



Reuma nader beschouwd

De kracht van patroon herkennen

J.M.W. Hazes

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0641

Erasmus

ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

Reuma nader beschouwd
De kracht van patroon herkennen

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van bijzonder hoogleraar in de reumatologie
vanwege de Vereniging Nationaal Reumafonds,
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op donderdag 10 mei 2001
door

Dr. J.M.W. Hazes

Reuma nader beschouwd

De kracht van patroon herkennen

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders

Over 45 minuten zal binnen de laatste medische faculteit in Nederland officieel een leerstoel reumatologie zijn aanvaard. Hoe komt het dat een vak dat zich bezighoudt met zeer frequent voorkomende aandoeningen toch relatief laat academisch specialistische erkenning heeft gekregen? Een verklaring daarvoor vinden we in de geschiedenis van de reumatologie en in de wijze waarop de geneeskunde zich in de twintigste eeuw heeft ontwikkeld.

Geschiedenis van de reumatologie

Al in de vijfde eeuw voor Christus maakt Hippocrates in zijn geschriften melding van gewrichtsontstekingen, ofwel artritis. De term reuma wordt voor het eerst gebruikt in de eerste eeuwen van onze huidige jaartelling en verwijst naar pijnen in gewrichten die - zo dacht men - veroorzaakt werden door 'uittreding' van één van de vier essentiële vloeistoffen die deel uit maakten van het lichaam. De betreffende vloeistof, "phlegma" of slijm, zou in de gewrichtsholten 'druppelen' en daar ontsteking veroorzaken. Hieraan herinnert nog het woord jicht, het engelse *gout*, afkomstig van het latijnse woord *gutta*, hetgeen druppel betekent.

Zoals het in het moderne medisch onderwijs betaamt zal ik mijn verhaal illustreren met een aantal ziektegeschiedenissen.

Ziektegeschiedenis 1

Mijn eerste patiënt kan ik geen toestemming meer vragen om zijn gegevens hier te mogen presenteren aangezien hij al 465 jaar geleden gestorven is. Zijn gegevens zijn echter bekend van schilderijen en van zijn eigen beschrijvingen van de klachten (1,2). Het betreft de beroemde humanist en naamgever van deze universiteit, Desiderius Erasmus. Hij leefde van 1466-1536. In zijn brieven maakt hij melding van aanvallen van zeer pijnlijke, gezwollen gewrichten waarbij hij beide voeten, de rechterhand en de linkerschouder noemt. In de 16^e eeuw was er nog

maar één reumatologische diagnose en dat was jicht. In een typisch geval van jicht is er sprake van aanvallen van acute heftige ontsteking van een gewricht, bij voorkeur in de basis van de grote teen of in een van de andere gewrichten van de onderste ledematen. De aanval duurt enkele dagen tot een week. De gewrichtsontstekingen bij Erasmus verspreiden zich echter steeds verder en duren op het laatst vele maanden. Erasmus zelf vraagt zich af of hij wel jicht heeft. Zo schrijft hij dat er geen sprake meer is van *podagra* (ontsteking van een voet) maar van *holagra* (ontsteking van het hele lichaam). De ziektegeschiedenis vermeldt verder herhaalde koortsaanvallen, rugpijnen, niersteenkoliëken, uitplassen van nierstenen en aanvallen van diarree. In 1518 beschrijft hij een periode met builen in de huid waarvan een aantal openbarsten.

Op grond van de beschrijvingen van heftige gewrichtsontstekingen en de nierstenen is het goed mogelijk dat Erasmus aan jicht heeft geleden. Kijken we echter naar zijn beeltenis zoals geschilderd door Quinten Metsys in 1517, dan lijkt er sprake te zijn van zwelling van enkele kleine handgewrichtjes, atrofie van de middenhandspiertjes en vervorming van de linker duim, een zogenaemde Z-deformatie. Deze afbeelding, en de wetenschap dat zijn klachten chronisch zijn geworden, duiden tenminste op het bestaan van poly-articulair chronisch jicht (chronische gewrichtsontsteking in meerdere gewrichten veroorzaakt door jicht). We kunnen echter ook patronen in zijn ziektegeschiedenis herkennen welke wijzen op andere diagnoses.

Chronische gewrichtsontstekingen bij chronische diarree kunnen passen bij enteropathische arthropathie, zoals artritis bij de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. De periode met builen zou een pyoderma gangrenosum kunnen zijn geweest. In 1930 wordt in Basel een skelet opgegraven waarvan men aanneemt dat het van Erasmus is. Aan de overgebleven botten worden destructieve afwijkingen gezien aan een elleboog, voeten en een heupkop, alsmede periostale reacties aan de botten van linker onderarm en onderbeen. Er worden geen typische chronische jicht-afwijkingen gevonden. Naast de diagnose enteropathische arthropathie moet nu ook nog de diagnose van een destijds veel voorkomende ziekte, syphilis, worden overwogen.

Voor Erasmus had de diagnose niet veel therapeutische consequenties aangezien de enige remedies in die tijd aderen laten, purgeren en bedrust waren. Pas in de daaropvolgende eeuwen werd duidelijk hoe de *etiopathogenese*, het ontstaansmechanisme, van jicht is en kon men een gerichte therapie geven. Jicht bleek een metabole ziekte waarbij verandering van het urinezuurgehalte in het bloed aanleiding is voor het 'neerslaan' van urinezuurkristallen in een gewricht of in weefsels wat dan een gewrichtsontsteking (artritis) en jichtknobbels (tofi) veroorzaakt. De urinezuurkristallen kunnen met behulp van de microscoop in het gewrichtsvocht of de tofus worden aangetoond. De oorzakelijke therapie bestaat uit ontstekingsremming en verlaging van het urinezuurgehalte in het bloed.

Aan de hand van de tweede ziektegeschiedenis wil ik u een volgend reumatologisch ziektebeeld tonen waarvan de opheldering op zich een mijlpaal in de geschiedenis van de reumatologie is geworden.

