



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Lessons learnt about two-year follow-up in hand osteoarthritis: the HOSTAS study.

Damman, W.

Citation

Damman, W. (2019, May 14). *Lessons learnt about two-year follow-up in hand osteoarthritis: the HOSTAS study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/72577>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/72577>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/72577> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Damman, W.

Title: Lessons learnt about two-year follow-up in hand osteoarthritis: the HOSTAS study

Issue Date: 2019-05-14

11

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Artrose is een aandoening waarbij alle weefsels van het synoviale gewricht betrokken zijn, waaronder het kraakbeen, het subchondrale bot en het synovium. Artrose leidt tot pijn, stijfheid en functiebeperking van het gewricht. Het vóórkomen neemt toe met de leeftijd, wat in een steeds ouder wordende bevolking een grote sociale en economische last betekent. De hand is één van de voorkeursplekken voor artrose, waarbij de vingergewrichten en de duimbasis het vaakst aangedaan zijn. Desondanks is er niet veel onderzoek naar handartrose gedaan. Hier dragen waarschijnlijk verschillende factoren aan bij; zoals meerdere betrokken gewrichten in één hand, het langzaam progressieve en variabele ziekteverloop en een gebrek aan ziekte-modificerende behandelopties en gestandaardiseerde uitkomstmaten. Om nieuwe en betere behandelingen te ontwikkelen en om patiënten te herkennen die de meeste baat hebben bij behandeling, is het van cruciaal belang om beïnvloedbare factoren te identificeren die een rol spelen in het ziekteproces en die verband houden met de belangrijkste uitkomstmaten. In dit proefschrift onderzochten we daarom de associatie tussen dergelijke factoren en ziektestatus en verergering van handartrose (**deel I**). Ook evalueerden we klinimetrische eigenschappen van uitkomstmaten (**deel II**).

Het HOSTAS cohort

Dit proefschrift is gebaseerd op gegevens uit het HOSTAS cohort (Hand OSTeoArthritis in Secondary care, handartrose in de tweede lijn). In deze observationele cohortstudie onderzoeken we determinanten van ziekte-uitkomsten, gebruik van klinimetrische instrumenten en de rol van ontsteking op MRI (magnetic resonance imaging) in primaire handartrose. Tussen juni 2009 en oktober 2015 werden patiënten van de polikliniek Reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) geïnccludeerd. De diagnose handartrose werd gesteld door de behandelend reumatoloog. Aangezien handartrose een klinische diagnose is, was de inclusie gebaseerd op de door de reumatoloog gestelde diagnose en niet op classificatiecriteria zoals die van het American College of Rheumatology (ACR), die veel in wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt. Vanaf januari 2011 werden er extra vragenlijsten aan het studieprotocol toegevoegd. Tussen maart 2011 en oktober 2012 werd er bij patiënten die hiervoor in aanmerking kwamen een MRI met contrast van de rechterhand gemaakt. Patiënten vulden jaarlijks vragenlijsten in, aangevuld met om het jaar een studiebezoek met lichamelijk onderzoek, MRI en röntgenfoto's.

Samenvatting en discussie

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de karakteristieken van het complete HOSTAS cohort met 538 patiënten. Hier zien we dat patiënten in het cohort variëren in stadia en subtypen van de ziekte, terwijl de gemiddelde leeftijd van 61 jaar en het percentage vrouwen van 86% juist passen bij een doorsnee patiënt met handartrose. Het is hierbij belangrijk om op te merken dat onze populatie patiënten betreft uit een tweede- en derdelijns centrum. Dit kan betekenen dat de resultaten niet representatief zijn voor alle patiënten met artrose, omdat deze patiënten meer symptomen en ergere handartrose kunnen hebben dan patiënten uit de eerste lijn of in de algemene bevolking. Onze resultaten kunnen dus niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar dergelijke populaties. Echter, deze selectie van patiënten in de tweede/derde lijn zou juist ook de groep kunnen zijn die het meest behoefte heeft aan, en het meest profiteert van, behandeling. Het is dus een relevante doelgroep voor handartrose-onderzoek. Grote cohorten zoals de onze waren tot op heden schaars. HOSTAS is gezien de grootte van het cohort, de diversiteit in uitkomstmaten waaronder MRI en de beschikbare follow-up data een waardevolle aanvulling voor het handartrose onderzoek.

