

tion with frequent hyperglycaemia, which in its turn adversely affects gastric emptying. Treatment should be aimed at improvement of the gastric motility (for instance by propulsive agents), more accurate glucose regulation and nutritional counselling. If this fails to produce improvement, tube feeding via a permanent nasoduodenal tube or via a PEG catheter constitutes an acceptable alternative for oral nutrition.

LITERATUUR

- 1 Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-84.
- 2 Rothstein RD. Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990;85:782-5.
- 3 Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:675-80.
- 4 Boer SY de, Masclee AAM, Lam WF, Lemkes HHPJ, Schipper J, Fröhlich M, et al. Effect of hyperglycaemia on gallbladder motility in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37:75-81.
- 5 Locke 3rd GR. Epidemiology of gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:711-6.
- 6 Loo FD, Dodds WJ, Soergel KH, Arndorfer RC, Helm JF, Hogan WJ. Multiphased esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology* 1985;88:485-91.
- 7 Mearin F, Malagelada JR. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7: 717-23.
- 8 Jebbink HJA, Smout AJPM, Samson M, Bravenboer B, Akkermans LMA, Berge Henegouwen GP van. Motoriekstoornissen van maag en proximale dunne darm bij diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2065-6.

- 9 Samson M, Jebbink HJA, Smout AJPM, Akkermans LMA, Berge Henegouwen GP van. Afwijkingen in de motoriek van maag en dunne darm bij patiënten met van insuline afhankelijke diabetes. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2068-72.
- 10 Hayes PC, Patrick A, Roulston JE, Murchison JT, Allan P, Plevris JN, et al. Gallstones in diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:55-9.
- 11 Gröger G, Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:740-6.
- 12 Clouse RE, Lustman PJ. Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1989;84:868-72.
- 13 Groop LC, Luzi L, DeFronzo RA, Melander A. Hyperglycaemia and absorption of sulphonylurea drugs. *Lancet* 1989;2:129-30.
- 14 Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis* 1990;8:23-36.
- 15 Oster-Jorgensen E, Pedersen SA, Larsen ML. The influence of induced hyperglycaemia on gastric emptying rate in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:831-6.
- 16 Horowitz M, Fraser RJL. Gastroparesis: diagnosis and management. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;213:7-16.
- 17 Peeters TL. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993;105:1886-99.
- 18 Reardon TM, Schnell GA, Smith OJ, Schubert TT. Surgical therapy of diabetic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:204-7.
- 19 Erpecum KJ van, Berge Henegouwen GP van, Koningsberger JC, Mulder CJJ. Percutane endoscopische gastrostomie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1340-3.
- 20 Fontana RJ, Barnett JL. Severely refractory diabetic gastroparesis. What is the utility of jejunostomy tube placement [abstract]? *Gastroenterology* 1995;108:A599.

Aanvaard op 29 juli 1997

Commentaren

Combinatietherapie bij vroege reumatoïde artritis: het COBRA-onderzoek

M. BOERS, A.C. VERHOEVEN EN S.VAN DER LINDEN*

Recentelijk publiceerden wij de resultaten van het 'Combinatietherapie bij reumatoïde artritis'(COBRA)-onderzoek.¹ De bedoeling van dit commentaar is de resultaten voor de algemene lezer kort samen te vatten en een indruk te geven van het belang van die resultaten en van hun ontvangst in de internationale reumatologische gemeenschap.

Reumatoïde artritis (RA) is een systeemziekte die gekenmerkt wordt door chronische ontsteking en uiteindelijk destructie van gewrichten. De klassieke behandeling van RA, de 'therapeutische piramide', verloopt

trapsgewijs.² Hierbij start men met NSAID's. Daarnaast wordt 'basistherapie' ingesteld, die bestaat uit oefeningen, rust en andere leefregels. Als de ziekte actief blijft of wanneer gewrichtsschade op de röntgenfoto's zichtbaar wordt, probeert men achtereenvolgens verschillende 'tweedelijsantirheumatica', zoals antimalariamiddelen, goud, methotrexaat en corticosteroiden. Deze middelen zouden een krachtiger en vooral duurzamer anti-reumatisch effect hebben. Het bewijs hiervoor komt uit onderzoek waarin is aangetoond dat zulke middelen in onderzoeksperioden van 3-6 maanden leiden tot vermindering van ontstekingsactiviteit. Goed uitgevoerd prospectief onderzoek met een lange follow-up en evaluatie van gewrichtsschade is schaars, waardoor de effecten van tweedelijsantirheumatica op de uiteindelijke uitkomsten van RA onduidelijk zijn.

