



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Familial osteoarthritis : risk factors and determinants of outcome

Riyazi, N.

Citation

Riyazi, N. (2006, November 22). *Familial osteoarthritis : risk factors and determinants of outcome*. Buijten & Schipperheijn, Amsterdam. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5416>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5416>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

10

Nederlandse samenvatting

Introductie

Artrose, in de volksmond ook wel gewrichtsslijtage geheten, is de meest voorkomende reumatische ziekte. Het wordt gekenmerkt door aantasting van het gewrichtskraakbeen en het bot net onder dit kraakbeen. *Hoofdstuk 1* behandelt de algemene kenmerken van artrose. Artrose is een divers ziektebeeld, onderverdeeld in meerdere uitingsvormen, zoals gegeneraliseerde artrose of artrose van specifieke gewrichten, zoals de knie, heup of in de hand. Meestal is artrose een traag verlopend proces, uiteindelijk leidend tot pijnlijke gewrichten en verlies van functie.

Bij het ontstaan van artrose (de etiologie) spelen meerder factoren een rol (multicausaal model). Een aantal systemische factoren zoals leeftijd, geslacht en vrouwelijke hormonen bepalen samen met de erfelijke (genetische) aanleg voor artrose, de individuele predispositie voor het ontwikkelen van artrose in een bepaald gewricht onder invloed van schade door locale factoren zoals bijvoorbeeld overgewicht, fysiek zwaar werk en operatief verwijderd kraakbeen.

Er zijn eerder al een aantal genetische risicofactoren gevonden voor verschillende uitingsvormen (fenotypes) van artrose. Op welke wijze en in hoeverre de gevonden genetische varianten bijdragen aan de verschillende uitingsvormen van artrose is vooralsnog onduidelijk.

Uit studies blijkt dat sommige vormen van artrose, waaronder gegeneraliseerde artrose (artrose in meerdere gewrichtsgroepen), hand artrose en discus degeneratie in de wervelkolom, in belangrijke mate door familiale of wel erfelijke omstandigheden worden bepaald. Deze specifieke vormen van artrose zijn daarmee bij uitstek bruikbaar om genetische risicofactoren, en de interacties hiervan met niet-genetische risicofactoren, te bestuderen. Meer inzicht in de risicofactoren voor het ontstaan van artrose zal leiden tot meer kennis van het ziekteproces en daarmee mogelijk aangrijpingspunten opleveren voor nieuwe therapieën, die de voortgang van de ziekte kunnen beïnvloeden.

Studies naar het ontstaan van artrose in meerdere gewrichtsgroepen

In *Hoofdstuk II* wordt het zogenoemde GARP (Genetic ARthrosis and Progression) project beschreven; een studie opgezet om de genetische risicofactoren voor het ontstaan van artrose te bestuderen. In deze studie, uitgevoerd tussen juni 2000 en maart 2003, werden 191 patiënten geïnccludeerd, samen met hun broer of zus, met artrose in meerdere gewrichtsgroepen (familiaire artrose). Deze patiënten werden gerekruteerd via hun reumatologen, orthopeden en huisartsen. De onderzoeksgroep bestond voor 85% uit vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar en een gemiddelde body mass index van 26.5 kg/m².

De mate van artrose en klachten hierdoor (symptomatische artrose) werden in detail vastgelegd door een gespecialiseerde anamnese en vragenlijsten over klachten en functieverlies (zoals de Health Assessment Questionnaire, Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC), Australian Canadian Hand osteoarthritis index (AUSCAN), RAND-36); uitgebreid lichamelijk onderzoek; gestandaardiseerde röntgen opnamen van de wervelkolom, handen, knieën en heupen; en door het afnemen van bloed voor specifieke bepalingen zoals ontstekingsparameters (cytokines) en andere biomarkers.

Symptomatische artrose werd bij 72% van de patiënten in de handen gevonden, bij 80% in de cervicale of lumbale wervelkolom, bij 34% in de knieën en bij 24% in de heupen.

