



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hand osteoarthritis : natural course and determinants of outcome

Bijsterbosch, J.

Citation

Bijsterbosch, J. (2013, January 8). *Hand osteoarthritis : natural course and determinants of outcome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/20366>

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/1887/20366>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20366> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bijsterbosch, Jessica

Title: Hand osteoarthritis : natural course and determinants of outcome

Date: 2013-01-08

16

NEDERLANDSE SAMENVATTING

INTRODUCTIE

Artrose is de meest voorkomende musculoskeletale aandoening en wordt gekenmerkt door afbraak van kraakbeen en veranderingen in het onderliggende subchondrale bot. Dit leidt tot pijn en functionele beperkingen. Het is niet alleen een belasting voor het individu maar ook voor de maatschappij, toenemend in relevantie met een verouderende populatie. De handgewrichten zijn het meest frequent aangedaan. Handartrose is een heterogene aandoening waarbij verschillende subtypen worden onderscheiden zoals erosieve artrose. Over het natuurlijk beloop en risicofactoren voor achteruitgang over de tijd is weinig bekend. Mede hierdoor zijn de behandelmogelijkheden beperkt tot patiëntvoorlichting en symptoombestrijding.

In dit proefschrift worden de resultaten van de Genetica ARtrose en Progressie (GARP) studie gepresenteerd, waarbij de nadruk ligt op handartrose. De studiepopulatie bestaat uit 192 sibparen (zus-zus, broer-broer, zus-broer) met symptomatische artrose van meerdere gewrichten namelijk handen, knieën, heup en/of wervelkolom. Zij zijn verzameld via reumatologen, orthopedisch chirurgen en huisartsen. De meerderheid van de deelnemers heeft handartrose. De deelnemers werden beoordeeld op baseline en na 6 jaar en een deel van hen werd ook nog na 2 jaar beoordeeld.

Wij onderzochten de kenmerken van handartrose subtypen duimbasis artrose, erosieve artrose en artrose met nodi. Ten tweede werd het natuurlijk beloop van handartrose op de lange termijn bekeken evenals factoren die van invloed zijn op de uitkomst. Verder hebben we de betrouwbaarheid, validiteit en gevoeligheid voor verandering van uitkomstmaten in handartrose geëvalueerd.

HAND OA SUBTYPEN

Vanwege het heterogene karakter van handartrose worden subtypen onderscheiden gebaseerd op verschillen in risicofactoren, associaties en uitkomsten, ook al is er weinig bewijs. Subtypen die worden onderscheiden zijn artrose van de interphalangeale gewrichten (met of zonder nodi), duimbasis artrose en erosieve artrose. Er is weinig bekend over de uitkomst en pathogenese van deze subtypen en hun onderlinge verhouding. Differentiatie tussen de subtypen geeft inzicht in de onderliggende pathogenese en draagt bij aan behandeling gericht op het individu.

Hoofdstuk 2 beschrijft de mate van pijn en functionele beperkingen in twee van deze subtypen: artrose van de interphalangeale gewrichten en duimbasis artrose. Patiënten met alleen artrose van de interphalangeale gewrichten rapporteerden de minste pijn gevolgd door patiënten met alleen duimbasis artrose. Degenen met artrose van de beide gewrichtsgroepen rapporteerden de meeste pijn en functionele beperkingen. Omdat pijn en beperkingen geassocieerd waren met het aantal symptomatische gewrichten, hebben we de analyse gecorrigeerd voor deze factor. Na deze correctie hadden patiënten met betrokkenheid van de duimbasis meer pijn en beperkingen dan degenen zonder betrokkenheid van de duimbasis. Dit betekent dat behandeling gericht op de duimbasis in patiënten met symptomatisch handartrose belangrijk is, zelfs als het samengaat met klachten van de interphalangeale gewrichten.

In hoofdstuk 3 en 4 ligt het focus op erosieve handartrose. Dit is een radiologisch gedefinieerd subtype gebaseerd op de aanwezigheid van subchondrale erosies in de interphalangeale gewrichten. Het wordt aangenomen dat erosieve artrose een slechtere uitkomst heeft dan niet-erosieve artrose, maar bewijs hiervoor is beperkt. Ook is er weinig bekend over risicofactoren voor de ontwikkeling en de progressie van erosies bij artrose.