De visie op RA als een relatief benigne ziekte die slechts in zeldzame gevallen leidt tot ernstige invaliditeit, is veranderd. Onderzoek heeft aangetoond dat RA-patiënten die poliklinisch worden behandeld een lagere levensverwachting hebben dan de algemene bevolking en dat velen op een termijn van 10-20 jaar ernstig ge-

*Namens de groep Combinatietherapie bij Reumatoïde Artritis (COBRA), waarvan de overige leden aan het einde van het artikel worden genoemd.

Universiteit Maastricht, vakgroep Interne Geneeskunde/Reumatologie, Maastricht.
Prof.dr.M.Boers (thans: Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Klinische Epidemiologie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam) en prof.dr.S.van der Linden, reumatologen; drs.A.C.Verhoeven, arts.
Correspondentieadres: prof.dr.M.Boers.

handicapt raken.^{3,4} Vanaf eind jaren tachtig was er twijfel of antirheumatica het beloop van de ziekte op lange termijn wezenlijk konden beïnvloeden: behalve hun geringe intrinsieke werking speelde ook hun hoge toxiciteit hierbij een rol.⁵ Deze twijfel leidde ertoe dat de opstellers van de standaard 'Reumatoïde artritis' van het Nederlands Huisartsen Genootschap besloten dat de meeste patiënten met RA net zo goed door de huisarts konden worden behandeld.⁶ Inmiddels werd door reumatologen gepleit voor nieuwe, krachtigere middelen, voor het herwaarderen en vroeger toepassen van de bestaande middelen en voor het beproeven van combinaties van deze middelen.⁷ Vooral van vroege behandeling van RA met bestaande geneesmiddelen verwachtte men veel, omdat veel patiënten reeds in een vroeg stadium onomkeerbare gewrichtsschade oplopen. Van der Heijde et al. beschreven dat in een cohort Nederlandse RA-patiënten bij 70% binnen 3 jaar na aanvang van de ziekte gewrichtsschade zichtbaar was.⁸ Bovendien was de progressie van gewrichtsschade groter in het 1e dan in het 2e of 3e jaar.

Met COBRA is voor het eerst deze nieuwe aanpak wetenschappelijk onderzocht. Bij de keuze van de middelen in de combinatietherapie, prednisolon en methotrexaat, hebben wij ernaar gestreefd zo snel mogelijk de ontstekingsactiviteit te onderdrukken. Alle patiënten kregen in ieder geval de 'Europese standaardbehandeling' (sulfasalazine). In de combinatiegroep werden gedurende het eerste halfjaar van de behandeling prednisolon en methotrexaat gegeven naast sulfasalazine, die ook in de controlegroep werd gebruikt.

Onze keuze voor prednisolon was omstreden. Nadat met corticosteroiden als behandeling voor RA in de jaren vijftig een Nobelprijs was gewonnen, raakten deze middelen al snel in diskrediet door het grote aantal bijwerkingen bij langdurig gebruik, vaak in – naar huidige inzichten – hoge doseringen. Niettemin werden reeds in 1960 aanwijzingen gevonden dat corticosteroiden niet alleen symptomen konden verminderen, maar mogelijk ook de ontwikkeling van gewrichtsschade. Vanwege problemen met de onderzoeksopzet werden deze aanwijzingen echter niet serieus genomen. Daarna werd nauwelijks onderzoek met corticosteroiden verricht tot 1995. In dat jaar toonde Kirwan aan dat prednison die op indicatie van de reumatoloog in lage dosis aan de therapie werd toegevoegd het ontstaan van gewrichtsschade beter remde dan placebo.⁹ Ook dit onderzoek onderzocht veel kritiek.