Uit onze studie bleek dat broers en zussen van patiënten met artrose in bepaalde gewrichten een grotere kans hadden om artrose te ontwikkelen in dezelfde gewrichten of combinatie van bepaalde gewrichten (familiaire aggregatie). Deze gewrichten waren de handen (Odds Ratio (OR)=4.4 (95% betrouwbaarheidsinterval (CI95) 2.0-9.5) evenals de heupen (OR=3.9, CI95 1.8-8.4) en wervelkolom (OR=2.2, CI95 1.0-5.1). Opvallend genoeg gold dit niet voor artrose van de knie (OR=1.0, CI95 0.5-2.0). Een verhoogde kans voor het ontwikkelen van artrose in hetzelfde gewrichten betrof de combinaties van hand en heup artrose (OR 3.4, CI95 1.1-10.4) evenals voor de combinatie van wervelkolom en heup artrose (OR 4.7, CI95 2.1-10.4).

Deze resultaten impliceren dat genetische factoren bijdragen aan de ontwikkeling van bepaalde artrose fenotypen, met name artrose van de heup gewrichten. Of dit fenotype een uiting is van generaliseerde artrose of een geïsoleerde vorm van artrose is niet duidelijk. Zo bleek één bepaald haplotype (gen variant) van het frizzled-related protein (FRZB) gen bij te dragen aan het risico van heup artrose in een Engelse studie en aan het risico op artrose in meerdere gewrichtsgroepen in de GARP studie. Het is mogelijk dat genetische diversiteit ten grondslag ligt aan de verschillende klinische eindpunten. Echter de huidige gehanteerde definities, om de verschillende artrose fenotypen aan te duiden, schieten te kort om een onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende fenotypes. Artrose kan immers in een progressief aantal gewrichtsgroepen optreden met het ouder worden.

In de *Hoofdstukken III and IV* worden de resultaten van twee studies naar risicofactoren voor de ontwikkeling van familiale artrose in meerdere gewrichtsgroepen op middelbare leeftijd behandeld.

Hoofdstuk III ondersteunt de aanname dat een deel van de genetische aanleg voor artrose voortkomt uit variaties in genen coderend voor ontstekingsbevorderende en ontstekingsremmende cytokines. Personen met een aangeboren hoge *ex vivo* productie van interleukine (IL)-1 β and IL-1 receptor antagonist (Ra) en lage IL-10 productie na lipopolysacharide (LPS) stimulatie hebben een verhoogd risico op familiale artrose in meerdere gewrichten met de volgende odds ratio's (OR): (IL)-1 β , OR 3.3 (CI95 1.4-7.9), IL-1(Ra), OR: 8.0 (CI95 3.7-17.4) en IL-10, OR: 3.1 (CI95 1.5-6.5). Een hoge *ex vivo* productie van TNF- α was niet geassocieerd met een verhoogd risico op artrose. Aangeboren variaties in de productie van IL-1 β , IL-1Ra and IL-10 lijken alle bij te dragen aan een verhoogde kans om familiale artrose te ontwikkelen. Deze bevindingen ondersteunen data uit *in vitro* studies en diermodellen waarbij IL-1 β wordt erkend als een centraal cytokine, betrokken bij het afbraakproces van kraakbeen. Deze bevindingen stimuleren ook het onderzoek naar behandelmodaliteiten die gebruik maken van structuur modifierende middelen, o.a. IL-1 remmers. Ook de rol van IL-10, functionele IL-10 polymorfismen, IL-1 β en IL-1 Ra bij dit proces dient verder onderzocht te worden. Het is onbekend of het multicausale etiologische model, dat essentieel geacht wordt bij het ontstaan van artrose, ook van toepassing is op familiale artrose. Bij de spaarzame studies die de rol van zowel systemische als lokale risicofactoren voor artrose naast genetische factoren hebben bestudeerd, werd het samen voorkomen van hand artrose of Herberdens noduli als een genetische risicofactor beschouwd. In *Hoofdstuk IV* beschrijven wij, in het kader van de GARP studie, waarbinnen meerdere genetische risicofactoren werden geïdentificeerd, de associatie tussen systemische en lokale risicofactoren bij patiënten met familiale artrose in meerdere gewrichtsgroepen. Als controle groep, werden 345 willekeurige personen (met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar (range 40-76), 64% vrouw) telefonisch gerekruteerd. De volgende associaties werden gevonden met familiare artrose. Patiënten met deze vorm van artrose waren vaker getrouwd, OR=2.1 (CI95 1.3-3.4) en rookte minder vaak: OR=0.65 (CI95 0.4-1.0). Bij vrouwen, was een vroege menopauze (<45 jaar) geassocieerd met artrose: OR=3.1 (CI95 1.6-6.3). Fysiek zwaar werk was geassocieerd met een verhoogd risico op familiare artrose bij mannen: OR=2.6 (CI95 1.3-5.3). Ook een hogere body mass index (BMI) (kg/m²) was geassocieerd met een toegenomen risico op familiare artrose: BMI 25-30, OR=1.8 (CI95 1.3-2.6) en BMI >30, OR=2.0 (CI95 1.3-3.2), vergeleken met een BMI <25. Het risico op familiare artrose nam af bij een toegenomen lichaamslengte: 160-170 cm: OR=0.51 (CI95 0.3-0.9), 170-180 cm: OR=0.47 (CI95 0.2-0.9) en >180 cm: OR=0.33 (0.1-0.8), allen vergeleken met diegenen kleiner dan 160 cm. Ook een meniscetomie in de voorgeschiedenis was sterk geassocieerd met knie artrose in het kader van familiale artrose in meerdere gewrichtsgroepen. Deze studie benadrukt de multicausale etiologie van artrose.