Wij vergeleken pijn, functioneren en kwaliteit van leven tussen patiënten met erosieve artrose en niet-erosieve artrose in hoofdstuk 3. Patiënten met erosieve artrose ervaren meer pijn en beperkingen in het functioneren, hebben slechte handmobiliteit en zijn minder tevreden met hun handfunctie en uiterlijk van hun handen dan patiënten met niet-erosieve artrose. Kwaliteit van leven is gelijk tussen de groepen. Patiënten met erosieve artrose hebben meer nodi en dit is tevens een factor die samenhangt met de uitkomst. Na correctie voor deze factor bleven alleen handmobiliteit en patiënt tevredenheid verschillend tussen erosieve en niet-erosieve artrose. Deze bevindingen illustreren dat de last van erosieve artrose groter is vergeleken met niet-erosieve artrose. Echter, deze hogere last kan niet alleen worden toegeschreven aan de erosies maar ook aan de aanwezigheid van nodi.

Hoofdstuk 4 beschrijft het beloop van erosies in handartrose over 6 jaar in 236 handartrose patiënten uit de GARPstudie, alsmede factoren die aan dit proces bijdragen. De vorming en verergering van erosies vond plaats in 4.4% van de interphalangeale gewrichten. Dit komt overeen met 25.4% van de patiënten. De erosieve activiteit was geclusterd binnen patiënten, wat inhoudt dat de kans op het ontstaan van erosieve artrose in bepaalde patiënten groter is dan in anderen. Verschillen in genetische achtergrond kunnen deze predispositie voor erosieve handartrose mogelijk verklaren. Deze conclusie wordt verder ondersteund door de bevinding dat familiare factoren een rol spelen bij erosieve activiteit. Gewrichtsspleetvernaauwing en gerapporteerde pijn op gewrichtsniveau zijn onafhankelijke voorspellers voor erosieve activiteit. Dit kan betekenen dat lokale ontsteking een rol speelt in het erosieve proces aangezien een recente studie in handartrose patiënten een sterke dosisrespons relatie vond tussen pijn en tekenen van ontsteking bij echografie. Deze bevindingen geven inzicht in het beloop van erosieve artrose en dragen bij aan de kennis over de pathogenese van dit subtype. Voor de klinische praktijk heeft de identificatie van patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen of progressie van erosies consequenties voor de behandeling aangezien erosieve artrose een hogere ziektelast heeft.

NATUURLIJK BELOEP VAN HANDARTROSE EN DETERMINANTEN VAN UITKOMST

Er is weinig bekend over het natuurlijk beloop van handartrose en factoren die van invloed zijn op de uitkomst van de aandoening. Kennis hierover draagt bij aan het verbeteren van patiëntvoorlichting en aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

Hoofdstuk 5 beschrijft het klinische en radiologische beloop van handartrose over een periode van 6 jaar in 289 handartrose patiënten uit de GARP studie. Ook werden factoren die de uitkomst beïnvloeden geïdentificeerd. Na 6 jaar ervoer 40-50% van de patiënten meer pijn en functionele beperkingen en bij een kwart van de

patiënten trad verbetering op. Radiologische progressie werd vastgesteld bij de helft van de patiënten: 44.9% had progressie van osteofyten en 25.9% had progressie van gewrichtsspleetvernauwing. Slechte klinische uitkomst was geassocieerd met veel pijn en beperkingen op baseline. Meer ervaren pijn, structurele afwijkingen en de aanwezigheid van erosieve artrose en nodi was geassocieerd met een hoger risico op radiologische progressie. Deze bevindingen geven inzicht in het beloop van handartrose op de lange termijn en factoren die bijdragen aan een slechte uitkomst. Hierdoor kan de clinicus de patiënt beter informatie geven over de prognose. Vanuit wetenschappelijk oogpunt impliceren de bevindingen dat het klinische en radiologische beloop van elkaar losstaande processen zijn. Dit maakt de ontwikkeling van structuur modifierende behandelingen met ook klinisch voordeel een uitdaging.

In de GARP studie hebben de patiënten artrose van meerdere gewrichten. Alhoewel het focus van dit proefschrift handartrose is, maken we in hoofdstuk 6 een uitstapje naar artrose van de onderste extremiteiten. We beschrijven de klinische en radiologische determinanten van klinische progressie van artrose in de onderste extremiteiten over 6 jaar in 117 patiënten met knieartrose, heupartrose of knie- en heupartrose. Klinische achteruitgang was aanwezig in 53% van de patiënten en was gedefinieerd als verergering van pijn en beperkingen (20%) of gewrichtsvervanging (33%). Patiënten die een gewrichtsprothese kregen tijdens de follow-up periode rapporteerden minder pijn. Toename van functionele beperkingen over 1 jaar, bewegingsbeperking van het gewricht op baseline en de mate van gewrichtsspleetvernauwing op baseline waren onafhankelijke voorspellers voor klinische achteruitgang. Deze bevindingen dragen bij aan verbetering van patiëntinformatie over de lange termijn prognose van artrose van de onderste extremiteiten en identificatie van patiënten met risico op klinische achteruitgang.