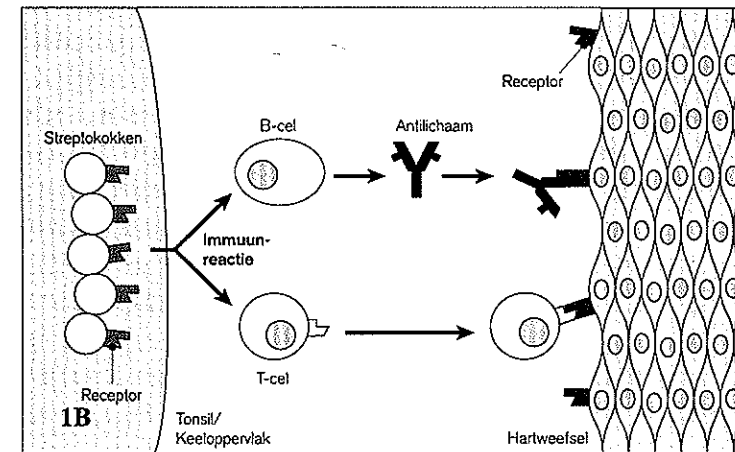
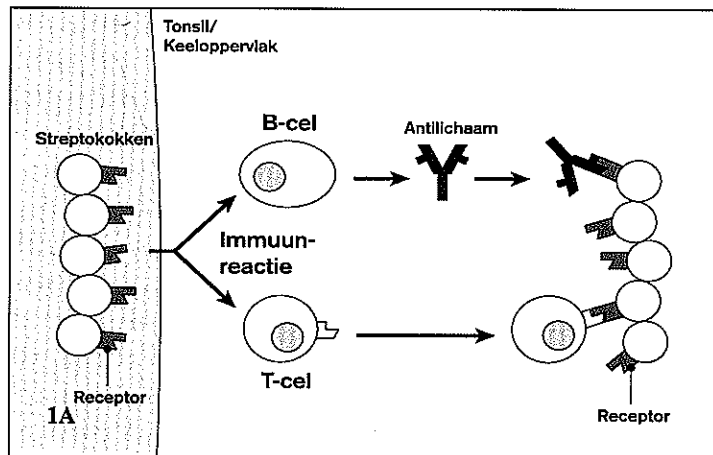
Ziektegeschiedenis 2

Het betreft een 6-jarige jongen (mijn broer) die hier nu, 41 jaar later, gezond en wel in de zaal zit. Dat het 41 jaar geleden goed is afgelopen met zijn gezondheid heeft hij mede te danken aan het feit dat een toenmalige kinderarts in Indonesië zijn ziektebeeld herkende. Hierdoor kon een adequate therapie worden toegepast en, nog belangrijker, door middel van preventie kon herhaling worden voorkomen. Na een periode van keelpijn en een niet goed genezende griep kreeg hij hoge koorts en heftige gewrichtspijn van een aantal grote gewrichten. Het patroon van de klachten en de verschijnselen werd door de kinderarts herkend als acuut reuma. Met aspirine, penicilline en rust waren de klachten na enkele maanden volledig verdwenen. In de latere jaren kreeg hij maandelijks penicilline-injecties tot zijn 18^e jaar, om herhaling van een ontsteking door de bacterie die de keelontsteking veroorzaakt had, de streptokok, te voorkomen. Het ziektebeeld acuut reuma uit zich vooral in koorts en gewrichtsontstekingen maar het grootste gevaar schuilt in aantasting van het hart. Bij elke nieuwe aanval van acuut reuma kan het

hart verder beschadigd worden. Bij onze patiënt is er gelukkig geen blijvende schade aan het hart opgetreden.

Het ontstaansmechanisme van acuut reuma is grotendeels opgehelderd hetgeen geleid heeft tot gerichte therapie en preventie. Hiernaast heeft het ook als eerste inzicht gegeven in de mechanismen die een rol kunnen spelen bij de reumatische aandoeningen.

In figuur 1 ziet u het ontstaansmechanisme van acuut reuma schematisch weergegeven. De ziekte start met een infectie door een bepaalde bacterie, de hemolytische streptokok groep B, die een keelontsteking of rondvonk kan veroorzaken. De persoon, die de infectie oploopt maakt afweercellen tegen deze bacterie die zelf, of door middel van antistoffen, de bacterie opruimen: dit gaat gepaard met ontstekingsverschijnselen. De afweercellen en de antistoffen passen op de bacterie zoals een sleutel op een slot. Het is echter mogelijk dat de 'sleutel' ook past op andere weefsels zoals het gewrichtskapsel of het hartweefsel en dan daar ter plaatse ook een ontsteking veroorzaakt. Er is dus sprake van afweer tegen het eigen lichaam, ook wel auto-immuniteit genaamd, in gang gezet door de bacteriële ontsteking. Het voorkómen van een ontsteking met streptokokken kan dus verdere ontstekingsreacties tegen het eigen lichaam in acuut reuma tegengaan.



Figuur 1A: Ontwikkelingen van antilichamen en afweercellen tegen de streptokokken, de bacterie die keelontsteking veroorzaakt.

Figuur 1B: Afweercellen en antilichamen gericht tegen de streptokok kunnen zich ook richten tegen het eigen weefsel (naar f iguur uit hoofdstuk: Williams RC. Infection: Acute rheumatic fever. In: Rheumatology 2nd edition. Eds Klipple JH, Dieppe PA, 1998)

De twee geschetste ziektebeelden jicht en acuut reuma zijn de eerste ziektebeelden die binnen de reumatologie onderscheiden konden worden en waarvan de etiopathogenese, het ontstaansmechanisme, bekend is. Deze ziektebeelden kunnen we gericht voorkómen of genezen. Zij veroorzaken echter maar een klein deel van alle reumatische klachten en zijn niet de reden waarom de reumatologie zich als een aparte discipline heeft ontwikkeld.

Ontwikkeling van de reumatologie

De reumatologie ontwikkelde zich in Nederland vanuit twee richtingen (3):

- 1) de sociaal economische problematiek en
- 2) de ontwikkelingen op medisch wetenschappelijk gebied.

De reumatische aandoeningen hadden in het begin van de 20e eeuw weinig belangstelling van de medische stand. Aan reumatische klachten ging je over het algemeen niet meteen dood en de gevolgen van de aandoeningen werden beschouwd als onderdeel van het verouderingsproces. Tot een halve eeuw geleden kon er aan de meeste aandoeningen niet zoveel gedaan worden. Er was nauwelijks wat bekend over de mate waarin de reumatische aandoeningen in de bevolking voorkwamen. Voor de dokter was er aan een reumapatiënt weinig eer te behalen. Hij had weinig tot geen kennis over processen die de reumatische afwijkingen veroorzaakten. Werd hij geconfronteerd met patiënten met pijn en deformaties van de gewrichten dan kon hij geen effectieve behandeling bieden.

De eerste arts die zich uitsluitend bezighield met de reumatologie was Jan van Breemen. Vanuit een sterk sociaal gevoel begon hij in 1905 een instituut voor fysische therapie in Amsterdam om de klachten van de reumapatiënten met behulp van allerlei vormen van fysiotherapie te verlichten. In 1926 werd voor de financiële ondersteuning de Nederlandsche Vereeniging tot Reumatiekbestrijding opgericht, de huidige Vereniging het Nationaal Reumafonds, die dit jaar haar 75^e jubileum viert. In dit jubileumjaar heeft het Nationaal Reumafonds één van haar doelstellingen bereikt, nl. de invulling van een leerstoel reumatologie aan alle medische faculteiten van Nederland.

