

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38872> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Visser, Anna Willemina (Willemien)

Title: Risk factors and outcome measures in hand and knee osteoarthritis

Issue Date: 2016-04-14

CHAPTER 10

Nederlandse samenvatting

Artrose is de meest voorkomende musculoskeletale aandoening en een belangrijke oorzaak van pijn, stijfheid en functiebeperking van de gewrichten. Het is een multicausale aandoening waarbij alle gewrichtsweefsels worden aangedaan; behalve degeneratieve veranderingen van kraakbeen en subchondraal bot treedt ook inflammatie van het synoviale weefsel op. De pathogenese van artrose is grotendeels onbekend, wel zijn verschillende risicofactoren bekend die bijdragen aan de ontwikkeling van artrose. Zowel systemische als lokale biomechanische factoren lijken hierbij een rol te spelen. Bekende risicofactoren zijn bijvoorbeeld leeftijd, vrouwelijk geslacht en overgewicht.

Hoewel het klinisch effect van artrose groot is, zijn behandelmogelijkheden beperkt tot verlichting van symptomen. Het tekort aan behandelingen die aangrijpen op het ziekteproces zelf komt niet alleen door gebrek aan kennis over de pathogenese van artrose maar ook door de afwezigheid van goede studies naar de behandeling van artrose. Om betere behandelmogelijkheden te ontwikkelen is meer begrip nodig van de mechanismen die leiden tot artrose, en bovendien is meer kennis nodig van uitkomstmaten die toegepast kunnen worden in onderzoek naar artrose om de effecten van behandeling adequaat te kunnen meten.

Dit proefschrift bestaat derhalve uit twee delen. Het eerste deel beschrijft studies die gericht waren op het begrijpen van de mechanismen onderliggend aan de relatie tussen artrose en bekende risicofactoren zoals overgewicht. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op het identificeren van geschikte uitkomstmaten voor toepassing in onderzoek naar artrose.

Deel I. Mechanismen onderliggend aan de relatie tussen risicofactoren en artrose

Deel I van dit proefschrift richt zich op de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen artrose en bekende risicofactoren; hierbij wordt in het bijzonder ingegaan op de associatie tussen overgewicht en artrose. Omdat overgewicht een risicofactor is voor artrose in zowel gewichtsdragende als niet-gewichtsdragende gewrichten lijken in deze relatie zowel mechanische overbelasting als overgewicht-geassocieerde systemische factoren een rol te spelen. Voor dit deel van het proefschrift werd gebruik gemaakt van gegevens uit de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie. De NEO studie is een onderzoek in de algemene bevolking dat werd opgezet om de mechanismen van obesitas-gerelateerde aandoeningen zoals artrose te ontrafelen. De studiepopulatie bestaat uit 6,673 individuen uit de Leidse regio tussen de 45 en 65 jaar oud van wie een meerderheid overgewicht of vetzucht had. Alle deelnemers vulden uitgebreide vragenlijsten in en ondergingen een lichamelijk onderzoek, inclusief gewrichtsonderzoek van de handen en kniegewrichten. Bij 1,285 deelnemers werd daarnaast nog een 'magnetic resonance imaging' (MRI) scan van de knie verricht om structuurafwijkingen in het kniegewricht te onderzoeken.

Obesitas en artrose in gewichtsdragende en niet-gewichtsdragende gewrichten

In **hoofdstuk 2** hebben we de relatieve bijdrage van mechanische belasting en systemische processen in artrose in gewichtsdragende (knie) en niet-gewichtsdragende (hand) gewrichten onderzocht. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van gegevens uit de NEO studie en cross-sectionele analyses verricht. Als surrogaat voor mechanische belasting werden gewicht en vetvrije massa gebruikt, en voor systemische processen het metabool syndroom. Vetmassa was hierbij zowel een maat voor mechanische belasting als voor systemische processen door te corrigeren voor respectievelijk het metabool syndroom of voor gewicht. In knieartrose bleken de surrogaatmaten voor mechanische belasting de belangrijkste risicofactoren terwijl surrogaatmaten voor systemische processen de belangrijkste risicofactoren bleken in handartrose. Ook hebben we de relatie tussen risicofactoren en artrose in zowel de hand als knie bestudeerd. Hoewel de hypothese voorafgaand aan ons onderzoek was dat bij artrose in meer dan één gewricht systemische processen het belangrijkste zouden zijn, bleek de aanwezigheid van artrose in zowel de knie als hand juist geassocieerd te zijn met surrogaatmaten voor mechanische belasting, net als bij de aanwezigheid van artrose in alleen de knie. Dit suggereert dat het tegelijk voorkomen van artrose in de knie en hand twee verschillende typen artrose representeert in plaatst van veroorzaakt te worden door een gedeeld onderliggend systemisch mechanisme. De associatie tussen mechanische belasting en knieartrose lijkt de associatie tussen het metabool syndroom en handartrose te maskeren bij het gelijktijdig voorkomen van hand- en knieartrose.