Ons onderzoek werd ontworpen in 1990 en onderzocht reeds in de subsidiefase nogal wat weerstand. De hoofdvraag van het COBRA-onderzoek was of intensieve combinatietherapie bij patiënten met vroege RA de ziekteactiviteit volledig zou kunnen onderdrukken of tenminste in belangrijke mate zou kunnen verminderen. De tweede vraag was of het mogelijk was zo'n effect te behouden met sulfasalazine alleen. Daarnaast werd gekeken naar gewrichtsschade op röntgenfoto's en naar verwachte en onverwachte bijwerkingen. Tenslotte werd een complete kostenanalyse uitgevoerd: hierover is in abstractvorm gerapporteerd.¹⁰

HET COBRA-ONDERZOEK

Patiënten en methoden. COBRA was een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd geneesmiddelenonderzoek: 9 centra in Nederland en 1 in België deden mee. Alleen patiënten met een actieve RA (volgens strikte criteria) en een ziekte duur van ten hoogste 2 jaar kwamen in aanmerking.

De patiënten werden verdeeld in 2 groepen: beide groepen werden behandeld met sulfasalazine 500 mg/dag, in 4 weken opklimmend naar 2000 mg/dag. Eén groep werd bovendien behandeld met prednisolon en methotrexaat. Prednisolon: 1e week 60 mg/dag, 2e week 40 mg/dag, 3e week 25 mg/dag, 4e week 20 mg/dag, 5e week 15 mg/dag, 6e week 10 mg/dag, daarna 7,5 mg/dag. Methotrexaat: 7,5 mg/week in één gift. Alle medicatie werd als tablet of capsule gegeven. De andere groep kreeg placebo's naast sulfasalazine. Na 28 weken behandeling werd eerst de dosis prednisolon, daarna die van methotrexaat geleidelijk verminderd tot 0.

Het klinisch effect werd primair gemeten met 5 hoofdmaten: aantal pijnlijke gewrichten, algemene indruk van de onderzoeker, knijpkracht, lichamelijk functioneren (vragenlijst) en bloedbezinkingssnelheid. Deze maten werden bovendien gecombineerd tot een index ('pooled index'; 0 punten = geen verbetering, tot 1,6 punten = ziekteactiviteit is (bijna) weg) die de veranderingen samenvatte. Daarnaast werden ook allerlei andere maten benut, zoals het aantal gezwollen gewrichten, de algemene indruk van de patiënt, pijn en ochtendstijfheid. Tevens werd gekeken naar het ontstaan van nieuwe gewrichtsschade op röntgenfoto's van handen en voeten (44 gewrichten apart beoordeeld: 0 punten = geen schade; verwachte mediane totale schadescore na 1 jaar circa 18 punten). Tenslotte werd gekeken naar bijwerkingen, onder andere botontkalking. De follow-up duurde 56 weken (ziekteactiviteit en kosten) tot 80 weken (röntgenologische gewrichtsschade).

Om ontmaskering in de beginfase van het onderzoek te voorkomen, werden de primaire effectmetingen (circa elke 3 maanden) verricht door speciaal getrainde fysiotherapeuten, die verder geen contact hadden met de patiënt.

Resultaten. Aan het onderzoek deden 155 patiënten mee: 76 patiënten kregen combinatietherapie en 79 alleen sulfasalazine. Bij de start waren de 2 behandelgroepen vergelijkbaar: de ziekte was actief, een meerderheid had reeds (subtiële) gewrichtsschade en was reumafactorpositief. De mediane ziekte duur was 4 maanden.

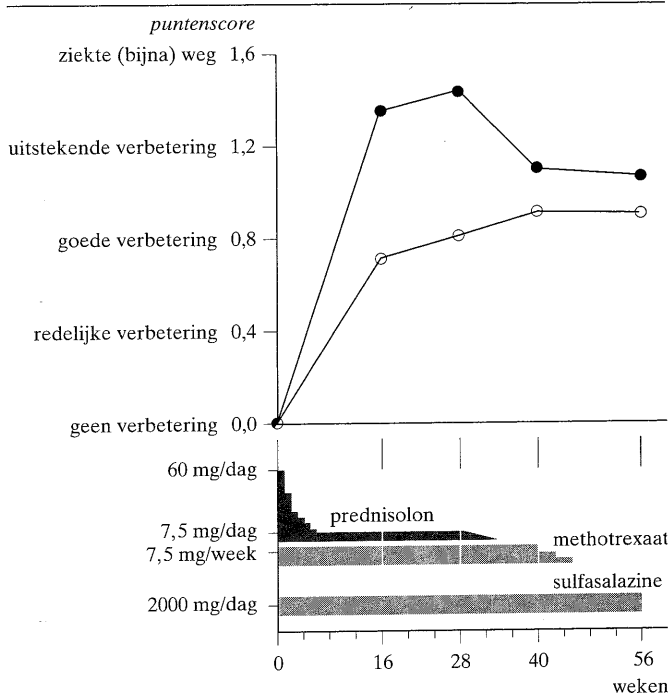
De patiënten in de combinatiegroep hadden binnen enkele weken een aanzienlijke verbetering op alle terreinen. Bij de meesten bleef die verbetering bestaan of werd die na 6 weken nog groter; vanaf dat moment (week 7) werd een vaste dosis prednisolon van 7,5 mg/dag gegeven. Ook de patiënten in de sulfasalazinegroep gingen goed vooruit, maar bij hen was de verbetering statistisch significant kleiner en deze kwam minder snel tot stand.