Nationale belangstelling voor de reumabestrijding kwam pas na 1930, na de invoering van de ziektewet. Met deze wet kregen niet alleen de mensen die arbeidsongeschikt werden door een ongeval op het werk (ongevallenwet) maar ook de mensen die door ziekte niet konden werken een uitkering. Bij het bekend worden van de getallen werd duidelijk dat de reumatische aandoeningen meer dan 20% van het totaal uitgekeerde bedrag binnen de ziektewet voor hun rekening namen. In de huidige tijd zijn de aandoeningen van houdings- en bewegingsapparaat, niet veroorzaakt door ongeval of acuut sportletsel, nog steeds in meer dan 25 % van de gevallen de reden voor een arbeidsongeschiktheidsuitkering (4).

Ondanks de omvang van het probleem kon de reumatologie pas echt tot ontwikkeling komen binnen de reguliere geneeskunde toen er aan-

knopingspunten kwamen voor de ontstaansmechanismen van de reumatische ziekten. In de jaren 40 en 50 werden de reumafactor en de LE-cel ontdekt. Tevens werd bekend dat prednison (bijnierschorshormoon) de gewrichtsontstekingen krachtig kon onderdrukken. Hiermee werd duidelijk dat bij de reumatische aandoeningen immunologische mechanismen een belangrijke rol spelen, in het bijzonder de auto-immuniteit (afweer tegen het eigen lichaam). Dit gaf de reumatologie een pathogenetisch mechanisme en binnen de medische gemeenschap een legitimatie om als specialisme verder te kunnen ontwikkelen.

Binnen de Leidse academische afdeling interne geneeskunde werd in 1933 door prof. dr. W.A. Kuenen de afdeling reumatologie geopend, welke later onder leiding van prof. dr. Goslings tot grote bloei kwam. Aan de afdeling reumatologie was een eigen laboratorium verbonden dat als het Instituut voor Reumaonderzoek zowel nationaal als internationaal grote faam heeft verworven. De eerste hoogleraar epidemiologie aan de Erasmus universiteit Rotterdam, prof. dr. H. Valkenburg, is uit dit instituut voortgekomen en het was dan ook vanzelfsprekend dat een belangrijk deel van zijn epidemiologisch werk lag op het gebied van de reumatische aandoeningen in de populatie.

We schrijven nu de tweede helft van de 20e eeuw. Er is nu enige erkenning voor de omvang van het probleem van de reumatische aandoeningen en binnen de medische wetenschap heeft men een pathogenetisch mechanisme voor wetenschappelijke studie binnen de reumatologie. Wat heeft deze wetenschap ons de laatste tientallen jaren gebracht?

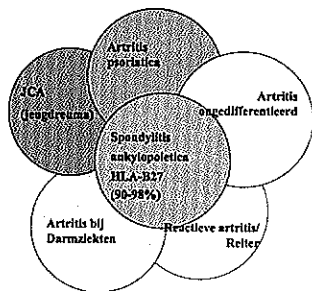
Taxonomie

In de loop van de 20^e eeuw heeft epidemiologisch en immunologisch onderzoek ons in staat gesteld om binnen de grote vergaarbak van de 'reuma' een groot aantal patronen te herkennen. Dit bood de mogelijkheid ziektebeelden te onderscheiden en soms inzicht te krijgen in de ontstaansmechanismen van deze ziektebeelden. Zo kunnen we bijvoorbeeld onder de chronische gewrichtsontstekingen ziektebeelden

als reumatoïde artritis (RA) en artritis psoriatica herkennen. Van de systeemziektes zijn systemische lupus erythematosus (SLE), sclerodermie en dermatomyositis bekende voorbeelden, al zijn er nog steeds wat minder duidelijk omschreven ziektebeelden zoals 'mixed connective tissue disease (MCTD) en 'overlapbeelden'. Van deze ziektebeelden is de etiopathogenese nog voor een (groot) deel onbekend.

Bij een septische artritis is de etiopathogenese bekend en kunnen we de oorzaak van de gewrichtsontsteking, een bacterie, door middel van een kweek aantonen. Het wordt wat ingewikkelder wanneer we te maken krijgen met een reactieve artritis. Hierbij heeft voorafgaande aan de artritis een infectie elders in het lichaam plaatsgevonden, bijvoorbeeld de darm of de urinewegen, waarna een immuun gemedieerde ontsteking (steriele afweerreactie) in de gewrichten plaatsvindt. Prof.dr. P. Tak (5) zei vorig jaar in zijn oratie dat bij de reactieve artritis de primaire oorzaak bekend is. In ons etiopathogenetisch denken zou dit betekenen, dat bij het wegnemen van de primaire oorzaak het probleem opgelost wordt en dat het ziektebeeld verdwijnt, of tenminste niet meer terugkeert. Voor een aantal gewrichtsontstekingen die optreden in aansluiting van een infectie gaat dit inderdaad op, bijvoorbeeld in het geval van acuut reuma, of artritis na een parvovirusinfectie (de vijfde ziekte) en in het geval van Lyme artritis. Wanneer we echter te maken hebben met het ziektebeeld dat de reumatologen reactieve

artritis noemen, een artritis na een voorafgaande darm- of urineweginfectie, gaat dit niet altijd meer op. Een behandeling met antibiotica heeft meestal geen effect op de artritis en bij een deel van de patiënten wordt de artritis chronisch en ontstaat er gewrichtschade. Het ziektebeeld kan dan gaan lijken op de ziekte van Bechterew, ook wel spondylitis



Figuur 2. Overlappende diagnostische syndromen van de spondylarthropathien

ankylopoietica genoemd. Er is dus een overlap tussen een aantal ziektebeelden die wij onder de zogenoemde "spondylarthropathieën" scharen. Vaak geven we deze diagnoses weer door middel van elkaar overlappende cirkels (fig. 2).

Centraal staat de spondylitis ankylopoietica, waarbij de genetische factor, het HLA-B27 antigeen, in 90 tot 98 % van de gevallen aanwezig is. Bij de andere ziektebeelden speelt het HLA-B27 antigeen een veel kleinere rol. Het moge duidelijk zijn dat we in dat geval niet meer kunnen spreken van één oorzaak met één gevolg.

Om niet verder verstrikt te raken in allerlei verwarrende reumatologische diagnoses wil ik u eerst iets vertellen over de betekenis van een diagnose en hoe daar mee om te gaan.