Deel I: factoren die geassocieerd zijn met ziektestatus en –progressie in handartrose

Comorbiditeit (aanwezigheid van andere aandoeningen) is een patiëntgebonden factor die geassocieerd is met verhoogde ziektelast in veel chronische (musculoskeletale) aandoeningen. Aangezien veel patiënten met handartrose ouderen zijn, is het waarschijnlijk dat er vaak comorbiditeit voorkomt. Desondanks is de rol van comorbiditeit bij handartrose onduidelijk. Daarom beschreven we in **hoofdstuk 2** de vóórkomende comorbiditeiten en hebben we de relatie tussen comorbiditeit en ziektelast onderzocht, zowel voor algemene last (kwaliteit van leven) als ziekte-specifieke last (handpijn en –functie), en evalueerden we de klinische relevantie van deze relatie. Meer dan de helft van de patiënten in HOSTAS had één of meer comorbiditeiten, waarbij obesitas het meest voorkwam, gevolgd door hart-, vaat- en longziekten. De aanwezigheid van comorbiditeit was geassocieerd met hogere ziektelast, zowel bij musculoskeletale comorbiditeiten zoals bindweefselziekten als bij non-musculoskeletale comorbiditeiten waaronder longziekten en psychische ziekten, zoals depressie of angst. Deze toename in ziektelast was bovendien zo groot dat we deze als klinisch relevant beoordelen. Onze resultaten wijzen er op dat comorbiditeit beschouwd kan worden als contextuele factor bij de interpretatie van belangrijke ziekte-uitkomsten bij handartrose zoals kwaliteit van leven, handfunctie en handpijn. Comorbiditeit is daarom van belang bij ziektemanagement en voor toekomstig

wetenschappelijk onderzoek. Dit wordt onderschreven door de OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) handartrose groep, die comorbiditeit aanwees als mogelijke contextuele factor.

Psychosociale factoren zijn potentieel modificeerbare patiëntgebonden factoren die van invloed zijn op door patiënten gerapporteerde uitkomsten zoals functiebeperking. Kennis over deze factoren kan de variabiliteit in het ziekteverloop helpen verklaren en is van belang voor het ontwerpen van op-de-patiënt-toegesneden behandelstrategieën. Voor één van deze factoren, namelijk ziektepercepties, werd daarom in **hoofdstuk 3** de associatie onderzocht met patiënt-gerapporteerde functiebeperking. Wanneer mensen worden geconfronteerd met (symptomen van) een ziekte, maken ze een mentaal model om hun gezondheidsprobleem te begrijpen en te beheersen. Deze cognitieve en emotionele representaties en overtuigingen, de zogenaamde ziektepercepties, beïnvloeden de 'coping' (omgaan met ziekte), het gezondheidsgedrag en de gezondheidsuitkomsten van een patiënt. We zagen in dit hoofdstuk, dat er cross-sectioneel sterke associaties waren tussen negatieve ziektepercepties en meer functiebeperking. Percepties aan het begin van het onderzoek waren echter niet geassocieerd met meer functiebeperking na twee jaar, na correctie voor functiebeperking bij aanvang. De sterke relatie tussen ziektepercepties en functiebeperking bij aanvang suggereert dat door verbetering van ziektepercepties ook functiebeperking kan verbeteren. Ziektepercepties zijn geschikt als behandeloptie, als er verandering in mogelijk is en als deze verandering relevant is. Onze resultaten laten zien dat ziektepercepties inderdaad zo'n optie kunnen zijn; percepties veranderden in twee jaar naar minder negatief en meer chronisch en voor verschillende percepties was deze verandering geassocieerd met toename van patiënt-gerapporteerde functiebeperking.

Hoofdstuk 2 en 3 toonden dat de aanwezigheid van psychische symptomen (depressie, angst en negatieve ziektepercepties) was geassocieerd met meer handfunctiebeperking dan wanneer deze symptomen afwezig waren. In een eerder onderzoek bij mensen met musculoskeletale handproblemen was ook aangetoond dat verhoogde depressie- of angstscores geassocieerd zijn met negatieve ziektepercepties. Beide studies benadrukken het belang van de rol van psychologische factoren bij ziekte-uitkomsten.

