Universiteit Leiden
The Netherlands

Inflammation as a target for treatment in hand osteoarthritis

Kroon, F.P.B.

Citation
Kroon, F. P. B. (2020, November 3). *Inflammation as a target for treatment in hand osteoarthritis*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/138081

Version:	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/1887/138081

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

Cover Page

Universiteit Leiden

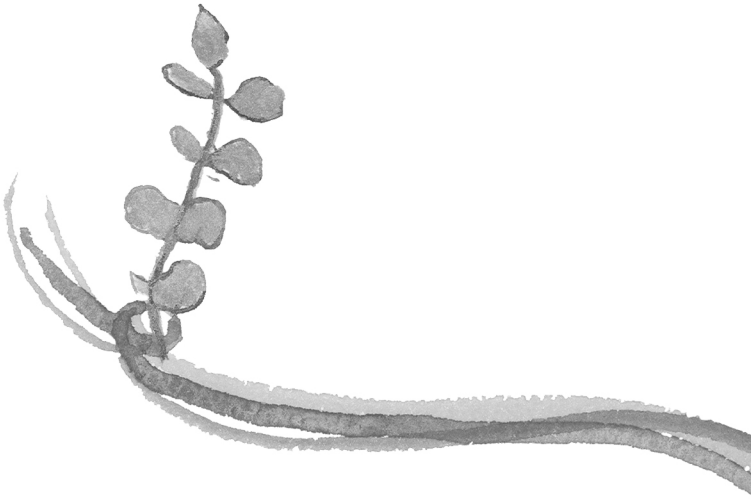
Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/138081 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kroon, F.P.B.
Title: Inflammation as a target for treatment in hand osteoarthritis
Issue Date: 2020-11-03

CHAPTER 18

Nederlandse samenvatting



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Artrose is een veelvoorkomende chronische reumatische aandoening die geassocieerd is met een hoge persoonlijke en maatschappelijke ziektelast. De gewrichten in de handen zijn hierbij vaak aangedaan. Handartrose leidt tot pijn en stijfheid, functionele beperkingen, verminderde grijpkracht en een verminderde kwaliteit van leven. Klinische kenmerken van de ziekte zijn benige zwellingen en vergroeiingen van de handgewrichten, van tijd tot tijd gepaard gaand met zachte zwelling en roodheid.

Ondanks de hoge prevalentie en substantiële ziektelast, zijn de behandelingsmogelijkheden van handartrose beperkt. Er bestaan geen behandelingen die het beloop van de ziekte kunnen beïnvloeden, en behandelingen om de symptomen te verlichten zijn op zijn best matig effectief. Lang was er weinig aandacht voor handartrose, maar dit is aan het veranderen. Hierdoor is het aantal studies naar handartrose toegenomen, maar toch is de voortgang in het vinden van een goede behandeling vooralsnog teleurstellend. Er zijn meerdere zaken die een echte doorbraak in de weg staan.

Ten eerste is het nog onduidelijk op welk doelwit behandelingen zich moeten richten (een zgn. 'treatment target'). Dit komt grotendeels door tekortkomingen in onze kennis van de onderliggende ziekteprocessen die leiden tot het ontstaan van artrose. Artrose werd voorheen beschouwd als een degeneratieve ziekte die vooral het kraakbeen aantast ('slijtage'). Dit beeld is echter aan het veranderen. De laatste jaren is er steeds meer bewijs dat ontsteking een belangrijke rol speelt in het ziekteproces van artrose. Met onderzoeken met echografie en magnetic resonance imaging (MRI) ontdekte men dat gewrichtsontsteking bij handartrose regelmatig voorkomt, en dat dit gepaard gaat met gewrichtspijn en de ontwikkeling van gewrichtsschade. Dit alles is een reden om te denken dat ontsteking zou kunnen dienen als behandeldoel.