Afgemeten aan de pooled index na 28 weken therapie was de verbetering in de groep met combinatietherapie

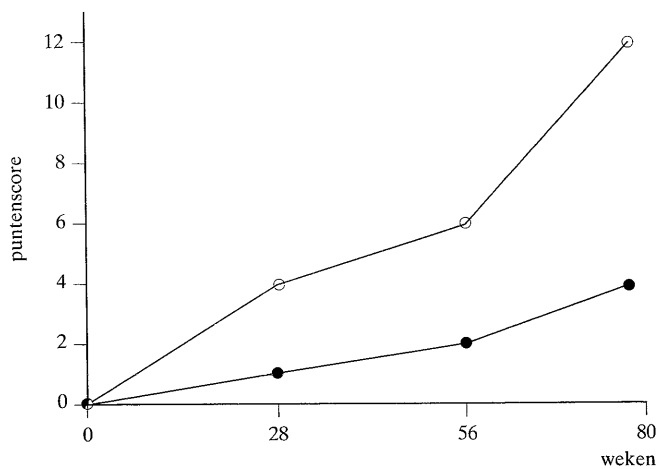
bijna 2 keer zo groot; gemiddeld: 1,4 tegenover 0,8 ($p < 0,0001$; figuur 1). Op dat moment hadden volgens vooraf bepaalde criteria 55 (72%) patiënten een verbetering in de combinatiegroep tegenover 39 (49%) in de sulfasalazinegroep ($p = 0,006$). Het verschil in ziekteactiviteit tussen beide behandelgroepen werd minder duidelijk – en was niet meer statistisch significant – nadat de toediening van prednisolon werd beëindigd; het beëindigen van de methotrexaattoediening leidde niet tot verdere veranderingen in ziekteactiviteit (zie figuur 1).

Remissies waren meestal niet blijvend en de groepsverschillen niet significant: tijdens de eerste 28 weken hadden in de combinatiegroep 21 (28%) patiënten een periode van (bijna) complete remissie tegenover 13 (16%) in de sulfasalazinegroep. Na een jaar waren de getallen 24 (32%) en 19 (24%).

Vergeleken met de combinatiegroep nam de gewrichtsschade op röntgenfoto's in de sulfasalazinegroep ongeveer 3 keer zo snel toe (figuur 2). Na 28 weken was de score in de combinatiegroep mediaan met 1 punt, in de sulfasalazinegroep met 4 punten ($p < 0,0001$) toegenomen. Ook na 56 en 80 weken was het verschil significant ($p \leq 0,01$). In de combinatiegroep stopten minder patiënten met de behandeling dan in de sulfasalazinegroep: 6 (8%) tegenover 23 (29%) ($p = 0,0008$). Bovendien was het tijdstip van stoppen bij combinatie-therapie later. Dit verschil kwam zowel door minder bij-



FIGUUR 1. Klinische resultaten van behandeling met combinatie-therapie (sulfasalazine en gedurende de eerste 28 weken ook prednisolon en methotrexaat) (●-●) of sulfasalazine alleen (○-○), uitgedrukt in een samengestelde score van knijpkracht, lichamelijke functioneren en bloedbezinkingssnelheid. Verbetering in ziekteactiviteit betekent toename van de score. Het behandelingsschema is onderin in de vorm van horizontale balken weergegeven.



FIGUUR 2. Mediane toename van de gewrichtsschade op de röntgenfoto bij behandeling met combinatie-therapie (sulfasalazine en gedurende de eerste 28 weken ook prednisolon en methotrexaat) (●-●) of sulfasalazine alleen (○-○).

werkingen als door meer effect van de therapie. Bij beide groepen trad enig botverlies op, tot ruim 1% in de lendenwervels en circa 2% in de femurhals. Het verlies was vooral in de wervels initieel iets groter; dit verschil was echter niet statistisch significant groter in de combinatiegroep.