Ziekte-gebonden factoren: de rol van ontstekingskenmerken op MRI

Röntgenfoto's worden veel gebruikt om structurele schade bij artrose te beoordelen. Deze structurele schade weerspiegelt echter veranderingen in het bot en kraakbeen, die onomkeerbaar zijn en markers zijn van late ziektestadia. Visualisatie van de ziekte in een eerder stadium kan helpen begrijpen welke processen betrokken zijn bij de pathogenese, wat weer kan bijdragen aan de identificatie van modificeerbare factoren. MRI is een

beeldvormende modaliteit die alle gewrichtsstructuren visualiseert, inclusief synoviale ontsteking en laesies in het subchondrale bot (beenmergslaesies [BML]). De klinische rol van ontstekingskenmerken op MRI, met name van BMLs, bij handartrose was nog nauwelijks bestudeerd. Verder onderzoek naar deze rol was daarom één van de doelstellingen van dit proefschrift.

Handpijn is een belangrijk symptoom bij handartrose en kan leiden tot verminderde kwaliteit van leven. Het is daarom belangrijk om de onderliggende mechanismen die bijdragen aan pijn te begrijpen. In **hoofdstuk 4** hebben we de rol van ontstekingskenmerken op MR-beelden en het gelijktijdig voorkomen van, en de interactie tussen, BMLs en synovitis bij handpijn onderzocht. We verrichtten dit onderzoek als substudie in het HOSTAS cohort bij 105 patiënten die een MRI met contrast ondergingen. BMLs en synovitis waren aanwezig bij, respectievelijk, meer dan de helft (56%) en bij bijna alle (90%) van de patiënten en ze waren geassocieerd met pijn in hetzelfde gewricht. Ook flexortenosynovitis en ontsteking rondom de extensorpees werden onderzocht; deze waren niet geassocieerd met pijn. Gestratificeerde analyses toonden aan dat BMLs niet geassocieerd waren met pijn in afwezigheid van synovitis, terwijl ernstige synovitis wel geassocieerd was met pijn in de afwezigheid van BMLs. Interactie werd waargenomen tussen BMLs en ernstige synovitis (score 2 of 3), dat wil zeggen, ernstige synovitis is geassocieerd met gewrichtspijn in handartrose en die pijn verergert wanneer gelijktijdig BMLs voorkomen. Dit suggereert dat synovitis het primaire doelwit is van de behandeling van pijn.

In **hoofdstuk 4** waren de totaalscores van BMLs en synovitis niet geassocieerd met patiënt-gerapporteerde handpijn op patiëntniveau. Zoals in **hoofdstuk 2 en 3** beschreven, is pijn een subjectieve ervaring die wordt beïnvloed door verschillende factoren in het individu: het patiënteffect. Bij patiëntniveau-analyse is het niet mogelijk te corrigeren voor dit patiënteffect. Analyse op gewrichtsniveau kan echter relaties blootleggen die niet aan het licht komen wanneer gewrichtsgebonden symptomen worden opgeteld tot globale scores. Het is hierbij belangrijk op te merken dat we alleen scores van de interfalangeale vingergewrichten hebben opgeteld zonder het duimbasisgewricht, terwijl dit gewricht een belangrijke bijdrage levert aan handpijn. Wanneer het duimbasisgewricht werd opgenomen in de globale score, werden inderdaad associaties gevonden tussen ontstekingskenmerken en handpijn op patiëntniveau, zoals bleek uit eerder echografisch onderzoek. Bij beschikbare informatie over een beperkt aantal gewrichten, zoals in onze studie, lijkt analyse op gewrichtsniveau voor subjectieve uitkomsten zoals pijn met locatie-specifieke kenmerken zoals BMLs en synovitis relevanter dan analyse op patiëntniveau.