De associatie tussen het metabool syndroom en handartrose kan worden verklaard door een effect van systemische inflammatie. Vetweefsel is een bron van pro- en anti-inflammatoire cytokines. Deze cytokines kunnen gerelateerd zijn aan het metabool syndroom en lijken ook effect te hebben op gewrichtsweefsels. In **hoofdstuk 3** werd de relatie tussen adipositas en artrose onderzocht door de associatie tussen vetweefsel en de abdominale verdeling hiervan met artrose in de niet-gewichtsdragende handen te analyseren. In verband met de antropomorfe verschillen tussen mannen en vrouwen werden deze apart van elkaar geanalyseerd. Vetpercentage, vetmassa en de middel-heup-ratio waren geassocieerd met handartrose in zowel mannen als vrouwen. Daarnaast was in mannen de hoeveelheid visceraal vetweefsel geassocieerd met handartrose, in tegenstelling tot de hoeveelheid subcutaan vetweefsel. Dit suggereert dat zowel de hoeveelheid vet als de verdeling hiervan van belang zijn in de pathogenese van handartrose. Vooral visceraal vet lijkt een rol te spelen, wat verklaard kan worden doordat de uitscheiding van cytokines die gewrichtsweefsels kunnen beïnvloeden met name lijkt te gebeuren door visceraal vet. Om het inzicht in de rol van overgewicht in het ontstaan van knieartrose te vergroten, onderzochten we in **hoofdstuk 4** de associatie van vetmassa en skeletspiermassa met knieartrose. Vetmassa, vetpercentage en spierskeletmassa waren positief geassocieerd met de aanwezigheid van knieartrose, terwijl spierskelet als percentage van het totale lichaamsgewicht negatief geassocieerd was met knieartrose. Vooral een hoge vetmassa gecombineerd met een lage spierskeletmassa bleek ongunstig. In obese individuen neemt de hoeveelheid spierskelet toe door de verhoogde belasting van het gewicht. Deze toename in spierskeletmassa is echter minder dan de totale gewichtstoename (voornamelijk vetmassa), resulterend in een verlaagd spierskeletpercentage in individuen met overgewicht. Dit verklaart de omgekeerde associaties met artrose tussen spierskelet als absolute massa en als percentage van het totale gewicht. De analyses werden ook in dit hoofdstuk apart in

mannen en vrouwen verricht, en hierbij bleek de spierskeletmassa het sterkst gerelateerd te zijn aan knieartrose in mannen terwijl vetmassa het belangrijkste bleek in knieartrose in vrouwen. Dit suggereert een vooral biomechanische etiologie van artrose in mannen terwijl artrose in vrouwen bovenal door systemische processen gedreven lijkt te worden. Echter een hoge spierskeletmassa relatief aan een lage vetmassa was in beide seksen gunstig, interventies die zich richten op verbetering van de spierskeletmassa in combinatie met gewichtsreductie kunnen daarom geschikt zijn als preventie en behandeling van knieartrose in zowel mannen als vrouwen.

Structurele afwijkingen en symptomatische artrose

Artrose kan op verschillende manieren gedefinieerd worden, zowel op basis van symptomen en afwijkingen bij lichamelijk onderzoek (klinische artrose) als op basis van structuurafwijkingen zichtbaar op MRI (structurele artrose). De in **hoofdstuk 4** beschreven associaties van vetmassa en spierskeletmassa met knieartrose werden zowel met klinische artrose als met structurele artrose gevonden. Wel viel een grote discrepantie op tussen deze twee definities van knieartrose; slechts een derde van de individuen met klinische of structurele artrose had beide. Hoewel artrose gekenmerkt wordt door degeneratieve veranderingen in het gewricht zijn niet al deze structurele afwijkingen specifiek voor artrose, want ook in individuen zonder artrose worden degeneratieve veranderingen in het gewricht gezien. Om de processen die tot symptomatische artrose leiden beter te begrijpen, hebben we in **hoofdstuk 5** onderzocht welke structurele afwijkingen op specifieke locaties in het kniegewricht het best kunnen onderscheiden tussen het wel en niet hebben van symptomatische artrose in dezelfde knie, rekening houdend met het tegelijk voorkomen van meer dan één structurele afwijking. Zowel in individuen met als zonder symptomatische knieartrose waren vaak structurele afwijkingen zichtbaar op MRI, zowel in het tibiofemorale als in het patellofemorale compartiment van het kniegewricht. Van al deze structurele afwijkingen bleek de aanwezigheid van een Bakerse cyste het best te onderscheiden tussen het wel of niet aanwezig zijn van symptomatische artrose in dezelfde knie. Verder bleken effusie en structurele afwijkingen als osteofyten en beenmerglaesies de aanwezigheid van symptomatische artrose ook goed te kunnen onderscheiden, met name structurele afwijkingen aan de mediale zijde van het tibiofemorale compartiment. Gezien eerder onderzoek gesuggereerd heeft dat Bakerse cysten veroorzaakt worden door ontsteking zal behandeling van knieartrose zich misschien moeten richten op preventie van ontwikkeling van Bakerse cysten door het behandelen van ontsteking.