Gemiddeld bedroegen in het onderzoeksjaar de totale kosten binnen de gezondheidszorg of voor rekening van de patiënt per persoon ongeveer f 12.000,- in de combinatiegroep, tegenover ongeveer f 14.000,- in de sulfasalazinegroep. Deze verschillen waren niet statistisch significant. De kosten van opnamen in het ziekenhuis, van poliklinische en overige behandelingen en die van buiten de gezondheidszorg (zoals hulp thuis) droegen elk voor ongeveer eenderde bij aan het totaal. De kosten waren in het eerste halfjaar ongeveer 2 keer zo hoog als in het tweede.

Het onderzoek toonde ook aan dat het hebben van RA al vroeg leidde tot toenemende arbeidsongeschiktheid. In preliminaire analyses bleken er via verschillende invalshoeken aanwijzingen te zijn dat combinatie-therapie beter dan behandeling met sulfasalazine arbeidsongeschiktheid kon voorkómen.

In de combinatiegroep (in vergelijking met de sulfasalazinegroep) was het gemiddeld aantal ziekte-uren lager, nam het percentage patiënten met een baan van tenminste 0,5 fulltime-eenheid minder snel af en nam het aantal patiënten met een betaalde baan die ook daadwerkelijk werkten, toe, terwijl dit aantal in de sulfasalazinegroep juist afnam.

BESCHOUWING

Wat betekent het COBRA-onderzoek voor de behandeling van patiënten met RA?

Herwaardering van corticosteroiden. Allereerst draagt COBRA bij tot een herwaardering van de rol van corticosteroiden. Deze herwaardering gaat niet zonder slag

of stoot. De oudere generatie reumatologen heeft de opkomst en ondergang van corticosteroiden zelf meegeemaakt: de aanvankelijke euforie (bekroond met een Nobelprijs) en de bittere teleurstelling daarna, toen de langetermijnbijwerkingen aan het licht kwamen. Een nieuwe generatie reumatologen (onder wie de auteurs) werd opgevoed met het dogma dat het geven van corticosteroiden bij RA een kunstfout was. Desondanks blijkt uit praktijkonderzoek en uit trialgegevens steeds opnieuw dat een aanzienlijk aantal patiënten het middel toch in lage dosering krijgt. Misschien dat dit verschil tussen dogma en praktijk de heftige en vaak emotionele reacties verklaart bij de internationale presentatie van de COBRA-gegevens. Ons werd onder andere onethisch gedrag verweten, omdat wij de gegevens van een onderzoek met zo'n korte follow-up (let wel: tot 1,5 jaar) wilden publiceren. In het peer-reviewproces kregen wij opmerkingen als: 'Het grote verschil in uitvallers (ten gunste van combinatietherapie) is niet logisch en zal daarom wel op toeval berusten' (dit bij $p < 0,001$).

Wij zelf menen dat corticosteroiden een eerlijke beoordeling verdienen. In ons doseringsschema was er een krachtige antireumatische werking, die zich ook uitte in remming van gewrichtsschade; deze remming hield lang aan (tot 1 jaar na het beëindigen van de toediening van steroïden). Het schema was in trialsetting veilig, hoewel natuurlijk meer en langere ervaring nodig is voor een juiste plaatsbepaling. COBRA realiseerde als het ware het effect van hooggedoseerd prednisolon voor de prijs van laaggedoseerd prednisolon, al bleken de extra klinische effecten (zoals pijn en zwelling) wel prednisolonafhankelijk. Al met al steken onze resultaten gunstig af bij de resultaten van allerlei andere antirheumatische.

De 'omgekeerde piramide'. Het tweede belangrijke punt is dat het idee van vroeg en krachtig behandelen van RA ('omkeren van de therapeutische piramide') voor het eerst in de trialsetting is getoetst. De gedachte is aantrekkelijk, omdat er in het begin weinig tot geen onomkeerbare gewrichtsschade is, de 'ontstekingsmassa' beperkt en de lichamelijke toestand van de patiënt meestal goed. Tot nog toe ontbrak het echter aan hard bewijs. Het adopteren van deze behandelstrategie heeft echter wel consequenties voor de zorg van de vroege RA-patiënt: vroege herkenning, verwijzing en opvang zijn nodig, zoals nu reeds wordt nagestreefd bij de zogeheten 'early-arthritis clinics'.

