare-up reaction in mice induced by homologous or heterologous cell walls. *Am J Pathol* 1988;133(1):139-149.
- EDEN W van, THOLE JE, ZEE R van der, et al. Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. *Nature* 1988;331(6152):171-173.
- RES PC, SCHAAR CG, BREEDVELD FC, et al. Synovial fluid T cell reactivity against 65 kD heat shock protein of mycobacteria in early chronic arthritis. *Lancet* 1988;2(8609):478-480.
- TAN EM, FELTKAMP TEW, ALARCON-SEGOVIA D, et al. Reference reagents for antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1988;31:1331.

1989:

- BEUNINGEN HM van, BERG WB van den, SCHALKWIJK J, et al. Age- and sex-related differences in antigen-induced arthritis in C57BL/10 mice. *Arthritis Rheum* 1989;32(6):789-794.
- BROEK MF van den, HOGERVORST EJ, BRUGGEN MC van, et al. Protection against streptococcal cell wall-induced arthritis by pretreatment with the 65-kD mycobacterial heat shock protein. *J Exp Med* 1989;170(2):449-466.
- FAABER P, BERSSELAAR LA van den, PUTTE LB van de, et al. Immune complex formation between IgM rheumatoid factor and IgG generated by hyaluronic acid. *Arthritis Rheum* 1989;32(12):1521-1527.
- HEIJDE DM van der, RIEL PL van, NUVER ZWART IH, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8646):1036-1038.
- KLASEN IS, LADESTEIN RM, BERG WB van den, et al. Requirements for flare reactions of joint inflammation induced in mice by cloned MT4+, Lyt-2- T cells. *Arthritis Rheum* 1989;32(3):330-337.
- KRAAN PM van der, VITTERS EL, PUTTE LB van de, et al. Development of osteoarthritic lesions in mice by "metabolic" and "mechanical" alterations in the knee joints. *Am J Pathol* 1989;135(6):1001-1014.
- ROBINSON WP, LINDEN SM van der, KHAN MA, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients [see comments]. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1135-1141.
- SCHALKWIJK J, JOOSTEN LA, BERG WB van den, et al. Chondrocyte nonresponsiveness to insulin-like growth factor 1 in experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32(7):894-900.
- SCHALKWIJK J, JOOSTEN LA, BERG WB van den, et al. Insulin-like growth factor stimulation of chondrocyte proteoglycan synthesis by human synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1989;32(1):66-71.
- WILDE PC de, KATER L, BAAK JP, et al. A new and highly sensitive immunohistologic diagnostic criterion for Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32(10):1214-1220.

1990:

- BOERS M, DIJKMANS BA, BREEDVELD FC, et al. Subclinical renal dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):95-101.
- BORG EJ ter, HORST G, HUMMEL EJ, et al. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990;33(5):634-643.
- BRINKMAN K, TERMAAT R, BERDEN JH, et al. Anti-DNA antibodies and lupus nephritis: the complexity of crossreactivity [see comments]. *Immunol Today* 1990;11(7):232-234.

1990 (vervolg):