Etiologische studies voor artrose van de hand

Hoofdstukken V en VI geven de resultaten weer van twee onderzoeken naar de associaties tussen genetische risicofactoren en distale interphalangeale (DIP) artrose; in het bijzonder de HLA-DR allelen en IL-10 single nucleotide polymorfismen (SNPs). Deze determinanten werden bestudeerd

in opeenvolgende patiënten met en zonder radiologische DIP artrose met een leeftijd tussen 40 en 70 jaar die verwezen werden naar de Early Arthritis Clinic (EAC) in verband met verschillende vormen van vroege gewrichtsontsteking.

In *Hoofdstuk V* wordt beschreven dat HLA-DR2 meer frequent voorkomt bij patiënten met DIP artrose dan in patiënten zonder radiologische tekenen van artrose. We vonden ook een lagere frequentie van DIP artrose bij HLA-DR4 positieve patiënten. Deze resultaten impliceren een directe betrokkenheid van HLA-DR antigenen bij artrose. HLA-klasse II moleculen zijn betrokken bij de communicatie tussen T-cellen en antigen presenterende cellen. Alhoewel, artrose niet beschouwd wordt als een auto-immuunziekte, zijn er aanwijzingen dat T-cellen en HLA klasse II moleculen een rol spelen bij deze aandoening.

In *Hoofdstuk III* is beschreven dat mensen met een lage *ex vivo* productie van IL-10 na LPS stimulatie een verhoogd risico hebben op artrose in meerdere gewrichtsgroepen. Dit gegeven leidde tot een onderzoek naar het risico op DIP artrose bij verschillende varianten (polymorfismen) van het IL-10 gen. De resultaten van deze studie zijn beschreven in *Hoofdstuk VI*. In zowel het EAC als in het GARP cohort (voortgaande studie) werd geen verband gevonden tussen deze polymorfismen en DIP artrose of artrose in meerdere gewrichten. In studies van anderen werd wel een verband aangetoond tussen IL-10 polymorfismen en IL-10 productie. Dus Ondanks dat in het GARP onderzoek een verband wordt gevonden tussen artrose en aangeboren IL-10 productie, lijken de onderzochte IL-10 polymorfismen, hiervoor niet verantwoordelijk. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat niet alle mogelijke genetische varianten betrokken bij het IL-10 productie, door de onderzochte IL-10 polymorfismen bestuurd worden.

Studies naar de gevolgen van artrose

De laatste hoofdstukken behandelen de soms invaliderende gevolgen van artrose. Aan de hand van de International Classification of Functioning, Disability and Health model werd de invloed van ziektebeleving en geestelijk gezondheid bestudeerd op structurele lichamelijke veranderingen door artrose, en de door de patiënten gerapporteerde beperkingen in de onderste ledematen en in de handen als gevolg van artrose. Hiervoor werden gestandaardiseerde vragenlijsten gebruikt, de WOMAC voor de onderste ledematen en de AUSCAN vragenlijst voor de handen. Voor iedere patiënt werd een verwachte WOMAC of AUSCAN score berekend in een multivariaat model gebaseerd op de associatie tussen structurele lichamelijke veranderingen door artrose en de door de patiënten gerapporteerde beperkingen in de onderste ledematen en in de handen als gevolg van artrose. De invloed van andere contextuele factoren werden bestudeerd in twee gescheiden patiënten groepen: patiënten die meer beperkingen ervaren als gevolg van artrose dan verwacht en patiënten die minder beperkingen ervaren dan verwacht ten op zichte van het verwachte, op basis van de vastgelegde structurele veranderingen door artrose. In *Hoofdstuk VII* laten we zien dat ziekte beleving en psychisch welbevinden belangrijke contextuele factoren zijn bij de gerapporteerde lichamelijke beperking door artrose van de onderste ledematen. Andere factoren die