Remissie-inductie. Het derde punt betreft de waarde van agressieve antireumatische therapie. De vrees wordt vaak uitgesproken dat met een agressievere aanpak allerlei mild verloopende artritiden worden overbehandeld. Ons antwoord op deze vrees is dat met de huidige agressieve aanpak het misschien lukt juist de mildere gevallen blijvend in remissie te brengen. Bij deze gevallen is er bij een aanpak als COBRA een beperkte expositie aan toxische middelen. Daar staat tegenover dat bij de meeste RA-patiënten ook de COBRA-aanpak niet leidt tot remissie. Door de resultaten van COBRA en de verwachte komst van een nieuwe generatie middelen is de

hoop wel toegenomen op een doorbraak in de behandeling van RA. De tijd lijkt rijp voor een poging tot werkelijke remissie-inductie door middel van combinatietherapie. In zulke therapieën verdienen corticosteroiden onzes inziens een prominente plaats.

De groep Combinatietherapie bij Reumatoïde Artritis (COBRA) omvatte naast de auteurs de volgende onderzoekers: dr.H.M.Markusse, reumatoloog, Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam; dr.M.A.F.J.van de Laar, reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede/Twenteborg Ziekenhuis, Almelo; R.Westhovens, reumatoloog, Academisch Ziekenhuis Pellenberg, Leuven (B); dr.J.C.van Denderen, reumatoloog, Jan van Breemen Instituut, Amsterdam; mw.dr.D.M.C.B.van Zeven-van der Aa, reumatoloog, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag (thans: Academisch Ziekenhuis Leiden); prof.dr.B.A.C. Dijkmans, reumatoloog, Academisch Ziekenhuis Leiden; dr.A.J.Peeters, reumatoloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft; P.Jacobs, reumatoloog, Sint-Laurentius Ziekenhuis, Roermond; dr.H.R.van den Brink, reumatoloog, Medisch Centrum Alkmaar; dr.J.A.Schouten, biostatisticus, afdeling Methodologie en Statistiek, Universiteit Maastricht; mw.dr.D.M.F.M. van der Heijde, reumatoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht; mw.A.E.H.R.C.Boonen, reumatoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht.

De COBRA-trial was een project in het kader van Ontwikkelingsgeneeskunde (OG 92-045). Sulfasalazine werd kosteloos verstrekt door Pharmacia & Upjohn.

ABSTRACT

Combination therapy in rheumatoid arthritis. – The scheme 'Combination therapy in rheumatoid arthritis' (COBRA) in early rheumatoid arthritis (RA) involves administration of not only sulfasalazine but also prednisolone and methotrexate during the first six months. The trial showed that the COBRA scheme over a period of 1.5 years was superior to sulfasalazine alone: less disease activity in the major part of the year of treatment, less articular damage on radiographs, fewer side effects and equal or reduced costs. An 'aggressive' treatment in patients with early RA is indicated, with (re)assessment of the use of corticosteroids.

LITERATUUR

- 1 Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Laar MAFJ van de, Westhovens R, Denderen JC van, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
- 2 Harris jr ED. Management of rheumatoid arthritis (Ch 53). In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1993:912-23.
- 3 Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;i:1108-11.
- 4 Reumatoïde artritis. In: Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Dequeker J, et al, redacteuren. *Leerboek reumatologie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1992:109-19.
- 5 Pincus T. Rheumatoid arthritis: disappointing long-term outcomes despite successful short-term clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:1037-41.
- 6 Schuurman W, Alphen-Jager JM van, Bosch WJHM van den, Lagro HAHM, Willems D, Romeijnders ACM, et al. NHG-standaard reumatoïde artritis. Huisarts en Wetenschap 1994;37:248-59.
- 7 Wilske KR, Healey LA. Remodelling the pyramid – a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565-7.

⁸ Heijde DM van der, Riel PL van, Rijswijk MH van, Putte LB van de. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:284-92.

⁹ Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.

¹⁰ Bibo JC, Verhoeven AC, Boers M. COBRA combination therapy is cost-effective in early rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:S327.