Hand OA clustert in de handgewrichten en met artrose in andere gewrichten, met name de knie. Dit is grotendeels gebaseerd op dwarsdoorsnede onderzoeken. Wij onderzochten de patronen van handartrose progressie binnen de handgewrichten en de relatie tussen progressie van handartrose en knieartrose in 236 patiënten met handartrose uit de GARP studie (hoofdstuk 7). Er was clustering van radiologische progressie van handartrose tussen de verschillende handgewrichten. Ook werd gezien dat progressie plaatsvond in een symmetrisch patroon en per rij, maar niet per straal. Op gewrichtsniveau was progressie meest frequent in het duimbasis gewricht. Dit suggereert dat duimbasis artrose een snellere achteruitgang kent dan artrose van de interphalangeale gewrichten. Ook was er clustering van handartrose progressie binnen sibparen. Patiënten met progressie van handartrose over 6 jaar hadden een hoger risico op radiologische veranderingen in de knie vergeleken met degenen zonder progressie van handartrose. Analyse in degenen met en zonder knieartrose op baseline liet vergelijkbare resultaten zien. Deze bevindingen geven inzicht in de complexe etiologie van handartrose en suggereren dat systemische factoren een rol spelen. We hebben laten zien dat er familiale aggregatie is van handartrose progressie. Dit is de eerste stap in de beoordeling van de rol van genetische factoren in handartrose progressie.

Het is bekend dat en ook welke genetische factoren de gevoeligheid voor het ontwikkelen van artrose beïnvloeden. Echter er zijn weinig studies die de rol van deze genen in het beloop van de ziekte hebben bestudeerd. Wij hebben onderzocht

of single nucleotide polymorphisms (SNPs) binnen *ASPN*, *BMP5* en *GDF*, waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met de ontwikkeling van artrose, gerelateerd zijn aan progressie van handartrose over 6 jaar (hoofdstuk 8). Vervolgens werden SNPs die geassocieerd waren, onderzocht op hun relatie met handartrose progressie over 2 jaar. SNP rs13301537 in *ASPN* was gerelateerd aan radiologische progressie van handartrose na 6 jaar. Het minor allel van deze variant komt vaker voor in patiënten met handartrose progressie dan in gezonde controles. Ook was de gemiddelde verandering in osteocyten en gewrichtsspleetvernauwing hoger in C-allel dragers dan voor degenen met een TT-genotype. In het 2-jaar cohort werden vergelijkbare resultaten gevonden. Effecten over de lange en korte termijn lijken niet met elkaar samen te hangen. *ASPN* remt zowel vroege als late chondrogenese via de suppressie van TGF- β , een belangrijke groeifactor in kraakbeen. Overmatige *ASPN* activiteit verlaagt TGF- β tot suboptimaal niveau met als gevolg degeneratie van kraakbeen. Onze bevindingen suggereren dat de disbalans tussen *ASPN* en TGF- β een voortdurend proces is wat niet alleen leidt tot de ontwikkeling, maar ook de progressie van artrose. Deze interactie tussen *ASPN* en TGF- β met suboptimale niveaus van TGF- β is een potentieel aangrijpingspunt voor nieuwe behandelingen.

Er komt steeds meer bewijs voor de betrokkenheid van zowel lokale als systemische inflammatie in de pathogenese van artrose. In reumatoïde artritis is gelokaliseerd verlies van botdichtheid geassocieerd met progressie van gewrichtsschade, duidend op inflammatoire activiteit. Hoofdstuk 11 laat zien dat verhoogd lokaal verlies van botdichtheid over 2 jaar geassocieerd is met radiologische progressie van handartrose over deze periode. Er was geen verschil in botdichtheidverandering tussen patiënten zonder progressie van handartrose en degenen zonder handartrose. Dit suggereert een rol voor inflammatie in actieve, progressieve handartrose. Dit komt overeen met de bevindingen in hoofdstuk 4.