Van de studie uit **hoofdstuk 4** leerden we dat effusie, ofwel vocht in het gewricht, vaak aanwezig was in vingergewrichten van patiënten met handartrose. Het was onduidelijk of dit samenhang met synoviale verdikking. Effusie op MRI is niet makkelijk te bestuderen, aangezien er geen aparte MRI-score voor effusie bestaat. In **hoofdstuk 5** presenteerden we een definitie voor MRI-effusie en onderzochten we het vóórkomen en de klinische rol van effusie. Deze studie werd uitgevoerd in een subgroep van patiënten uit het HOSTAS cohort die een MRI met contrast hadden ondergaan en van wie lichamelijk onderzoek bij inclusie en follow-up röntgenfoto's na twee jaar beschikbaar waren. Effusie was aanwezig in 17% van de onderzochte gewrichten, zowel met als zonder synovitis. Deze laatste bevinding, dat effusie ook aanwezig kon zijn zonder synovitis, was opmerkelijk, omdat effusie vaak beschouwd wordt als neveneffect van synovitis. Het kan niet uitgesloten worden dat synovitis wel aanwezig was, maar dusdanig weinig was om gezien en gescoord te worden op MR beelden. In de analyses was effusie zonder synovitis niet positief geassocieerd met pijn of radiografische progressie; er leek een beschermend effect aanwezig. In strijd met onze hypothese, werd de bekende associatie tussen synovitis en radiografische progressie verzwakt door de aanwezigheid van effusie. Het is onbekend wat het mechanisme achter dit beschermende effect is. Wellicht wordt het verklaard door een vermindering van mechanische stress, door ontstekingsremmende of herstelbevorderende stoffen in de synoviale vloeistof of doordat het gewricht zich in een ander ziektestadium bevindt. Concluderende wijzen onze resultaten er op dat MRI-effusie aanwezig is in interfalangeale gewrichten, dat het als apart kenmerk gedefinieerd kan worden in een score en dat het van klinisch belang lijkt. Deze bevindingen zijn in lijn met eerdere studies met echografie en MRI die effusie onderzochten in vingergewrichten in reumatische ziekten waaronder handartrose.

Uit **hoofdstuk 4** bleek dat de aanwezigheid van synovitis en BMLs klinisch relevant was bij handpijn bij patiënten met handartrose. Of dit ook voor andere uitkomsten na twee jaar zo is, onderzochten we in **hoofdstuk 6**. In dit hoofdstuk keken we naar de associatie tussen synovitis en BMLs aan het begin van het onderzoek en het ontstaan en de verergering van radiografische schade na twee jaar op gewrichtsniveau in vingergewrichten en op patiëntniveau, in dezelfde subgroep van HOSTAS als in **hoofdstuk 5**. We vonden dat zowel BMLs als synovitis geassocieerd waren met radiografische progressie. Dit resultaat werd gezien op gewrichtsniveau en op patiëntniveau. Bovendien gold het zowel voor het ontstaan als voor verergering van radiografische schade. Deze resultaten betekenen dat hoe meer ontsteking er is, wat al vastgesteld kan worden door onderzoek van één hand, hoe groter de kans op verergering van schade op röntgenfoto's in beide handen. Samen met **hoofdstuk 5** toont dit hoofdstuk aan dat verschillende gewrichtsweefsels van belang

zijn in het ziekteproces van handartrose. Ook laat het zien dat MRI gebruikt kan worden om gewrichten die vatbaar zijn voor ontstaan en verergering van schade te detecteren.