deze beleving beïnvloeden zijn degeneratie van de lumbale wervelkolom, lichamelijke inspanning en fysiotherapie. *Hoofdstuk VIII* laat zien dat ziekte beleving ook belangrijk is in hand artrose. Hiernaast bleken andere factoren zoals leeftijd, opleidingsniveau, schouderpijn en pijn in andere gewrichtsgroepen ook dit proces te beïnvloeden.

Samenvattend, is er een discrepantie tussen de mate van structurele verandering door artrose en de ervaren lichamelijke beperking hierdoor. Verschillende contextuele factoren beïnvloeden de mate van deze gerapporteerde lichamelijke beperkingen in de bovenste en onderste ledematen. Dit impliceert dat voor de handen en de onderste ledematen verschillende mechanismen ten grondslag liggen aan de factoren die mensen doen over of onder rapporteren. Revalidatie programma's die op behoud van functie zijn gericht zouden er baat bij hebben zich ook op het psychische welbevinden te richten.

Toekomst perspectieven

Dit proefschrift benadrukt de multicausale etiologie van artrose, met name daar waar een erfelijke achtergrond een rol speelt. In artrose patiënten van middelbare leeftijd met slijtage in meerdere gewrichtsgroepen blijken risicofactoren zoals hormonale status en lokale risicofactoren belangrijke co-factoren die de gevoeligheid voor dit fenotype bepalen.

Het gegeven dat systemische en omgevingsfactoren bijdragen aan het risico op erfelijke artrose zal leiden tot meer inzicht in het ontstaan van deze aandoening en biedt een mogelijkheid tot preventie binnen deze families. Loopbaanplanning, gewichtsverlies en het voorkomen van gewrichtsbeschadigingen kunnen het risico op het ontwikkelen van artrose verkleinen. Dit is van belang omdat deze patiëntengroep een snellere ziekte progressie kent, wat leidt tot sociale en economische schade ten gevolge van de artrose. Studies naar de effecten van dit soort interventies zijn gewenst.

Bij onze studies naar de risicofactoren voor familiäre artrose in meerdere gewrichtsgroepen hebben we een verhoogd risico op artrose aangetoond bij mensen met een hoge aangeboren *ex vivo* productie van IL-1 β en IL-1 Ra en een lage IL-10 productie na LPS stimulatie. Of de *ex vivo* productie ook te vertalen is naar cytokine spiegels in het perifere bloed en de gewrichten moet onderzocht worden. Dit kan de basis vormen voor klinische studies met IL-1 receptor antagonist zoals anakinra en andere biologische farmaca.

We vonden een associatie tussen HLA-DR antigenen en radiologische DIP artrose, een vorm van artrose met een sterke familiäre predispositie. Of dit ook binnen onze GARP onderzoekspopulatie geldt moet nog worden onderzocht. Er wordt nu een zogenaamde genome wide linkage scan uitgevoerd binnen deze onderzoekspopulatie om de bijdragende loci te kunnen identificeren. Verder bleek het FRZB locus bij te dragen aan artrose binnen de GARP populatie. Naast deze genetische markers hebben we aangetoond dat het voorkomen van kraakbeen afbraakproducten in de urine voorspellend is voor radiologische afwijkingen in de GARP populatie.

De resultaten vastgelegd in dit proefschrift zijn gebaseerd op een dwarsdoorsnede door een populatie met verschillende stadia van artrose. Vanuit het klinische perspectief zouden lange termijn

vervolgstudies veel waardevoller zijn. Binnen de GARP studie zullen mensen gedurende 2 jaar vervolgd worden. Dit geeft ons de kans om vast te leggen welke biomarkers met progressie zijn geassocieerd. De lange termijn follow-up zal ons relevante informatie geven over de progressie van artrose.

Gezien het feit dat artrose normaliter een trage progressie kent, zijn observaties over nog veel langere episodes gewenst. Tot op heden zijn er weinig studies gepubliceerd waarin progressie van artrose in meerdere gewrichtsgroepen is vervolgd over meerdere jaren, laat staan over meerdere decennia.