Een ander probleem wordt gevormd door tekortkomingen in het meten van uitkomstmaten in onderzoek naar handartrose. Het goed kunnen meten van uitkomsten, zowel in studies als in de klinische praktijk, is essentieel om een behandeleffect adequaat te kunnen beoordelen. Hierbij zijn verschillende aspecten van belang. Allereerst om relevante uitkomsten te meten, en ook dat iedereen dezelfde uitkomsten meet. Deze standaardisatie van te meten uitkomsten kan worden gefaciliteerd door het opstellen van een set van 'kern uitkomsten' (zgn. 'core outcome sets'). Vervolgens moeten deze kern uitkomsten gemeten worden door gestandaardiseerde, valide en betrouwbare meetinstrumenten. Handartrose heeft een aantal specifieke aspecten die de ontwikkeling van uitkomstmaten en meetinstrumenten compliceren. Zo bestaat de hand uit vele individuele gewrichten, waarvan meestal meerdere gewrichten tegelijk zijn aangedaan. Ook is er steeds meer bewijs dat handartrose een heterogene ziekte is, met verschillende uitingsvormen ('fenotypen' of 'subsets') die geassocieerd zijn met andere risicofactoren en uitkomsten en mogelijk ook een andere behandeling behoeven.

Huidige behandelingsmogelijkheden bij handartrose

In **deel I** van dit proefschrift hebben we de huidige behandelingsmogelijkheden bij handartrose geëvalueerd. **Hoofdstuk 2 en 3** geven een overzicht van alle beschikbare studies naar de verschillende behandelmogelijkheden, variërend van niet-farmacologische tot farmacologische en zelfs chirurgische behandelingen. Gegevens van meerdere studies laten zien dat handoefeningen en langdurig dragen van een duimspalk effectieve niet-farmacologische therapieën zijn die symptomen kunnen verlichten. Daarnaast laten afzonderlijke studies positieve resultaten zien voor strategieën gericht op gebalanceerd belasten van gewrichten ('joint protection') en het gebruik van hulpmiddelen (zoals aangepast bestek, ergonomische pennen of blikopeners). De farmacologische behandeling die het meest effectief bleek in het verlichten van symptomen was behandeling met 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's), zowel topicale als orale preparaten. Afzonderlijke studies rapporteerden positieve effecten van chondroïtine sulfaat en gewrichtsinjecties met glucocorticoïden in de interfalangeale gewrichten.

Alhoewel er uit **hoofdstuk 2** en **3** bleek dat er in de afgelopen jaren veel nieuwe studies naar de behandeling van handartrose zijn gepubliceerd, was de meerderheid van de onderzochte behandelingen niet effectief en bleek de effectiviteit van behandelingen die dat wel waren op zijn best matig. Bovendien onderzochten slechts enkele onderzoekers of een behandeling het beloop van de ziekte kon beïnvloeden, door te kijken naar het effect van een behandeling op gewrichtsschade, en was er geen behandeling die hierin slaagde.

Vanwege een groot aantal publicaties sinds het verschijnen van de eerste richtlijn voor de behandeling van handartrose door de Europese reumatologie vereniging (EULAR) in 2007, was het nodig deze richtlijn te actualiseren. De update van deze richtlijn, gepresenteerd in **hoofdstuk 4**, is gebaseerd op een systematisch literatuuroverzicht (**hoofdstuk 3**) en de mening van een internationale groep experts op het gebied van handartrose, waaronder artsen, paramedici en patiënten. Er werden vijf zgn. 'overarching principles' (overkoepelende principes die worden geacht aan de basis te liggen van de behandeling van patiënten met handartrose) en tien 'recommendations' (aanbevelingen) geformuleerd.

Ontsteking als doelwit van behandeling

Van de studies in **deel I** van dit proefschrift hebben we geleerd dat de behandelingsmogelijkheden bij handartrose momenteel tekortschieten. Om nieuwe behandelingen te onderzoeken, is het cruciaal om te weten waar deze behandeling zich op moet richten, met andere woorden, wat het behandeldoel of 'treatment target' is. In **deel II** van dit proefschrift hebben we onderzocht of ontsteking, waarvan in eerdere studies aan het licht is gekomen dat het een belangrijke rol speelt bij handartrose, een geschikt behandeldoel zou kunnen zijn.