De betekenis van een diagnose

De indeling van ziekten is enigszins willekeurig, onvolledig en steeds veranderlijk. Dit komt niet alleen omdat ziektes in de loop der tijd kunnen veranderen, maar vooral omdat ons inzicht in het ontstaansmechanisme van de vele ziektes nog beperkt is. Ziektes worden benoemd door middel van diagnoses. Wanneer we de betekenis van het woord diagnose in een woordenboek opzoeken, dan vinden we voor de klinische praktijk twee betekenissen:

1. *Bepaling van een ziekte naar haar kentekenen.*
2. *Vaststelling van de aard en plaats van een ziekte op grond van de verschijnselen.*

De laatste betekenis van het woord diagnose suggereert dat we de oorzaak van de ziekte begrijpen. De eerste beschrijving is echter veel vaker van toepassing. De reumatologie is een meester geworden in het bepalen van ziektes naar hun kentekenen.

Er zijn verschillende soorten diagnoses te stellen (6):

1. klachten diagnoses (myalgie, arthralgie, lumbago)
2. syndromen (reumatoïde artritis, spondylarthropathie, syndroom van Sjögren).
3. anatomisch gedefinieerde ziekten (tendinopathie, arteriitis temporalis)
4. oorzakelijk gedefinieerde ziekten (septische artritis, kristal artritis of jicht, poststreptokokken reactieve artritis/acuut reuma)

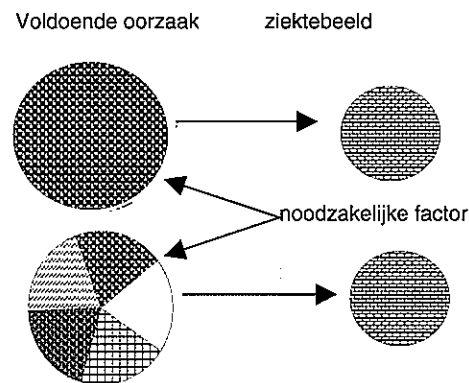
De meeste personen die een dokter bezoeken, hebben echter meestal het idee over diagnose als *vaststelling van aard en plaats van een ziekte* in het hoofd. Met de diagnose willen ze de oorzaak van hun ziekte weten.

Oorzaak van ziekte

Wanneer we kritisch naar onze diagnoses kijken, dan zien we dat de diagnose meestal geen oorzakelijke definitie omvat. De oorzaak (causaliteit) van een ziektebeeld is complex, zeker in de reumatologie. Er zijn verschillende typen oorzakelijke verbanden te noemen (7).

De mogelijke oorzakelijke verbanden worden weergegeven in figuur 3.

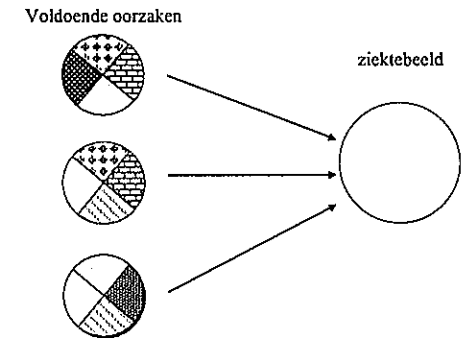
Een bepaalde factor is *noodzakelijk* en kan als enige factor voldoende zijn om een bepaalde aandoening of letsel te veroorzaken. Bij voorbeeld, een grote kracht die uitgeoefend wordt op een arm is noodzakelijk en op zichzelf voldoende om een gezond bot te breken. Er zijn geen andere factoren nodig om in dat geval de botbreuk te verklaren. Meestal is een factor die *noodzakelijk* aanwezig moet zijn op zich nog



Figuur 3. (deel) van voldoende oorzaak is noodzakelijk voor ontstaan ziektebeeld.

niet voldoende om tot een bepaalde ziekte te leiden. Nemen we als voorbeeld een bacteriële artritis. De aanwezigheid van een bepaalde bacterie is *noodzakelijk* maar andere factoren zoals verminderde weerstand, bestaande beschadiging van het gewricht zijn extra nodig om de ziekte te veroorzaken. De combinatie van de *noodzakelijke* factor en andere bijkomende factoren maakt de cirkel rond en leidt tot de bacteriële gewrichtsontsteking.

Vaak is er echter geen *noodzakelijke* factor aan te wijzen en kunnen meerdere combinaties van factoren te samen een *voldoende* oorzaak van een ziekte zijn (fig. 4).



Figuur 4. Verschillende combinaties van factoren vormen een voldoende oorzaak voor het ontstaan van een ziektebeeld. Er is geen noodzakelijke factor aan te wijzen.

Hierbij komen we op het tegenwoordig zo vaak gebruikte begrip, de multifactoriële oorzaak van ziektes.

De voorstelling van de mens als een machine en het idee dat ergens in het mechanisme, de pathofysiologie, iets misgaat wat leidt tot een ziekte, is een te beperkte opvatting geworden in de geneeskunde (8). Naast het biologisch mechanisme spelen psyche en omgeving een belangrijke rol in het ontstaan van ziektes. Ondanks de toenemende kennis in de neuro-endocrinologie en neuro-immunologie is er over de interacties tussen psyche, omgeving en lichaam in de huidige geneeskunde nog relatief weinig bekend. Het gevaar bestaat dat de medische gemeenschap zich het liefst blijft concentreren op de 'harde' biologische wetenschap, zoals bijvoorbeeld de pathofysiologie en de genetica. Wanneer hierbij de andere mogelijke factoren worden veronachtzaamd dan kan het zijn dat we de cirkels van *voldoende* oorzaken voor bepaalde ziektebeelden niet rond krijgen.

Ik kan mij voorstellen dat u nu in totale verwarring bent geraakt. Ik schets u vele oorzaken voor zeer veel verschillende, elkaar overlappende ziektebeelden. Hoe komen we hiermee verder?

Patroon herkennen

De reumatologie heeft zich gespecialiseerd in het classificeren van verschillende ziektebeelden. We hebben criteria voor meer dan 20 ziektebeelden. De meest bekende classificatiecriteria zijn die voor reumatoïde artritis (RA) en voor systemische lupus erythematosus (SLE). RA werd samen met artrose aan het eind van de 19^e eeuw, naast de acute aandoeningen, jicht en acuut reuma als ziekte-entiteit herkend.

RA krijgt op dit moment de meeste aandacht binnen de westerse reumatologie.

Ziektegeschiedenis 3

Op een foto van de schilder Renoir op 71 jarige leeftijd kan iedereen de diagnose RA meteen stellen. De ernstig vervormde handen met naar ulnair en palmair afgegleeden vingers, de bajonetstand van de polsen, de armen die stijf tegen het lichaam aanliggen wijzend op sterke beperkingen in de schoudergewrichten; alles past bij een ernstig destructieve RA. De ziektegeschiedenis vermeldt vanaf 1897 in zijn 56^e jaar een snel in ernst toenemende poly-artritis waarvan de schade snel zichtbaar wordt en waardoor hij 13 jaar na het ontstaan van zijn ziekte in een rolstoel terecht komt. Het is niet zo moeilijk om dit ziektebeeld te herkennen wanneer het ziektebeeld al jaren bestaat en heeft geleid tot de zeer typische symmetrische vervormingen aan de handen. Het wordt al een stuk moeilijker als de ziekte nog niet zo lang bestaat en er geen typische uiterlijke vervormingen zijn.