Artrose en risicofactoren in relatie tot gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Artrose levert de op een na grootste bijdrage aan functionele beperking van alle musculoskeletale aandoeningen en heeft een negatieve invloed op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Een aantal van de bekende risicofactoren voor artrose zijn niet alleen geassocieerd met de ontwikkeling van artrose maar ook met een verminderde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. De aanwezigheid van artrose tegelijk met een van deze risicofactoren resulteert mogelijk in versterking van beide negatieve associaties met de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Om inzicht te krijgen in mogelijke aangrijppunten voor verbetering of preventie van vermindering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in patiënten met knieartrose hebben we in **hoofdstuk 6** het effect van knieartrose en van de te beïnvloeden of te voorkomen risicofactoren overgewicht,

lage vetvrije massa (als surrogaat voor spiermassa) en comorbiditeiten geëvalueerd. Daarnaast werd de interactie tussen knieartrose en deze risicofactoren in relatie tot de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven onderzocht. Zowel knieartrose als de risicofactoren overgewicht, lage vetvrije massa en comorbiditeiten waren geassocieerd met een klinisch relevante vermindering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Daarbij gaf gelijktijdige aanwezigheid van knieartrose en lage vetvrije massa in mannen een additionele vermindering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Dit suggereert dat toename van de vetvrije massa (verbetering van spiermassa) de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in patiënten met knieartrose kan verbeteren. Daarnaast kunnen interventies die zich richten op overgewicht en preventie of behandeling van comorbiditeiten ook van belang zijn om de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in patiënten met knieartrose te behouden of verbeteren.

Deel II. Identificatie van geschikte uitkomstmaten voor onderzoek naar handartrose

Hoewel de behoefte aan onderzoek naar behandelmogelijkheden die aangrijpen op het ziekteproces van artrose groot is, is het uitvoeren van studies van goede kwaliteit hiernaar moeilijk door de vele verschillende en soms matig geëvalueerde uitkomstmaten die beschikbaar zijn, met name in handartrose. Dit belemmert de adequate evaluatie van het ziekteproces en effecten van potentiële behandelingen. **Deel II** van dit proefschrift richt zich daarom op het identificeren van geschikte uitkomstmaten voor toepassing in onderzoek naar handartrose. In het kader van de 'Outcome Measures in Rheumatology' (OMERACT) handartrose werkgroep, die als doel heeft om een kernset van uitkomstmaten voor onderzoek naar handartrose te ontwikkelen, hebben we twee systematische reviews verricht. Deze systematische reviews evalueren de beschikbare instrumenten voor het meten van de domeinen pijn, fysieke functie, patient global assessment (algeheel welbevinden), en beeldvorming in handartrose om aanbevelingen te kunnen doen voor het gebruik van deze instrumenten in klinisch onderzoek.

Pijn, fysiek functioneren en patient global assessment in handartrose

In **hoofdstuk 7** hebben we het gebruik van instrumenten voor het meten van pijn, fysiek functioneren en patient global assessment in onderzoek naar handartrose geëvalueerd, alsmede de metrische eigenschappen van deze instrumenten. De metrische eigenschappen werden geëvalueerd volgens het OMERACT filter, namelijk discriminatie (betrouwbaarheid en gevoeligheid voor verandering), uitvoerbaarheid en validiteit. Met behulp van een systematische zoekstrategie identificeerden we 66 publicaties over onderzoek waarin verschillende vragenlijsten en testen werden toegepast om pijn, fysiek functioneren en patient global assessment te meten. Er werden geen grote verschillen in metrische eigenschappen tussen de instrumenten geobserveerd, echter de hoeveelheid ondersteunend bewijs verschilde wel sterk tussen de instrumenten. De meest frequent geëvalueerde vragenlijsten waren de 'Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index' (AUSCAN) pijn subschaal en de visueel analoge schaal (VAS) pijn voor het meten van pijn, en de AUSCAN functie subschaal en 'Functional Index for Hand Osteoarthritis' (FIHOA) voor het meten van fysiek functioneren. Uitstekende betrouwbaarheid werd aangetoond voor zowel de