Om dit te onderzoeken hebben we een gerandomiseerde dubbelblinde studie opgezet, waarin we patiënten met handartrose die pijnklachten hadden en ook ontsteking van één of meer handgewrichten zes weken lang behandelden met een lage dosering prednisolon (een sterke onstekingsremmer) of placebo. Na zes weken werd de studiemedicatie in twee weken afgebouwd en vervolgden we alle deelnemers nog eens zes weken zonder dat ze studiemedicatie gebruikten. De resultaten van de Hand Osteoarthritis Prednisolone

Efficacy (HOPE) studie worden in **hoofdstuk 5** beschreven. We zagen dat behandeling met prednisolon ten opzichte van placebo leidde tot een substantiële verbetering in vingerpijn (onze belangrijkste uitkomstmaat). Ook secundaire uitkomstmaten van pijn en functie verbeterden meer in de prednisolon groep, en er was een groot verschil in het aantal patiënten dat een behandelrespons liet zien. Om deze resultaten in de context van huidige behandelingsmogelijkheden bij handartrose te zetten, kunnen we de grootte van de behandeleffecten ('effect size') van verschillende behandelingen vergelijken. De meeste effectieve behandelingen bij handartrose hebben een behandeleffect van rond de 0.2, wat we meestal zien als een klein effect. Grofweg het grootste effect dat we kennen op pijn is dat van NSAID's, met een behandeleffect van 0.4. In de HOPE studie daarentegen, vonden we een behandeleffect van 0.7. Behalve een effect op pijn, vonden we ook een verbetering van tekenen van ontsteking in de vingergewrichten op echografie en MRI, en ook op klinische tekenen van ontsteking. Nadat de behandeling werd afgebouwd, verdwenen de positieve effecten van de behandeling geleidelijk weer. De resultaten van deze studie laten niet alleen zien dat een korte kuur prednisolon in lage dosering een effectieve behandelingsmogelijkheid is voor patiënten met handartrose die een opvlamming ('flare') van de ziekte hebben, maar ook dat ontsteking bij handartrose kan worden beïnvloed. Dit laatste is een belangrijke eerste stap is in doelgerichte behandeling bij handartrose.

In **hoofdstuk 9** hebben we vanuit een heel ander perspectief gekeken naar de rol van ontsteking bij handartrose, door ons te concentreren op de systemische laaggradige ontsteking die aanwezig is bij mensen met overgewicht. Een interessante observatie uit eerder onderzoek is dat mensen met overgewicht niet alleen een hoger risico hebben op de ontwikkeling van knieartrose, maar ook op het ontwikkelen van handartrose. Alhoewel de ontwikkeling van knieartrose bij overgewicht goed zou kunnen ontstaan door de verhoogde krachten op het kniegewricht, is dit voor handartrose onwaarschijnlijk (we lopen immers niet op onze handen). Deze opmerkelijke observatie leidde tot verder onderzoek, waaruit bleek dat overgewicht niet alleen via toegenomen mechanische belasting van een gewricht leidt tot artrose (vnl. in de knie), maar ook via systemische effecten die overgewicht heeft op het lichaam (vnl. in de hand). In **hoofdstuk 9** hebben we onderzocht of adipokines, stofjes uitgescheiden door vetcellen, een van deze systemische factoren zouden kunnen zijn, en zo een schakelrol spelen in de relatie tussen overgewicht en artrose. Deze schakelrol noemen we met een ander woord 'mediatie'. We onderzochten twee bekende adipokines: leptine en adiponectine. Leptine bleek een mediator te zijn in de relatie tussen overgewicht en artrose, maar adiponectine niet. Alhoewel onze studieresultaten laten zien dat leptine één van de systemische factoren is die een rol speelt bij het ontwikkelen van artrose in mensen met overgewicht, zijn er naast adipokines hoogstwaarschijnlijk nog veel andere factoren aanwezig in mensen met overgewicht die belangrijk zijn in dit geheel.