Als volgende stap onderzochten we in **hoofdstuk 7** verandering in ontstekingskenmerken na twee jaar. We waren er vooral in geïnteresseerd of een vermindering van synovitis/BMLs geassocieerd was met verlies, of tenminste vermindering, van gevoeligheid van het gewricht. Dit zou ontsteking namelijk relevant maken als doel om op te interveniëren. Gevoeligheid van het gewricht, gescoord door de onderzoeksverpleegkundige als pijn bij palpatie, wordt hier onderscheiden van pijn, aangegeven door de patiënt op een handdiagram. We scoorden de MRI beelden in onbekende tijdsvolgorde. Dit deden we omdat de standaard, scores in chronologische tijdsvolgorde, zou kunnen leiden tot bias, omdat de beoordelaar uit zou kunnen gaan van verslechtering over de tijd. Dit is aannemelijk als er structurele laesies zoals osteofyten wordt gescoord, maar niet bij ontsteking, wat over de tijd ook kan verbeteren. Onze resultaten bevestigden dat er niet uit kan worden gegaan van verslechtering: synovitis en BMLs namen zowel af als toe over twee jaar tijd in verschillende patiënten. Het scoren van MR beelden in onbekende tijdsvolgorde moet dus in overweging worden genomen. In dit hoofdstuk zagen we dat na twee jaar een vermindering in synovitis, maar niet in BMLs, geassocieerd was met verminderde gevoeligheid. Ook zagen we dat een toename van synovitis en osteofyten juist geassocieerd was met toename van gevoeligheid. Na stratificatie werd duidelijk, dat BMLs effect modificatoren waren in de relatie tussen synovitis en gevoeligheid bij palpatie. Een andere studie in handartrose heeft eerder vergelijkbare resultaten laten zien; een relatie tussen afnemende/verdwenen synovitis op MRI en afname van gevoeligheid van het gewricht. In die studie werden gewrichten geselecteerd voor analyse alleen op basis van aanwezigheid van de uitkomst (gevoeligheid). In onze studie selecteerden wij daarentegen gewrichten voor analyse op aanwezigheid aan het begin van het onderzoek van zowel de determinant (het MRI kenmerk) als de uitkomst (gevoeligheid). Aanwezigheid van de determinant bij aanvang van het onderzoek betekent dat er potentieel tot verandering is in de determinant (in andere woorden, er is ontsteking die minder kan worden). Dit geeft de mogelijkheid om te bepalen of ontsteking een behandeldoelwit kan zijn. De resultaten uit dit hoofdstuk en **hoofdstuk 4** suggereren dat synovitis een relevanter doelwit is bij vermindering van pijn in handgewrichten dan BMLs.

Deel II: klinimetrische eigenschappen van uitkomstmaten in handartrose

Zoals we in **deel I** hebben laten zien, zijn handpijn en structurele laesies belangrijke uitkomstmaten in ziektestatus en –progressie in handartrose. Ook zijn handpijn en structurele schade, maar ook gewrichtsactiviteit, aangewezen door de OMERACT handartrose werkgroep als kerndomeinen voor wetenschappelijk onderzoek in handartrose. Dit onderzoek heeft daarom behoefte aan gevalideerde ziekte-specifieke instrumenten om zulke uitkomsten/domeinen te meten. Daarom evalueerden we in **deel II** van dit proefschrift de validiteit en responsiviteit van nieuwe instrumenten voor het meten van handpijn, gewrichtsactiviteit en kraakbeenverlies.

In **hoofdstuk 8** onderzochten we deze eigenschappen van de totaalscore van het aantal door de patiënt gerapporteerde pijnlijke handgewrichten versus de totaalscore van het aantal gevoelige handgewrichten zoals gescoord door de onderzoeksverpleegkundige. We hypothetiseerden, dat de correlatie tussen deze twee maten tenminste matig zou zijn. De correlatie was echter slechts zwak. Dit gold ook voor correlaties van beide maten met andere maten van handpijn. Hieruit concludeerden we dat de twee totaalscores niet hetzelfde construct ‘handpijn’ meten. De totaalscore van patiënt-gerapporteerde pijnlijke gewrichten was consistent hoger dan de totaalscore van onderzoeker-gescoorde gevoelige gewrichten. De overeenkomst voor de totaalscores was laag, omdat scores per gewricht het meest overeenkwamen in gewrichten die weinig tot niet pijnlijk/gevoelig waren. Wij concludeerden dat de twee maten niet zomaar uitwisselbaar zijn. Echter, de eigenschappen van de maten afzonderlijk zijn gelijk, dus er is geen duidelijke voorkeur voor de één of de ander. Als verder onderzoek onze resultaten kan bevestigen, lijkt de totaalscore van patiënt-gerapporteerde pijnlijke gewrichten een bruikbare en praktische maat voor het meten van handpijn.

Naast het meten van pijn, is de totaalscore van onderzoeker-gescoorde gevoelige gewrichten ook voorgesteld door de OMERACT als instrument om gewrichtsactiviteit te meten. Het was echter onbekend of dit als instrument valide zou zijn. Gewrichtsactiviteit, ofwel ziekteactiviteit, in handartrose geeft het onderliggende ziekteproces weer, met aspecten van pijn en ontsteking. Ons eerdere werk liet zien dat de totaalscore van onderzoeker-gescoorde gevoelige gewrichten, in de vorm van de Doyle index, inderdaad correleerde met beide aspecten. In **hoofdstuk 8** zagen we dat gewrichtsactiviteit slechts deels wordt weergegeven in elk van de totaalscores, te zien aan de zwakke convergente correlaties van beide scores met andere maten van pijn en ontsteking. Totaalscores van pijnlijke/gevoelige gewrichten als instrument voor het meten van gewrichtsactiviteit lijken dus onvoldoende valide. Een instrument voor het meten van gewrichtsactiviteit kan

wellicht beter bestaan uit een samengestelde score van pijn en ontsteking, zodat beide aspecten meegenomen worden.