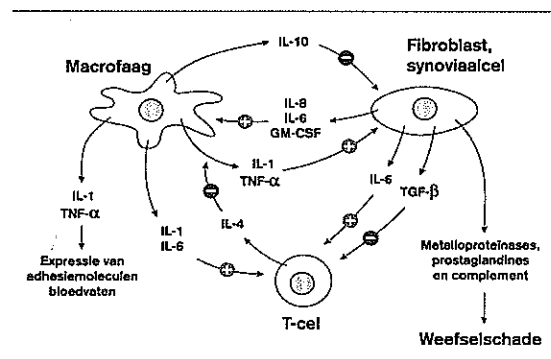
Om dit probleem te ondervangen werden de American College of Rheumatology (ACR) criteria voor de classificatie van RA opgesteld (9). Deze criteria waren niet bedoeld voor het stellen van de diagnose maar om het onderzoek naar dit ziektebeeld te vergemakkelijken door er voor te zorgen dat iedereen het ongeveer over dezelfde soort patiënten had. Deze afgrenzing en definiëring van RA heeft het mogelijk gemaakt om

onderzoek te doen naar de risicofactoren voor het ontstaan van de ziekte en naar de factoren die de ernst van de ziekte op de langere termijn bepalen.

Ten aanzien van het ontstaan van het ziektebeeld RA zijn er enkele risicofactoren gevonden: genetische factoren, vrouwelijke sexe, hormonale factoren (zoals ooit pilgebruik) en zwangerschap (beschermt tegen RA), roken en mogelijk dieetfactoren en bloedtransfusies in het verleden (10). Al deze factoren dragen slechts voor een zeer klein deel bij aan de totale oorzaak van RA en zijn samen lang niet voldoende om het ontstaan van de ziekte te verklaren. Een slechte uitkomst van de ziekte, gedefinieerd als veel gewrichtsschade, wordt voor een deel bepaald door de aanwezigheid van reumafactor (RF) in het bloed, genetische factoren en de ernst van de ziekteactiviteit bij aanvang van de ziekte (11). Ook hier geldt dat we de cirkels die de oorzaak van een ernstig ziekteverloop beschrijven nog lang niet rond hebben.

Het gebrek aan een goed inzicht in de oorzaken voor het ontstaan van RA betekent niet dat we niets weten over de ontstekingsmechanismen, welke een rol spelen bij de artritis, en over de factoren welke de gewrichtsschade veroorzaken. Over de *pathogenese* van het (auto)-immuunproces is de afgelopen tientallen jaren zeer veel bekend geworden. We weten welke afweercellen van belang zijn en welke signalen een rol spelen bij het in stand houden dan wel stoppen van de ontstekingen. Een vereenvoudigd schema van de afweercellen (T-cellen) en hun boodschappereiwitten (cytokinen) in de ontsteking bij RA staat weergegeven in figuur 5.

De kennis van de immunologische processen bij RA gaf de onderzoekers de mogelijkheid om medicijnen te ontwikkelen die specifiek tegen één van de ontstekingscomponenten of ontstekingsmediatoren zijn



Figuur 5. Vereenvoudigd schema van de afweercellen en hun boodschappereiwitten (cytokinen) in de ontsteking bij RA (naar figuur uit hoofdstuk: Firestein GS. Rheumatoid arthritis: Rheumatoid synovium and pannus. In: Rheumatology 2nd edition. Eds Klipple JH, Dieppe PA, 1998).

gericht (12). In een aantal gevallen leverde dit teleurstellende resultaten op, zoals therapie gericht tegen bepaalde T-cellen, bijvoorbeeld de anti-CD4 anti-stoffen. De antistoffen gericht tegen het cytokine TNF α bleken echter een groot succes en deze therapie is recent toegestaan als therapie voor RA en jeugdreuma. Deze anti-TNF α therapie geeft een sterke vermindering van de gewrichtsontstekingen en stopt de progressie van de gewrichtsschade (13, 14). Het helpt echter niet bij alle RA patiënten en geneest de ziekte helaas niet. Verder blijkt anti-TNF α therapie ook in min of meerdere mate in andere auto-immuunziekten werkzaam. Dit betekent dat deze therapie niet RA specifiek is. De behandeling is niet oorzakelijk, maar proces gericht. De patiënten die we behandelen, hebben hun ziekte al een langere tijd en het doel van onze huidige behandeling is om het chronische ontstekingsproces zo goed mogelijk stop te zetten.

Om het ontstaansmechanisme, de *etiopathogenese*, beter te kunnen begrijpen en daarmee ook een meer oorzakelijk gerichte therapie te kunnen ontwikkelen, zullen we de RA eerder in zijn ontstaan moeten onderzoeken. We weten dat bij zeer recent ontdekte RA in het gewrichtskapsel al vele ontstekingscellen aanwezig zijn, zelfs in die gewrichten die uiterlijk nog geen ontstekingsverschijnselen vertonen. Het is dus van groot belang om RA zo snel mogelijk te herkennen.

Vroege herkenning van reumatoïde artritis

Hoewel de *classificatie* criteria voor RA geen *diagnostische* criteria zijn, worden ze vaak wel zo gebruikt. Wanneer we de criteria in tabel 1 nader bestuderen, dan zien we dat criteria 1-4 tenminste 6 weken aanwezig moeten zijn en dat de criteria reumanoduli en radiologische afwijkingen meestal gezien worden bij een al wat langer bestaande ziekte. Dit betekent dat toepassing van de classificatie criteria voor het vroeg stellen van een diagnose RA niet geschikt zijn. Zij vereisen tijd die je niet voorbij wil laten gaan.

Tabel 1. De gereviseerde 1987 criteria voor de classificatie van RA. Indien 4 van de 7 criteria aanwezig zijn spreekt men van RA. Criteria 1 t/m 4 moeten ten minste 6 weken aanwezig zijn.

1. Ochtendstijfheid ≥ 1 uur in of rond gewrichten
2. Artritis (weke delen zwelling) simultaan aanwezig in 3 of meer "gewrichtsgebieden" (links of rechts PIPs, MCPs, pols, elleboog, knie, enkel, MTPs)
3. Artritis (zwelling) van tenminste een handgewricht: pols, MCP of PIP
4. Symmetrische artritis
5. Subcutane reumanoduli
6. Reumafactor aantoonbaar
7. Radiologische veranderingen

Een snelle diagnose is van belang voor zowel de patiënt als de dokter. Wanneer er sprake is van een chronische, potentieel destructieve artritis kan de patiënt hiermee rekening houden in verband met zijn/haar sociaal-

maatschappelijke situatie. De zeer onaangename periode van onzekerheid wordt zoveel mogelijk bekort en er kan zo snel mogelijk met gerichte therapie worden gestart. Een snelle start van adequate antireumatische therapie heeft niet alleen een bewezen effect op het onderdrukken van de ontstekingsreacties, maar kan ook de schade effectief afremmen (15). Het maximaal onderdrukken van de ontstekingsreactie in de gewrichten is nadrukkelijk een belangrijk doel in de behandeling van RA omdat deze ontstekingsactiviteit in grote mate bijdraagt aan de beperkingen in het dagelijks functioneren van de reumapatiënt (16).