Artrose in de duimbasis: een apart fenotype

Zoals eerder besproken in dit hoofdstuk, is het van belang om te onderkennen dat handartrose een heterogene ziekte is met verschillende uitingsvormen of fenotypen, en dat deze fenotypen van belang kunnen zijn bij de behandeling. De belangrijkste fenotypen waar we onderscheid

tussen maken zijn interfalangeale artrose (met of zonder noduli), duimbasisartrose en erosieve artrose. In **hoofdstuk 6-8** hebben we ons gericht op duimbasisartrose, en laten we zien dat dit inderdaad een apart fenotype betreft binnen de handartrose.

De duimbasis is een bijzonder complex van gewrichten binnen de hand, dat essentieel is voor goede handfunctie. De duimbasis bestaat uit twee gewrichten: het carpometacarpale-1 (CMC-1) en het scaphotrapeziotrapezoïd (STT) gewricht. In tegenstelling tot de interfalangeale gewrichten, wat scharniergewrichten zijn, is de duimbasis een zadelgewricht. Dit zorgt ervoor dat het gewricht een grotere bewegingsvrijheid heeft, maar leidt er ook toe dat het gewricht instabieler is. Bovendien staan er grote krachten op de duimbasis.

Uit een systematisch overzicht van de literatuur naar de effectiviteit van gewrichtsinjecties bij handartrose (**hoofdstuk 6**), bleek dat injecties met glucocorticoïden bij duimbasisartrose niet effectiever zijn dan een injectie met placebo. Een studie die keek naar gewrichtsinjecties met glucocorticoïden bij interfalangeale artrose daarentegen, vond veelbelovende effecten op pijn tijdens bewegen en gewrichtszwelling. Hieruit ontstond de hypothese dat ontsteking een andere rol speelt bij duimbasisartrose dan in vingerartrose.

Dit hebben we verder onderzocht door de relatie tussen ontsteking, radiografische schade en pijn bij duimbasisartrose te bekijken (**hoofdstuk 7 en 8**). We zagen dat, in overeenkomst met de vingergewrichten, tekenen van ontsteking op echografie en MRI regelmatig voorkwamen in de duimbasis (**hoofdstuk 7**). Alhoewel deze tekenen van ontsteking geassocieerd waren met gewrichtspijn, bleek radiografische schade een belangrijke determinant van pijn, en na correctie voor radiografische schade werd de relatie tussen ontsteking en gewrichtspijn aanzienlijk kleiner. Dit is in tegenstelling tot wat eerdere studies bij interfalangeale artrose hebben laten zien, waarin de associatie tussen ontsteking en pijn onafhankelijk was van de aanwezigheid van gewrichtsschade. Wanneer zowel ontsteking als gewrichtsschade in de duimbasis aanwezig waren, had dit een supra-additief effect op pijn, of met andere woorden, het geheel is meer dan de som der delen (**hoofdstuk 7**). Vervolgens wilden we weten of verandering in ontsteking het beloop van gewrichtspijn beïnvloedt in de duimbasis. Van studies bij interfalangeale artrose was bekend dat een toename in ontsteking geassocieerd was met een toename in gewrichtspijn en vice versa. In **hoofdstuk 8** beschrijven we het beloop van tekenen van ontsteking op de MRI over twee jaar en de relatie tussen veranderingen in ontsteking en veranderingen in pijn. Overeenkomstig de vingergewrichten, bleek een toename in ontsteking geassocieerd te zijn met een toename in pijn, met name in gewrichten waarbij op baseline gewrichtsschade te zien was. Het aantal gewrichten waarin ontsteking van het gewrichtskapsel ('synovitis') afnam was te klein om uitspraken over te doen, maar een afname van afwijkingen in het subchondrale bot ('beenmerglaesies') was geassocieerd met een afname in pijn.