AUSCAN als de FIHOA. De uitvoerbaarheid van de FIHOA was goed. Goede gevoeligheid voor verandering en validiteit werden gesuggereerd voor alle beschreven instrumenten. De meest toegepaste testen waren de grijp- en knijpkracht voor het meten van fysiek functioneren en het meten van pijn door middel van palpatie. Voor deze beide testen werden goede gevoeligheid voor verandering en validiteit aangetoond.

Radiografische evaluatie van handartrose

Hoofdstuk 8 richt zich op beeldvorming, hierin hebben we het gebruik van conventionele röntgenfoto's in studies naar handartrose en de metrische eigenschappen van de beschikbare scoremethoden voor evaluatie van deze röntgenfoto's geëvalueerd, opnieuw gebruikmakend van het OMERACT filter. We identificeerden door een systematische zoekstrategie 48 publicaties waarin 13 verschillende scoremethoden waren gebruikt voor de radiografische evaluatie van handartrose. Het aantal onderzochte gewrichten verschilde opvallend tussen de studies en de verkregen scores werden op verschillende manieren geanalyseerd. Hoewel er geen grote verschillen waren met betrekking tot de metrische eigenschappen van de scoremethoden, verschilde de hoeveelheid ondersteunend bewijs voor de gebruikte scoremethoden. Het meeste bewijs voor alle geëvalueerde domeinen was beschikbaar voor de 'Kellgren-Lawrence' en 'Osteoarthritis Research Society International' scoremethoden. Voor de 'Verbruggen-Veys anatomical phase score' werd ondersteunend bewijs gevonden voor alle geëvalueerde domeinen behalve voor validiteit. Voor de 'Kallman' scoremethode werd ondersteunend bewijs gevonden voor alle domeinen behalve voor de gevoeligheid voor verandering. Om de vergelijkbaarheid van studies naar handartrose te verbeteren moet consensus worden bereikt over de te gebruiken scoremethoden, de te evalueren gewrichten, de analysemethode van de scores en de definitie van handartrose. In de keus zal rekening moeten worden gehouden met het doel van de studies.

Toekomstperspectieven

Overgewicht wordt als een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van artrose gezien, maar door welke mechanismen is nog grotendeels onbekend. De bevindingen beschreven in **deel I** van dit proefschrift vergroten ons begrip van deze mechanismen. Verder wordt beschreven welke structurele afwijkingen in het kniegewricht de aanwezigheid van symptomatische artrose het best karakteriseren. Tot slot hebben we de bijdrage van een aantal modificeerbare risicofactoren vastgesteld in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in patiënten met knieartrose. Al deze bevindingen geven aangrijppunten voor het verbeteren van de behandeling van artrose, zowel gericht op de symptomen als op het ziekteproces zelf. Een kanttekening hierbij is dat de associaties beschreven in dit proefschrift allemaal cross-sectioneel zijn. Longitudinaal onderzoek door de tijd kan deze associaties bevestigen en de precieze pathogenese van artrose verder ophelderen. Follow-up gegevens van de NEO studie worden op dit moment verzameld en kunnen hierbij van nut zijn.

Deel II van dit proefschrift vergroot de kennis van beschikbare instrumenten voor het meten van de domeinen pijn, fysiek functioneren, patient global assessment en beeldvorming in handartrose. De resultaten van de beide overzichtsartikelen in dit deel werden gepresenteerd en bediscussieerd tijdens de OMERACT12 meeting. Daarbij werd consensus bereikt over het toepassen van de instrumenten waarvoor op dit moment het meeste onder-

steunende bewijs beschikbaar is. Voor de hiaten in de kennis van een aantal instrumenten werd een onderzoeksagenda opgesteld waarin items voor nader onderzoek beschreven werden. Na verdere evaluatie van de beschikbare instrumenten kan consensus worden bereikt over de toepassing van specifieke instrumenten voor het meten van de verschillende domeinen, dit zal de uitvoering van studies van hoge kwaliteit bevorderen.

De combinatie van bevordering van onderzoek van hoge kwaliteit en het verder ophelderen van de pathogenese van artrose kunnen uiteindelijk leiden tot het ontwikkelen van behandelmogelijkheden die aangrijpen op het ziekteproces in plaats van de huidige beperking tot verlichting van symptomen van artrose.