Volgens de International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) zijn percepties van patiënten ten aanzien van hun ziekte onderdeel van persoonlijke factoren die ziekte-uitkomst beïnvloeden. In hoofdstuk 9 en 10 wordt de relatie tussen deze ziektepercepties en de uitkomst van pijn en beperkingen in artrose bestudeerd. Over een periode van 6 jaar ervoeren artrosepatiënten hun aandoening als meer chronisch en minder controleerbaar, hun ziekte-inzicht nam toe en emoties geassocieerd met artrose werden minder negatief. Negatieve ziektepercepties waren geassocieerd met verergering van beperkingen (hoofdstuk 9) en toename van gerapporteerde pijn (hoofdstuk 10). Positieve ziektepercepties waren gerelateerd aan afname in gerapporteerde pijn (hoofdstuk 10). Een groot aantal symptomen dat wordt toegeschreven aan artrose, het gevoel van weinig ziektecontrole en ervaren van veel consequenties van de ziekte waren voorspellers voor de aanwezigheid van veel functionele beperkingen na 6 jaar. Dit betekent dat ziektepercepties veranderen over de tijd, dat ze gerelateerd zijn aan en zelfs voorspellend zijn voor functionele beperkingen. Daarom kunnen behandelingen gericht op het veranderen van ziektepercepties de klinische uitkomst mogelijk gunstig beïnvloeden.

UITKOMSTMATEN IN HANDARTROSE

Voor onderzoek zijn duidelijk gedefinieerde en gevalideerde uitkomsten en uitkomstmaten noodzakelijk. Voor handartrose zijn er kernuitkomsten en uitkomstmaten gespecificeerd in de Osteoarthritis Research Society International (OARSI) aanbevelingen. Pijn, functioneren en radiologische afwijkingen behoren tot de kernuitkomsten. Het is belangrijk dat de uitkomstmaten en meetinstrumenten valide, betrouwbaar en gevoelig voor verandering zijn.

Er zijn goed gedefinieerde maten beschikbaar voor door de patiënt gerapporteerde pijn, echter een gestandaardiseerde methode om pijn tijdens lichamelijk onderzoek te beoordelen ontbreekt. Een voorgestelde methode is de Doyle Index waarbij pijn in 48 gewrichten of gewrichtsgroepen wordt beoordeeld door palpatie of beweging van het gewricht op een vierpunt-schaal. In hoofdstuk 12 laten we zien dat de Doyle Index een betrouwbare en valide maat is voor pijn tijdens lichamelijk onderzoek. Bovendien is het makkelijk en snel uit te voeren. Naast gebruik voor wetenschappelijk onderzoek kan de Doyle Index dus ook in de klinische praktijk gebruikt worden.

Voor gewrichtsschade zijn röntgenfoto's de aanbevolen uitkomstmaat. Verschillende semikwantitatieve radiologische scoremethoden zijn beschikbaar voor de beoordeling van de ernst en progressie van gewrichtsschade in handartrose. Echter, er is geen consensus over welke methode de voorkeur heeft, aangezien er weinig vergelijkende onderzoeken zijn. Wij evalueerden de betrouwbaarheid, validiteit en uitvoerbaarheid van de Kellgren-Lawrence score (globale score), de OARSI atlas (individuele radiologische kenmerken van artrose) en de Verbruggen-Veys anatomische fase score met drie beoordelaars uit verschillende Europese centra (hoofdstuk 13). Er waren minimale verschillen tussen de methoden. Betrouwbaarheid was hoog en de methoden waren gevoelig voor verandering. Verbruggen-Veys was het snelste uit te voeren. Er waren verschillen in scores van verandering over de tijd en percentages progressie tussen de beoordelaars ondanks methoden om de overeenstemming te optimaliseren. Op basis van deze bevindingen is het niet mogelijk een uitspraak te doen over welke scoremethode de voorkeur heeft. Vanwege de grote verschillen tussen de methoden zou de keuze dus afhangen van het doel van de studie.

Recent is er een methode ontwikkeld voor de kwantitatieve meting van de gewrichtsspleet in handgewrichten. In hoofdstuk 14 onderzochten wij de validiteit van deze methode door de gewrichtsspleet in millimeters te vergelijken tussen 235 handartrose patiënten uit de GARP studie en 471 controle personen zonder klachten van de handen. Ook werd de relatie tussen deze methode en het graderen van gewrichtsspleetvernaauwing op een schaal van 0-3 onderzocht evenals de associatie met klinische parameters. Zoals we al verwachten was de gemiddelde gewrichtsspleet in handartrose patiënten kleiner dan in de controle personen. De distale interphalangeale (DIP) gewrichten hadden de smalste gewrichtsspleet en de metacarpale (MCP) gewrichten de breedste. De meting van gewrichtsspleet en het graderen van gewrichtsspleetvernaauwing waren beiden geassocieerd met gerapporteerde pijn en beperkingen, pijn bij palpatie en de aanwezigheid van osteofyten, nodi en erosies. Dit betekent dat de meting van gewrichtsspleet een valide methode is voor het evalueren van gewrichtsspleetvernaauwing in de handgewrichten

van handartrose patiënten. Een voordeel van deze methode ten opzichte van de gradering van gewrichtsspleetvernauwing is dat het mogelijk gevoeliger is voor subtiele veranderingen. Dit moet nader worden onderzocht in longitudinale studies.