In de **hoofdstukken 7 en 8** laten we dus zien dat radiografische schade in de duimbasis de belangrijkste voorspeller is voor pijn op dat moment, maar dat een verandering in tekenen van ontsteking wel relevante effecten op pijn kan hebben. Desalniettemin lijkt ontsteking bij duimbasisartrose van minder groot belang en meer verweven met gewrichtsschade dan bij interfalangeale artrose. Dit zou kunnen wijzen op verschillen in de onderliggende oorzaken van artrose in de duimbasis en de interfalangeale gewrichten. Zoals eerder uitgelegd, staan er op de duimbasis grote krachten en is het een gewricht met grote mobiliteit, maar ook grote kans

op instabiliteit. Studies hebben laten zien dat de invloed van deze mechanische factoren groter is bij duimbasis artrose dan bij interfalangeale artrose. Het is goed mogelijk dat mechanische invloeden een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van duimbasisartrose.

Het meten van uitkomstmaten

Tenslotte hebben we ons in **deel III** van dit proefschrift gericht op het verbeteren van het meten van uitkomsten in studies naar handartrose. Zoals eerder besproken in dit hoofdstuk zijn goede uitkomstmaten essentieel om behandeleffecten adequaat te kunnen meten.

In 2014 werd door de Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) handartrose werkgroep een set van 'kern uitkomsten' ('core domain set') vastgesteld voor studies naar handartrose (figuur 2, **hoofdstuk 1**). Het ontbreekt echter nog aan een gestandaardiseerde set meetinstrumenten waarmee deze kern uitkomsten zouden moeten worden gemeten. Hiervoor was meer onderzoek naar verschillende beschikbare meetinstrumenten nodig, om vast te stellen of deze meetinstrumenten de juiste eigenschappen hebben om de beoogde uitkomst te meten. De studies in **deel III** van dit proefschrift richtten zich hierop.

Hoofdstuk 10 presenteert leeftijd- en sekse-specifieke referentiecurves voor de Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index (AUSCAN), die werden ontwikkeld met een vergelijkbare methode als de beroemde groeicurves voor kinderen. Het doel van deze referentiecurves is het vergemakkelijken van de interpretatie van scores op de AUSCAN, één van de meest frequent gebruikte vragenlijsten voor handpijn, -stijfheid en -functie.

In **hoofdstuk 11 en 12** vergeleken we de eigenschappen van verschillende meetinstrumenten die de kern uitkomsten pijn en functie (**hoofdstuk 11**) en hand mobiliteit (**hoofdstuk 12**) kunnen meten, om zo tot een selectie te komen van het meest geschikte meetinstrument. In deze studies keken we naar aspecten uit de zgn. 'OMERACT filter': *truth* ('Meet dit instrument wat het beoogt te meten?'), *discrimination* ('Kan dit instrument onderscheid maken tussen ziektestadia?', 'Kan dit instrument verandering over de tijd onderscheiden?' (vaak 'responsiviteit' genoemd), 'Kan dit instrument verschillen tussen behandelgroepen onderscheiden in een klinische studie?'), en *feasibility* ('Kan dit instrument gemakkelijk toegepast worden, met het oog op beperkingen in tijd, geld en interpretatie?'). In **hoofdstuk 11** richtten we ons op de Michigan Hand outcomes Questionnaire (MHQ), een vragenlijst over handklachten die niet eerder gevalideerd was voor gebruik bij patiënten met handartrose. We lieten zien dat de MHQ verschillende voordelen had ten opzichte van bestaande vragenlijsten. Zo meet deze vragenlijst bepaalde domeinen die niet door andere vragenlijsten worden gemeten, namelijk prestaties op het werk, esthetiek en tevredenheid, en lieten we zien dat deze domeinen valide waren. Het onderdeel van de vragenlijst dat pijn en functie meet, werd vergeleken met regelmatig gebruikte vragenlijsten naar handpijn en -functie bij handartrose (AUSCAN, Functional Index for Hand Osteoarthritis (FIHOA) en een visueel analoge schaal (VAS) van pijn). De verschillende vragenlijsten die hetzelfde domein (pijn of functie) zouden moeten meten, maten inderdaad deels dezelfde, maar deels ook andere aspecten van dat domein. Op het gebied van *discrimination* presteerde de MHQ over het algemeen tenminste net zo goed als de referentie instrumenten. Een belangrijk voordeel van de MHQ is dat deze, in tegenstelling tot de AUSCAN, gratis verkrijgbaar is. Nadelen zijn dat het een langere vragenlijst is, en dat de score voor pijn mogelijk moeilijker te interpreteren is. Alles bij elkaar