- COHEN TERVAERT JW, GOLDSCHMEDING R, ELEMA JD, et al. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1264-1272.
- COHEN TERVAERT JW, HUITEMA MG, HENE RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990;336(8717):709-711.
- GRAEFF MEEDER ER de, VOORHORST M, EDEN W van, et al. Antibodies to the mycobacterial 65-kd heat-shock protein are reactive with synovial tissue of adjuvant arthritic rats and patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Am J Pathol* 1990;137(5):1013-1017.
- HABETS WJ, HOET MH, VENROOIJ WJ van. Epitope patterns of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. Evidence for an antigen-driven autoimmune response. *Arthritis Rheum* 1990;33(6):834-841.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(12):1770-1775.
- HAZES JM, DIJKMANS BA, VANDENBROUCKE JP, et al. Reduction of the risk of rheumatoid arthritis among women who take oral contraceptives [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):173-179.
- LENT PL van, BERSSELAAR L van den, PUTTE LB van de, et al. Immobilization aggravates cartilage damage during antigen-induced arthritis in mice. Attachment of polymorphonuclear leukocytes to articular cartilage. *Am J Pathol* 1990;136(6):1407-1416.
- LYDYARD PM, EDEN W van. Heat shock proteins: immunity and immunopathology. *Immunol Today* 1990;11(7):228-229.
- NIETFFELD JJ, WILBRINK B, HELLE M, et al. Interleukin-1-induced interleukin-6 is required for the inhibition of proteoglycan synthesis by interleukin-1 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1990;33(11):1695-1701.
- NOSENT HC, HENZEN LOGMANS SC, VROOM TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33(7):970-977.
- RES PC, TELGT D, LAAR JM van, et al. High antigen reactivity in mononuclear cells from sites of chronic inflammation. *Lancet* 1990;336(8728):1406-1408.
- SIEGERT CE, DAHA MR, VOORT EA van der, et al. IgG and IgA antibodies to the collagen-like region of C1q in rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33(11):1646-1654.
- TULLEKEN JE, LIMBURG PC, MUSKIET FA, et al. Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990;33(9):1416-1419.
- ZEBEN D van, HAZES JM, VANDENBROUCKE JP, et al. Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis Rheum* 1990;33(10):1462-1465.

1991:

- ABBINK JJ, KAMP AM, NIEUWENHUIS EJ, et al. Predominant role of neutrophils in the inactivation of alpha 2-macroglobulin in arthritic joints. *Arthritis Rheum* 1991;34(9):1139-1150.
- BAKKER NP, ERCK MG van, BOTMAN CA, et al. Collagen-induced arthritis in an outbred group of rhesus monkeys comprising responder and nonresponder animals. Relationship between the course of arthritis and collagen-specific immunity. *Arthritis Rheum* 1991;34(5):616-624.
- BEUNINGEN HM van, ARNTZ OJ, BERG WB van den. In vivo effects of interleukin-1 on articular cartilage. Prolongation of proteoglycan metabolic disturbances in old mice. *Arthritis Rheum* 1991;34(5):606-615.
- EDEN W van. Heat-shock proteins as immunogenic bacterial antigens with the potential to induce and regulate autoimmune arthritis. *Immunol Rev* 1991;121:5-28.
- ES JH van, GMEIG MEYLING FH, AKKER WR van de, et al. Somatic mutations in the variable regions of a human IgG anti-double-stranded DNA autoantibody suggest a role for antigen in the induction of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1991;173(2):461-470.
- GRAEFF MEEDER ER de, ZEE R van der, RIJKERS GT, et al. Recognition of human 60 kD heat shock protein by mononuclear cells from patients with juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1991;337(8754):1368-1372.
- HALMA C, BREEDVELD FC, DAHA MR, et al. Elimination of soluble 123I-labeled aggregates of IgG in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of serum IgG and numbers of erythrocyte complement receptor type 1. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):442-452.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study [see comments]. *Ann Intern Med* 1991;114(12):999-1004.
- JEURISSEN ME, BOERBOOMS AM, PUTTE LB van de, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):961-972.
- KALLENBERG CG, COHEN TERVAERT JW, WOUDE FJ van der, et al. Autoimmunity to lysosomal enzymes: new clues to vasculitis and glomerulonephritis? *Immunol Today* 1991;12(2):61-64.
- KOOL J, RUSELER VAN EMBDEN JG, LIESHOUT LM van, et al. Induction of arthritis in rats by soluble peptidoglycan-polysaccharide complexes produced by human intestinal flora. *Arthritis Rheum* 1991;34(12):1611-1616.
- NOSENT HC, SWAAK TJ, BERDEN JH. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. The Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus [see comments]. *Ann Intern Med* 1991;114(3):183-188.
- NOSENT JC, HOVESTADT A, SCHONFELD DH, et al. Single-photon-emission computed tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus. *Arthritis Rheum* 1991;34(11):1397-1403.
- OTTEN HG, DAHA MR, LAAR JM van, et al. Subclass distribution and size of human IgA rheumatoid factor at mucosal and nonmucosal sites. *Arthritis Rheum* 1991;34(7):831-839.
- VERHEIJEN R, OBERYE EH, HOOGEN FH van den, et al. The mutations in the fibronectin gene described in Japanese patients with systemic sclerosis are not present in Dutch patients. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):490-492.
- VERJANS GM, LINDEN SM van der, EYS GJ van, et al. Restriction fragment length polymorphism of the tumor necrosis factor region in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):486-489.
- ZEBEN D van, HAZES JM, ZWINDERMAN AH, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum* 1991;34(7):822-830.