Verder is snelle herkenning van RA van belang voor het ontrafelen van de *etiopathogenese* en het herkennen van mogelijk bijdragende oorzaken die tezamen een *voldoende* oorzaak vormen voor het ontstaan van RA.

We komen nu weer terug bij het probleem van de diagnose. Diagnose is *de bepaling van een ziekte naar haar kentekenen*. Dit begrip helpt ons bij RA echter niet verder want dan eindigen we weer bij de kentekenen van een wat langer bestaand ziektebeeld. Wat we eigenlijk willen, is bij aanvang van de klachten het patroon herkennen dat uiteindelijk zal leiden tot het typische ziektebeeld RA. Om dat te kunnen doen, moeten we eerst bepalen wat er zo typisch is voor RA.

Het kenmerkende aan RA is dat er sprake is van een chronische gewrichtsontsteking en dat er schade ontstaat aan de gewrichten (erosies), in het bijzonder de hand- en voetgewrichten. Kunnen we nu deze chronische en tot gewrichtsschade leidende ziekte herkennen op het moment dat de patiënt zich voor het eerst bij ons meldt? Deze vraag hebben we geprobeerd te beantwoorden door de klachten en verschijnselen te bestuderen van alle patiënten die zich voor het eerst met een recent ontstane artritis hadden gemeld op de 'early arthritis' polikliniek in Leiden.

De patiënten die na twee jaar nog steeds een artritis hadden en bij wie schade aan een of meerdere gewrichten was ontstaan, bleken bij hun eerste bezoek al een aantal kenmerken gemeen te hebben. Het patroon wat bij deze patiënten bij het eerste bezoek herkend kon worden,

bestond uit een combinatie van al enige tijd bestaande ziekte duur, ochtendstijfheid, artritis van ≥ 3 gewrichten, bilaterale tangentiële drukpijn van de voorvoeten, positieve IgM-reumafactor, positieve anti-CCP (antistof tegen een cyclisch citrulline eiwit) en erosieve afwijkingen bij binnenkomst. Hoe meer van deze kenmerken aanwezig zijn, hoe groter de kans op het bestaan van een chronische, erosieve artritis (17).

Op dit moment wordt uitgezocht hoe goed deze combinatie van kenmerken RA voorspelt in andere patiëntenpopulaties met recente artritis. De verwachting is dat ze iets minder goed zullen voorspellen omdat elke groep patiënten verschillend is geselecteerd. Het patroon van vroege RA dat in de Leidse 'early arthritis' patiëntengroep werd herkend is alleen bruikbaar in een situatie waarin men te maken krijgt met een patiënt met reeds een duidelijke gewrichtsontsteking. Dit was namelijk het selectie criterium voor de 'early arthritis' polikliniek.

Ondanks het feit dat in Leiden de 'early arthritis' polikliniek opgezet was om de patiënten zo snel mogelijk te kunnen zien na ontstaan van de klachten, bleek het eerste contact met de patiënten al rijkelijk laat. Van alle patiënten bij wie na een jaar de diagnose RA gesteld werd, had 25% al röntgenafwijkingen (erosies) bij het eerste bezoek. We zullen dus nog eerder, vóór het ontstaan van de schade, de patiënten met een toekomstige RA moeten herkennen. Dit betekent dat we voor eerdere herkenning bij de huisarts moeten zijn omdat de patiënt zich hier voor het eerst met zijn of haar gewrichtsklachten zal melden.

Onderzoek

Het is een enorme uitdaging om binnen de grote groep patiënten die zich bij de huisarts met een gewrichtsklacht meldt die kleine groep patiënten te herkennen die later een chronisch erosieve gewrichtsziekte ontwikkelt. De afdeling reumatologie zal samen met de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam (EMCR) deze uitdaging aannemen. Prof.dr. B. Koes, prof.dr. S.Thomas en dr.S.Bierma hebben samen met een groep enthousiaste huisartsen hun medewerking toegezegd. Dit onderzoek zal groepen

patiënten met recent ontstane gewrichtsklachten opleveren die van elkaar verschillen ten aanzien van hun prognose voor het ontstaan van chronische destructieve artritis. Bestudering van verschillen in mogelijke risicofactoren (zowel genetische, omgevings- als biologische factoren) en immunologische fenomenen zullen hopelijk in de toekomst kunnen bijdragen aan een beter begrip van de ontstaansmechanismen van RA.

In het verdere onderzoek naar de etiopathogenese van RA zullen we ons moeten laten leiden door patronen die het klinisch observationeel onderzoek ons geleerd hebben. Een voorbeeld hiervan zijn de observaties over een mogelijke rol van hormonale factoren in het ontstaan en het verloop van RA. Tijdens zwangerschap komen de gewrichtsontstekingen bij RA vaak grotendeels tot rust en kan de medicatie zonder opvlammen van de ziekte gestopt worden. Na de zwangerschap vlamt de zieke meestal weer op. De vrucht is voor een deel "vreemd" voor de vrouw. Om de vrucht 9 maanden te kunnen dragen zal zij haar immunologische afweermechanismen moeten verminderen. Dit kan het gunstige effect op de reuma verklaren. Dit gunstige effect treedt echter niet bij alle vrouwen met RA op en niet tijdens alle zwangerschappen van een vrouw. Bestudering van de immunologische fenomenen in RA patiëntes met en zonder een gunstige reactie ten tijde van zwangerschap kan ons meer leren over welke immunologische en hormonale factoren een rol spelen bij het ontstaan en het in stand houden van RA (18). Het Generation R-project met 10.000 zwangere vrouwen biedt de mogelijkheid om dergelijk onderzoek in Rotterdam op te zetten. Ik hoop dan ook van harte dat het door de afdeling reumatologie voorgestelde onderzoeksplan binnen het Generation-R project uitgevoerd kan worden. De arts-onderzoeker Yael de Man staat hiervoor al in de startblokken.