genomen was er geen pijn- of functievragenlijst die duidelijk superieur was ten opzichte van de andere vragenlijsten. In **hoofdstuk 12** vergeleken we verschillende instrumenten die hand mobiliteit kunnen meten, waaronder de Hand Mobility in Scleroderma test (HAMIS), vingertop-palm-afstand en de gemodificeerde Kapandji index. Hierbij bleek de HAMIS wat gunstigere eigenschappen te hebben in vergelijking met de rest. De betrouwbaarheid, *feasibility* en correlatie met andere uitkomstmaten was vergelijkbaar voor alle instrumenten. HAMIS was daarentegen het enige instrument dat patiënten met en zonder verminderde mobiliteit van de duim kon onderscheiden. Bovendien leek de HAMIS het meest responsief, alhoewel de verandering in hand mobiliteit tijdens de vervolgperiode van twee jaar over het algemeen klein was voor alle testen, waardoor het onderzoeken van responsiviteit bemoeilijkt werd.

In **hoofdstuk 13** beschrijven we de voortgang van de OMERACT handartrose werkgroep in de vier jaar na het opstellen van de set van kerndomeinen in 2014. Daarnaast presenteren we in dit hoofdstuk een geactualiseerde onderzoeksagenda, om toekomstige studies op te baseren.

In **hoofdstuk 14-16** hebben we ons gericht op het ontwikkelen van een MRI scoresysteem voor duimbasisartrose, de OMERACT Thumb base Osteoarthritis MRI Scoring system (TOMS). Dit is het eerste MRI scoresysteem voor de duimbasis, en heeft ervoor gezorgd dat we voor het eerst studies met MRI konden gaan uitvoeren bij patiënten met duimbasisartrose, om zo onder andere meer te weten te komen over de rol van ontsteking bij duimbasisartrose. De studies uit **hoofdstuk 7 en 8** hadden niet uitgevoerd kunnen worden zonder de ontwikkeling van de OMERACT TOMS. We beschrijven de ontwikkeling van de OMERACT TOMS in **hoofdstuk 14**. Daarnaast hebben we ook de betrouwbaarheid van het scoresysteem onderzocht, zowel cross-sectioneel (**hoofdstuk 14**) als longitudinaal (**hoofdstuk 16**). **Hoofdstuk 15** presenteert een atlas met referentie afbeeldingen, om gebruik van het scoresysteem te faciliteren.

Toekomstperspectieven

In dit hoofdstuk hebben we de bevindingen van studies beschreven in dit proefschrift samengevat, en belangrijke uitdagingen in het onderzoek naar handartrose besproken. Dit proefschrift biedt een overzicht van de huidige behandelingsmogelijkheden voor patiënten met handartrose, waaronder ook een vernieuwde EULAR-richtlijn voor de behandeling van deze ziekte. Verder draagt dit proefschrift bij aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor patiënten met handartrose. Naast een nieuwe behandelmogelijkheid voor patiënten met handartrose die een opvlamming van de ziekte hebben, levert dit proefschrift bewijs dat ontsteking een geschikt behandeldoel is. Uiteindelijk zou dit ook kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van behandelingen die het beloop van deze ziekte kunnen beïnvloeden. Daarnaast beschrijft dit proefschrift studies die bijdragen aan het optimaliseren van het meten van uitkomsten bij handartrose.