TOEKOMSTPERCEPTIEVEN

Dit proefschrift vergroot onze kennis over handartrose subtypen en factoren die van invloed zijn op progressie van handartrose. Hierdoor wordt een bijdrage geleverd aan de identificatie van potentiële aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die het ziektebeloop gunstig beïnvloeden of zelfs in staat zijn om de ontwikkeling van artrose te voorkomen. Ook draagt dit proefschrift bij aan het verbeteren van patiënt informatie en behandeling gericht op de individuele patiënt.

We laten zien dat het beloop van symptomen in handartrose variabel is over de tijd terwijl radiologische afwijkingen toenemen over de tijd. Verandering in symptomen en toename van radiologische afwijkingen waren niet aan elkaar gerelateerd. Dit betekent dat het klinische en radiologische beloop aparte processen zijn waardoor de ontwikkeling van structuur modifierende behandelingen met klinisch voordeel uitdagend is. Een verklaring voor de afwezigheid van associatie tussen verandering in symptomen en structurele afwijkingen kan zijn dat de uitkomstmaten die we gebruiken niet gevoelig genoeg zijn. Een andere reden kan zijn dat het ziektebeloop fluctueert over de tijd en dat meer meetmomenten nodig zijn om de veranderingen over de tijd vast te leggen. Geavanceerde technieken zijn nodig om de relatie tussen het beloop van symptomen structuur afwijkingen te onderzoeken, zoals meting van gewrichtsspleet ruimte, echografie en MRI.

Het uiteindelijke doel van ons onderzoek is om bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die het ziektebeloop gunstig beïnvloeden of zelfs de ontwikkeling van artrose voorkómen. Op dit moment zijn de behandelmogelijkheden beperkt tot patiëntinformatie, patiënteducatie en symptoomverlichting. Dit is deels het gevolg van ontbreken van inzicht in mechanismen betrokken in het ziekteproces en de bron van pijn. Complicerende factor is dat handartrose een heterogene aandoening is met verschillende subtypen en een variabel ziektebeloop zoals we in dit proefschrift laten zien. Karakterisering van deze subtypen en hun specifieke risicofactoren helpt bij de identificatie van patiëntgroepen die baat kunnen hebben van specifieke behandelingen. Een voorbeeld is erosieve handartrose. Uit dit proefschrift en ander onderzoek blijkt dat (lokale) inflammatie waarschijnlijk een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling en progressie van erosieve handartrose. Dit betekent dat anti-inflammatoire therapie werkzaam zou kunnen zijn in dit type handartrose. In een trial van Verbruggen et al. werd gezien dat Adalimumab, een TNF α -blocker, erosieve progressie verminderde vergeleken met placebo. Wij participeren in de multicenter internationale EHOA studie, een placebo gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek naar de klinische effectiviteit en het effect op structuur afwijkingen van de TNF α -blocker Etanercept. De eerste resultaten worden spoedig verwacht.

Voor de differentiatie van handartrose fenotypen en de verder onderzoek naar het beloop van handartrose zijn grote patiëntengroepen nodig met kortbestaande klachten

die voor een lange periode worden vervolgd met frequente evaluatiemomenten. Zoals eerder genoemd zijn sensitieve meetinstrumenten nodig zoals meting van gewrichtsspleet ruimte, echografie en MRI. Biochemische markers zoals kraakbeen-, synovium- en botafbraak producten, cytokines en adipokines zijn ook behulpzaam. In recent onderzoek in de GARP studie vonden we dat baseline adiponectine niveaus geassocieerd waren met progressie van handartrose over 6 jaar. In dezelfde populatie waren uCTX-II niveaus over de tijd, een marker van kraakbeenafbraak, geassocieerd met progressie van gewrichtsspleetvernauwing.

Vanwege de noodzaak voor patiëntencohorten zijn we in juni 2009 gestart met de Hand OSTeoArthritis in Secondary care (HOSTAS) studie. Dit is een prospectief cohort onderzoek op de polikliniek van het Leids Universitair Medisch Centrum met patiënten met handartrose vastgesteld door de behandelend reumatoloog. Klinische gegevens, radiologische gegevens (röntgenfoto's en MRI) en bloed- en urinemonsters worden regelmatig verzameld. Met dit en ander onderzoek hopen we verder inzicht te krijgen in de complexe pathogenese en het beloop van handartrose en daardoor bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor deze invaliderende aandoening.