Het EMCR heeft een sterke afdeling Klinische Immunologie. Met prof.dr. R Benner, dr. J. Laman, dr. H. Hooikaas, en dr M.Versnel zijn reeds nieuwe plannen gemaakt en hopelijk kunnen deze in de toekomst in een wat grotere fysieke nabijheid van de afdelingen immunologie en reumatologie worden uitgevoerd. Dit zou tegelijk een mooie oplossing zijn voor de wat stiefmoederlijke behuizing van de afdeling reumatologie op

dit moment. De klinische immunologen dr. Martin van Hagen, dr. Joop van de Merwe en dr. Paul van Daele zijn binnen het EMCR mijn kompanen geworden. Niet alleen is er een goede samenwerking binnen de kliniek, ook binnen het onderzoek liggen er voor de toekomst grote mogelijkheden. Voor het herkennen van nieuwe, mogelijk *etiopathogenetische*, patronen in ziektebeelden moet je bereid zijn met 'verschillende ogen' naar het ziektebeeld te kijken. In de tekening van Escher (figuur 6) ziet u paarden, maar als u nog eens 'op een andere



Figuur 6. Metamorphose III: M.C. Escher

manier' kijkt dan ziet u vissen en vogels. Uit de levendige discussies met de klinische immunologen is mij duidelijk geworden dat we allen met een verschillende blik tegen bepaalde problemen aankijken. Door onze verschillende achtergronden, reumatologie, endocrinologie en infectieziekten, zal dit zeker creatieve ideeën voor de toekomst opleveren.

In de geest van prof.dr. H. Valkenburg zal ik graag het populatie-epidemiologisch onderzoek naar gewrichtsaandoeningen oppakken. Niet voor niets is mijn eigen promotieonderzoek naar het effect van pilgebruik op het ontstaan van RA begonnen bij zijn leerling, de epidemioloog prof.dr. J. Vandenbroucke. Direct bij mijn binnenkomst kreeg ik van prof. dr. H. Pols en prof. dr. A. Hofman de mogelijkheid om de arts-onder-

zoeker Mark Vergeer mede te begeleiden in zijn onderzoek naar de determinanten van progressie van poly-articulair artrose in het ERGO onderzoek. Een nieuwe onderzoeker in het ERGO onderzoek naar determinanten van heupartrose wordt binnenkort aangesteld via een project verkregen door het Instituut Huisartsgeneeskunde. Ik verheug me op de samenwerking met de afdelingen Epidemiologie en Huisartsgeneeskunde die me bij het artroseonderzoek betrokken hebben.

Patiëntenzorg

Onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg behoren een geïntegreerd geheel te vormen binnen de academische geneeskunde. Met deze visie richtte prof.dr. A. Querido in 1965 de Medische Faculteit in Rotterdam op. In de voorbereiding van mijn oratie heb ik met veel plezier de autobiografie 'De binnenkant van de geneeskunde' van Querido gelezen (19). In zijn 'terugblik' sluit hij zich aan bij de visie van een van zijn leermeesters prof. dr. W.A. Kuenen; "De problemen van de patiënt zijn het hart, de 'binnenkant' van de geneeskunde". Dit betekent dat het patiëntenprobleem het uitgangspunt van onderzoek en onderwijs is in de geneeskunde, of zoals hij eerder aangeeft: 'Er zijn geen ziektes, er zijn zieke mensen'.

Het probleem van de patiënt moet het uitgangspunt zijn van onze inspanningen en dit probleem moeten we, daar waar het binnen ons vermogen ligt, zo goed mogelijk oplossen. In de reumatologie zijn er in de laatste jaren vele effectieve (combinaties van) medicamenteuze therapieën bijgekomen. Dit maakt dat we niet meer machteloos zijn zoals onze collegae in het begin van de 20e eeuw. We kunnen echter de meeste reumatische ziekten nog niet genezen en ook om de gevolgen van de ziekte voor de patiënt zullen wij ons moeten bekommeren. De inzichten in de 'fysische therapieën' hebben zich in de afgelopen jaren eveneens ontwikkeld. Gecontroleerd onderzoek heeft aangetoond dat multidisciplinaire zorg aangeboden in een team of gecoördineerd door reumatoloog en reumaconsulent een significant gunstige invloed heeft op zowel ziekte-activiteit als functionaliteit van de RA patiënt (20). De tijd

van gedoseerde rust is voorbij en is nu vervangen door "gedoseerd bewegen". Intensieve oefentherapie bij RA patiënten leidt tot verbeterde mobiliteit, spierkracht en conditie zonder dat de gewrichten hiervan schade ondervinden (21). De implementatie van deze bevindingen in de dagelijkse praktijk van de patiëntenzorg is een van onze huidige uitdagingen. Regionalisatie en differentiatie van de zorg zal hierbij een belangrijke rol spelen. De kans dat in de komende jaren een sterk regionaal netwerk kan worden opgezet voor samenwerking tussen reumatologen, orthopaeden, revalidatie artsen, plastisch chirurgen, paramedici en andere bij de reumazorg betrokken hulpverleners acht ik zeer groot. Ik zal mij hiervoor volledig inzetten.

Onderwijs

Dames en heren studenten,

Ik hoop dat ik in mijn verhaal duidelijk heb kunnen maken dat de reumatologie een zeer boeiend vak is. Het is een zeer klinisch vak waarin anamnese en lichamelijk onderzoek nog een belangrijke rol spelen. Wie kunnen u beter leren wat artritis is dan de patiënten zelf. In het onderwijs zijn onze patiënten hierin vaak onze docenten (*patient partners*). Klinisch epidemiologische kennis is van belang voor het interpreteren van de verkregen gegevens uit anamnese, lichamelijk onderzoek, aanvullend laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek. Naast de benodigde kennis van de pathofysiologie van de interne organen en begrip van de biomechanische aspecten van ons lichaam, is de immunologie zeer belangrijk voor het begrijpen van de reumatologische ziektebeelden. De reumatologie biedt u het hele spectrum van de geneeskunde: van molecuul tot en met de maatschappelijke beperkingen die een patiënt in zijn dagelijks functioneren ondervindt. Ik zal mij ervoor inspannen om de reumatologie in het nieuwe curriculum een duidelijke plaats te geven, zodat u niet hoeft te verzuchten - zoals ik onlangs een assistent interne geneeskunde hoorde doen - "die patiënt heeft overal pijn en ik weet niet wat ik met dat probleem aan moet".

Dankwoord

Tot slot wil ik graag nog enige woorden van dank uitspreken.

Het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het EMCR dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

De medewerkers van cluster 4 van het Academisch Ziekenhuis hebben mij op een zeer prettige wijze in hun midden opgenomen, hetgeen ik zeer heb gewaardeerd.

Het Bestuur van de Vereniging het Nationaal Reumafonds dank ik voor haar niet aflatende inspanningen om in Rotterdam een leerstoel Reumatologie te vestigen.

In loop der jaren waren er vele mensen die mijn kijk op onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg belangrijk hebben beïnvloed.