De HOPE studie (**hoofdstuk 5**) staat centraal in dit proefschrift, en is een unieke studie binnen het handartrose veld. Naast een directe klinische toepassing, zal deze studie het veld ook op twee andere manieren vooruitbrengen. De studie levert niet alleen nieuwe inzichten in het ziekteproces op, doordat het laat zien dat ontsteking beïnvloed kan worden bij handartrose, het is ook een schat van data om andere studies, met name die naar geschikte meetinstrumenten, uit te voeren.

Alhoewel de studies beschreven in dit proefschrift ons vele nieuwe inzichten hebben geboden in verschillende aspecten van handartrose, blijven er diverse vragen onbeantwoord en zijn er ook veel nieuwe vragen ontstaan, die aansporen tot verder onderzoek.

Zo blijkt uit **deel I** van dit proefschrift dat placebo-gecontroleerde dubbelblinde studies naar de effectiviteit van paracetamol en chirurgische interventies nog ontbreken. Ook zouden studies naar de effectiviteit van chondroïtine sulfaat, topicale NSAID's en intra-articulaire injecties met glucocorticoïden in de interfalangeaal gewrichten gerepliceerd moeten worden, omdat deze behandelingen nu slechts in één studie werden onderzocht. Een studie die meerdere onderzoeksvragen tegelijk zou kunnen beantwoorden, en een mooi voorbeeld van doelmatigheidsonderzoek, is een trial met drie interventiearmen waarin paracetamol, een topicale NSAID en placebo met elkaar worden vergeleken. Een ander belangrijk vervolg dat voortvloeit uit dit deel van het proefschrift, is het belang van de verspreiding en implementatie van de vernieuwde EULAR-richtlijn voor de behandeling van handartrose. In Nederland zou publicatie van een vertaling van deze richtlijn naar de Nederlandse situatie door beroepsorganisaties zoals de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) hiervoor heel waardevol zijn.

Vervolgonderzoek naar aanleiding van de opgedane kennis in **deel 2** van dit proefschrift omvat onder andere studies naar de lange termijn effecten van het onderdrukken van ontsteking. Dit zou kunnen worden onderzocht bij patiënten die voor langere periode worden behandeld met glucocorticoïden, maar omdat dit vaak bezwaarlijk is, zou hiervoor ook gedacht kunnen worden aan studies met nieuwe middelen die ontsteking kunnen onderdrukken, zoals janus kinase (JAK) inhibitors als interessant alternatief. Daarnaast is verdere studie naar de relatie tussen synovitis en pijn in de verzamelde data van de HOPE studie van interesse. Ook benadrukken de resultaten die laten zien dat duimbasisartrose een apart handartrose fenotype is, dat de ontwikkeling van aparte classificatiecriteria voor vinger- en duimbasisartrose van belang is.

Wat betreft vervolgonderzoek naar uitkomstmaten bij handartrose, waar in **deel 3** van dit proefschrift aandacht aan besteed wordt, is de HOPE studie, als positieve trial waarin veel uitkomsten werden gemeten met meerdere instrumenten, weer een belangrijke bron van waardevolle data. Zo kan deze data worden gebruikt om de sensitiviteit om verandering op de pikken van verschillende meetinstrumenten, die dezelfde uitkomst meten, te vergelijken. Een andere belangrijke vervolgstudie is de ontwikkeling van een geschikt meetinstrument voor het domein 'joint activity', mogelijk door meerdere bestaande instrumenten te combineren tot één score. Het uiteindelijke doel van het verder onderzoek naar meetinstrumenten is het ontwikkelen van een set van 'kern meetinstrumenten' ('core instrument set') passend bij de eerder vastgestelde set van 'kern uitkomsten'.

De studies beschreven in dit proefschrift dragen bij aan onze huidige denkwijze over de pathofysiologie en klinische zorg voor patiënten met handartrose, en kan handvaten bieden voor toekomstig onderzoek in dit veld.