1992:

- BAKKER NP, ERCK MG van, OTTING N, et al. Resistance to collagen-induced arthritis in a nonhuman primate species maps to the major histocompatibility complex class I region. *J Exp Med* 1992;175(4):933-937.
- BODEUTSCH C, WILDE PC de, KATER L, et al. Quantitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focus score criterion for the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35(9):1075-1087.
- BOOG CJ, GRAEFF MEEDER ER de, LUCASSEN MA, et al. Two monoclonal antibodies generated against human hsp60 show reactivity with synovial membranes of patients with juvenile chronic arthritis. *J Exp Med* 1992;175(6):1805-1810.
- COREMANS IE, HAGEN EC, DAHA MR, et al. Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992;35(12):1466-1475.
- HEIJDE DM van der, LEEUWEN MA van, RIEL PL van, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(1):26-34.
- HOET RM, KOORNNEEF I, ROOIJ DJ de, et al. Changes in anti-U1 RNA antibody levels correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35(10):1202-1210.
- LAFEBER FP, KRAAN PM van der, ROY HL van, et al. Local changes in proteoglycan synthesis during culture are different for normal and osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol* 1992;140(6):1421-1429.
- LENT PL van, BERSSELAAR LA van den, HOEK AE van den, et al. Cationic immune complex arthritis in mice—a new model. Synergistic effect of complement and interleukin-1. *Am J Pathol* 1992;140(6):1451-1461.
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ, JACOBS JW, et al. The effect of local heat and cold therapy on the intraarticular and skin surface temperature of the knee. *Arthritis Rheum* 1992;35(2):146-151.
- TERMAAT RM, ASSMANN KJM, DIJKMAN HBPM, et al. Anti-DNA antibodies can bind to the glomerulus via two distinct mechanisms. *Kidney Int* 1992;42:1363-1371.

1993:

- BARRERA P, BOERBOOMS AM, JANSSEN EM, et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1070-1079.
- LENT PL van, HOEK AE van den, BERSSELAAR LA van den, et al. In vivo role of phagocytic synovial lining cells in onset of experimental arthritis. *Am J Pathol* 1993;143(4):1226-1237.
- MULDER AH, HORST G, LEEUWEN MA van, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. Characterization and clinical correlations. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1054-1060.
- TERMAAT RM, ASSMANN KJ, SON JP van, et al. Antigen-specificity of antibodies bound to glomeruli of mice with systemic lupus erythematosus-like syndromes. *Lab Invest* 1993;68(2):164-173.
- WILBRINK B, HOLEWIJN M, BIJLSMA JW, et al. Suppression of human cartilage proteoglycan synthesis by rheumatoid synovial fluid mononuclear cells activated with mycobacterial 60-kd heat-shock protein. *Arthritis Rheum* 1993;36(4):514-518.
- WOLDE S ten, BREEDVELD FC, VRIES RR de, et al. Influence of non-inherited maternal HLA antigens on occurrence of rheumatoid arthritis [see comments]. *Lancet* 1993;341(8839):200-202.

1994:

- BEUNINGEN HM van, KRAAN PM van der, ARNTZ OJ, et al. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab Invest* 1994;71(2):279-290.
- BROUWER E, HUITEMA MG, MULDER AH, et al. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1994;45(4):1120-1131.
- ELLIOTT MJ, MAINI RN, FELDMANN M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8930):1105-1110.
- JENNETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187-192.
- KALLENBERG CG, BROUWER E, WEENING JJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46(1):1-15.
- KLOPPENBURG M, BREEDVELD FC, TERWIEL JP, et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):629-636.
- LANDEWE RB, GOEI THE HS, RIJTHOVEN AW van, et al. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):637-643.
- NIETFELD JJ, DUIJS AJ, TILANUS MG, et al. Antisense oligonucleotides, a novel tool for the control of cytokine effects on human cartilage. Focus on interleukins 1 and 6 and proteoglycan synthesis. *Arthritis Rheum* 1994;37(9):1357-1362.
- OOSTERVELD FG, RASKER JJ. Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1578-1582.
- STEGEMAN CA, TERVAERT JW, HUITEMA MG, et al. Serum levels of soluble adhesion molecules intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1, and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis. Relationship to disease activity and relevance during followup. *Arthritis Rheum* 1994;37(8):1228-1235.
- STEGEMAN CA, TERVAERT JW, SLUITER WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120(1):12-17.
- TAK PP, KUMMER JA, HACK CE, et al. Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1994;37(12):1735-1743.

1994 (vervolg):

VANHAGEN PM, MARKUSSE HM, LAMBERTS SW, et al. Somatostatin receptor imaging. The presence of somatostatin receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(10):1521-1527.

VENNEKER GT, HOOGEN FH van den, BOERBOOMS AM, et al. Aberrant expression of membrane cofactor protein and decay-accelerating factor in the endothelium of patients with systemic sclerosis. A possible mechanism of vascular damage. *Lab Invest* 1994;70(6):830-835.

VENROOIJ WJ van, GELDER CW van. B cell epitopes on nuclear autoantigens. What can they tell us? *Arthritis Rheum* 1994;37(5):608-616.

ZIERHUT M, FELTKAMP TEW, FORRESTER J, et al. Immunology of the eye and the joint. *Immunology Today* 1994;15:249-251.

1995:

ANDERTON SM, ZEE R van der, PRAKKEN B, et al. Activation of T cells recognizing self 60-kD heat shock protein can protect against experimental arthritis. *J Exp Med* 1995;181(3):943-952.

BOOTSMA H, SPRONK P, DERKSEN R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus [published erratum appears in *Lancet* 1995 Aug 19;346(8973):516]. *Lancet* 1995;345(8965):1595-1599.

BREEDVELD FC, STRUYK L, LAAR JM van, et al. Therapeutic regulation of T cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 1995;144:5-16.

BRUGGEN MC van, KRAMERS K, HYLKEMA MN, et al. Decrease of heparan sulfate staining in the glomerular basement membrane in murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1995;146(3):753-763.

DOUGADOS M, LINDEN S van der, LEIRISALO-REPO M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-627.

FELSON DT, ANDERSON JJ, BOERS M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-735.

GENDI NS, WELSH KI, VENROOIJ WJ van, et al. HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten-year clinical and immunogenetic followup of 46 patients. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):259-266.

HAGEN EC, STEGEMAN CA, D'AMARO J, et al. Decreased frequency of HLA-DR13DR6 in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1995;48(3):801-805.

HEIDE A van der, REMME CA, HOFMAN DM, et al. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1466-1474.

KERSTENS PJ, STOLK JN, ABREU RA de, et al. Azathioprine-related bone marrow toxicity and low activities of purine enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):142-145.

KRUIZE AA, SMEENK RJT, KATER L. Diagnostic criteria and immunopathogenesis of Sjogren's syndrome: implications for therapy. *Immunol Today* 1995;16:557-559.

LOO AA van de, ARNTZ OJ, BAKKER AC, et al. Role of interleukin 1 in antigen-induced exacerbations of murine arthritis. *Am J Pathol* 1995;146(1):239-249.

LOO FA van de, JOOSTEN LA, LENT PL van, et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):164-172.

LUBBE PA van der, DIJKMANS BAC, MARKUSSE HM, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of CD4 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1097-1106.

PREVOO ML, HOF MA van 't, KUPER HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-48.

SCHAARDENBURG D van, VALKEMA R, DIJKMANS BA, et al. Prednisone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum* 1995;38(3):334-342.

SMOLEN JS, BREEDVELD FC, EBERL G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):38-43.

STRUYK L, HAWES GE, CHATILA MK, et al. T cell receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(5):577-589.

TAK PP, LUBBE PA van der, CAULI A, et al. Reduction of synovial inflammation after anti-CD4 monoclonal antibody treatment in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1457-1465.