Waarde van Amstel, Boekhout en Rosekrans; beste Wim, Martin en Peter: Martin, jij hebt me als eerste de liefde voor de interne geneeskunde bijgebracht. Ik ben later niemand meer tegengekomen die zo enthousiast het vak van dokter uitoefende dan jij. Wim, van jou heb ik de eerste beginselen van het patroon herkennen geleerd, deze kennis pas ik nog dagelijks toe. Peter, jij hebt je ooit eens laten ontvallen dat er een goede internist aan mij verloren is gegaan. Ik hoop dat ik duidelijk heb kunnen maken dat ik ook als goede reumatoloog mijn bijdrage aan de geneeskunde kan leveren. Aan mijn "Elizabeth tijd" denk ik nog vaak met veel plezier terug.

Hooggeleerde Dijkmans, beste Ben: Ik ken je vanaf mijn prille co-assistententijd tot aan de dag van vandaag als collega in de reumatologie. Terugkijkend zie ik je als een 'sparringpartner' die altijd een paar stappen verder was. In al je wijsheid heb je mijn perioden van eigenwijsheid geaccepteerd.

Hooggeleerde Cats, beste Nol: Het grootste deel van mijn vorming in de reumatologie heb aan jou te danken. Ook in die delen van mijn carrière waar je ogenschijnlijk niets mee te maken had, heb je waarschijnlijk nog een belangrijke rol gespeeld. Zeker is dat je me het klinisch epidemio-

logisch onderzoek hebt binnengeloodst. Verder ben je de grote stimulator geweest van het onderzoek naar de effectiviteit van niet medicamenteuze therapieën voor RA. Bovendien heb ik door jou de historische geneeskunde zeer leren waarderen.

Mijn scholing in de epidemiologie heb ik onbetwist van prof. Vandenbroucke. Beste Jan: Nog steeds gebruik ik al jouw wijze lessen in mijn begeleiding van mijn promovendi; zij zullen dit volmondig kunnen beamen.

Hooggeleerde Breedveld, beste Ferry: Als geen ander ben jij in staat geweest om een bloeiende afdeling reumatologie op te zetten. Ik heb dit vanaf het begin mogen meemaken. In deze afdeling heb jij mij altijd de ruimte gegeven om mijn eigen ideeën te volgen. Dat wetenschap naast harde werkelijkheid ook een 'social affair' is heb ik van jou geleerd.

Het onderzoek van de artsen en wetenschappers die ik in de afgelopen 10 jaar heb mogen begeleiden heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de kennis die ik vandaag in deze les heb willen overbrengen.

I was very honoured when prof. Alan Silman asked me, 12 years ago, to work with him in Manchester. That year in Manchester turned out to be a very important step in my career. I am very happy that the bond with Manchester has recently been tightened by the collaboration with prof. Deborah Symmons on the research in early arthritis and the EU-indicator project.

My friends of the International Steering Committee of the Bone and Joint Decade, of whom I would like to separately mention prof. Lars Lidgren and prof. Tony Woolf, have taught me that international cooperation between different groups is not only hard work, but also great fun.

Van je ouders krijg je niet alleen je genen mee, maar ook de normen en waarden die je voor een groot deel vormen.

Lieve ouders, ik ben blij dat jullie hier beiden vandaag aanwezig kunnen zijn. Jullie hebben mij gestimuleerd om in alle vrijheid voor de beste opleiding te kiezen, ook in een tijd dat dit nog niet zo gewoon was.

Lieve Leendert, je werd liever geen echtgenoot van een huisarts, maar voor de rest heb je me alle ruimte gegeven om de wegen die ik koos in te slaan. Naast jou ben ik altijd mijzelf kunnen blijven.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Benedek T. The gout of Desiderius Erasmus and Willibald Pirckheimer: Medical autobiography and its literary reflections. *Bull His Med* 1983;57;528-44.
2. Appelboom T, Rouffin C, Vanherweghem JL, Vanden Branden JP, Ehrlich G. Can a diagnosis be made in retrospect? The case of Desiderius Erasmus. *J Rheumatol* 1986;13:1181-4.
3. Verkaik JP. Gewrichten en tijdsgewrichten. Ontwikkelingen in de Nederlandse reumabestrijding 1905-1990. Amsterdam 1991. Amsterdamse Historische Reeks nr.20.
4. Maandrapportage arbeidsongeschiktheidsuitkeringen. Peildatum december 2000. Landelijk Instituut Sociale Verzekeringen.
5. Tak PP. Naar herstel van een ontworicht immuunsysteem. *Inaugurale rede*. Oratiereeks Universiteit van Amsterdam; Vossiuspers AUP, Amsterdam 2000.
6. Wulff HR. Principes van klinisch denken en handelen. Nederlandse bewerking van Querido A en Lubsen J. Bohn, Scheltema & Holkema. Utrecht 1980.
7. Mackie JL. Causes and conditions. In: Causation and conditionals. Ed. Sosa E. Oxford University Press 1975: 15-38.
8. The discipline of Medicine. Emerging concepts and their impact upon medical research and medical education. Proceedings of the symposium held in Amsterdam 1993. Coordinating Ed. Querido A, eds. van Es LA, Mandema E. KNAW Verhandelingen, Afd. Natuurkunde, Tweede Reeks, deel 93, Elseviers Science Publishers, Amsterdam 1994.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
10. Symmons D, Harrison B. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2000;39(8):835.
11. Drossaers-Bakker KW. Long term rheumatoid arthritis: description and prediction of the course and outcome. Proefschrift Universiteit Leiden 2001. *Te verschijnen*.
12. Breedveld FC. New tumor necrosis factor-alpha biologic therapies for rheumatoid arthritis. Review. *Eur Cytokine Netw*.1998;9: 133-8.

13. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *The New England J of Medicine*. 2000; 343(22): 1594-1602.
14. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *The New England J of Medicine* 2000;343(22):1586-93.
15. Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst- Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Early versus delayed treatment in recent onset rheumatoid arthritis patients: comparison of two cohorts with different treatment strategies during two years. *J Rheumatol: Te verschijnen*
16. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JMW. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiological damage over time. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1854-60.
17. Visser H, le Sessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early? A prediction model for persistent (erosive) disease. *Arthritis Rheum: Te verschijnen*
18. Hazes JMW. Fetomaternal HLA differences and the onset and course of rheumatoid arthritis. *Rev Rhum (Engl.ed)* 1998; 65: 611-3.
19. Querido A. De binnenkant van de geneeskunde. Een autobiografie opgetekend in samenwerking met Bax J. een Overdijk R. Meulenhoff, Amsterdam 1990.
20. Vliet Vlieland TPM, Breedveld FC, Hazes JMW. The two-year follow-up of a randomized comparison of in-patient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 82-85.
21. Hazes JMW, Ende van den CHM. How vigorously should we exercise our rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 861-862.