Aanvaard op 6 november 1997

Capita selecta

Toekomstige ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek. I. Technologische mogelijkheden

H. GALJAARD

Wie het nieuws in de media oppervlakkig volgt, moet de indruk krijgen dat de ontwikkelingen in het genetisch onderzoek bijna niets anders dan narigheid veroorzaken: een foto van een reuzenmuis als gevolg van transgenese met het groeihormoon-gen van een rat; rumoer over de stier Herman; Britse verzekeraars die inzage willen in gegevens van erfelijkheidsonderzoek van aspirant-verzekerden; het gekloneerde schaap Dolly en een lichtgevende muis. Waar moet dat allemaal heen? Het geringere aantal lezers dat ook de wetenschapsrubrieken volgt, moet tot de conclusie komen dat er op uiteenlopende terreinen in biologie, geneeskunde, landbouw, farmacie, forensische geneeskunde en in de geschiedenis van levende organismen, inclusief de mens, belangrijke vooruitgang wordt geboekt, vooral dankzij nieuwe ontwikkelingen in DNA-technologie.

Wetenschappelijk onderzoekers die trachten de publicaties in de belangrijkste vaktijdschriften en de genetische databestanden bij te houden, beseffen dat wij nog maar aan het begin staan van belangrijke ontwikkelingen in de biologie en de geneeskunde. De 80.000-100.000 menselijke genen zullen de komende jaren in kaart worden gebracht,^{1,2} en hun functies zullen worden opgehelderd onder andere via vergelijkende onderzoeken met gegevens van lagere organismen en met behulp van genetisch gemodificeerde proefdieren. Expertise in de 'klassieke' embryologie, morfologie, biochemie en fysiologie zal daarbij onmisbaar zijn, terwijl daarnaast nieuwe onderzoeksmethoden zoals de chip-DNA-techniek (zie verder) en analyse van eiwitten en laagmoleculaire stoffen, een bijdrage zullen leveren.

Nu al worden belangrijke basale mechanismen onttrafeld, zoals het herstel van DNA-schade, de moleculaire mechanismen die een rol spelen bij celdeling en -differentiatie en celdood, en worden er vorderingen gemaakt op het terrein van de regulatie van genexpressie. Dit is weer van belang voor het inzicht in de embryonale ontwikkeling en verouderingsprocessen, maar ook in de

Zie ook het artikel op bl. 2438.

SAMENVATTING

– De aandacht in het erfelijkheidsonderzoek verschuift van het vaststellen van (zeldzame) monogene ziekten naar de identificatie van genetische risicofactoren voor belangrijke ziekten op volwassen leeftijd.

– Met het in kaart brengen van alle 80.000-100.000 erfelijke eigenschappen van de mens ontstaat ook meer inzicht in genpolymorfismen en -mutaties die samengaan met verschillende vormen van kanker, sommige hart- en vaatziekten, diabetes en neurodegeneratieve ziekten, waaronder Alzheimer-dementie.

– Naast nieuwe diagnostische mogelijkheden bieden de DNA-technieken nieuwe perspectieven voor de bestudering van de pathogenese van ziekten en het ontwerpen van nieuwe strategieën voor behandeling en preventie. Voorbeelden zijn familiale hypercholesterolemie, diabetes, borstkanker en colorectaal carcinoom.

ontregelingen die ten grondslag liggen aan aangeboren misvormingen, erfelijke ziekten, kanker en andere aandoeningen waarbij genetische factoren, veelal in interactie met omgevingsinvloeden, een rol spelen.

In de komende jaren zal in het erfelijkheidsonderzoek meer nadruk komen op de identificatie van genetische factoren die een rol spelen bij veel voorkomende multifactoriële aandoeningen. Nu al zijn er genmutaties of genetische polymorfismen beschreven die nauw gekoppeld zijn aan verschillende vormen van kanker, sommige hart- en vaatziekten, stollingsstoornissen, diabetes, auto-immuunziekten en verschillende neurodegeneratieve afwijkingen, waaronder Alzheimer-dementie. Steeds meer medische disciplines zullen worden geconfronteerd met nieuwe technische mogelijkheden om informatie te verkrijgen over gezondheidsrisico's, meestal op individueel niveau of binnen families, soms via screening van grotere bevolkingsgroepen.

Daarbij doen zich indringende vragen voor over de validiteit van nieuwe tests, de (on)mogelijkheden van behandeling, medicalisering, de kans op nadelige psychologische effecten bij ondoordachte informatie aan

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Klinische Genetica,
Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.
Prof.dr.H.Galjaard, klinisch geneticus.