Kraakbeenverlies is een kenmerk van structurele schade in artrose. Aangezien kraakbeen zelf niet zichtbaar is op röntgenfoto's, wordt de ruimte tussen de botdelen, ofwel de gewrichtsspleet, gebruikt als maat voor het kraakbeen(verlies). De gouden standaard voor het scoren van de gewrichtsspleet zijn visuele semi-kwantitatieve methoden zoals die in de OsteoArthritis Research Society International (OARSI) atlas. Bij deze methode worden er graden van vernauwing gescoord (in de OARSI atlas 0-3). Zulke methoden zijn echter afhankelijk van de persoon die scoort en zijn beperkt in een aantal graden. Kraakbeenverlies over relatief korte tijd in handartrose is lastig te scoren, omdat het zulke kleine veranderingen betreft. Er is daarom behoefte aan objectievere en sensitievere methoden. Geautomatiseerde metingen zoals de 'joint space width' (JSW) meting, waarbij de breedte van de gewrichtsspleet wordt vastgesteld, zouden hiervoor geschikt kunnen zijn. In **hoofdstuk 9** onderzochten we daarom de validiteit en responsiviteit van semi-automatische kwantitatieve metingen van de JSW en vergeleken dit met semi-kwantitatieve scores voor vernauwing van de gewrichtsspleet (joint space narrowing [JSN]). In dit hoofdstuk gebruikten we data uit de ECHO studie, een longitudinaal observationeel onderzoek in patiënten met handartrose. Patiënten in de ECHO studie hadden matige tot ernstige handartrose en waren wat betreft leeftijd en geslacht vergelijkbaar met de patiënten in het HOSTAS cohort. In de ECHO studie konden we validiteit van de JSW/JSN methodes onderzoeken door te vergelijken met een externe standaard, namelijk ontsteking op echo. Onze studie toonde dat de JSW methode kleine veranderingen over 2,6 jaar tijd kan detecteren, maar dat er veel meetfouten optreden. De JSW methode classificeerde andere gewrichten met radiografische progressie dan de JSN methode. Ook liet de JSW methode zwakkere associaties zien met ontstekingsparameters in vergelijking met de JSN methode. We concludeerden daarom dat de JSW methode slechter presteerde dan de JSN scores in deze populatie. We zagen echter, dat de gewrichten met JSN-score '0 = normaal' de grootste variatie in JSW meting hadden. De JSN methode is niet in staat om verder te differentiëren door beperkingen in de gradering, terwijl de JSW meting het mogelijk maakt om een kleine gewrichtsspleetvernauwing over de tijd te meten. In artrose in een vroeg stadium zijn de gewrichtsranden beter gedefinieerd, waardoor het programma makkelijker 'leest' en er weinig handmatige aanpassingen nodig zijn. Ook zijn bij artrose in een vroeg stadium de vingers niet gebogen en zijn er geen erosies, wat tot minder meetfouten zal leiden. Toekomstige longitudinale studies zouden kunnen onderzoeken of de JSW methode van nut is om kleine veranderingen te detecteren bij patiënten met artrose in een vroeg stadium.

Conclusies

In **deel I** lieten we, in ons grote en welomschreven tweede/derdelijns cohort met patiënten met primaire handartrose, zien dat zowel patiëntgebonden factoren (comorbiditeit en ziektepercepties) als gewrichtsgebonden factoren (ontsteking op MRI) geassocieerd waren met ziektelast en –progressie. Een optimale behandelstrategie voor handartrose zou dus gericht moeten zijn op beide soorten factoren. Al na twee jaar, wat goed de termijn zou kunnen zijn van een klinisch onderzoek, was er klinisch relevante verandering opgetreden en deze verandering was geassocieerd met de onderzochte determinanten. Comorbiditeit, ziektepercepties en ontsteking op MRI zijn allen in potentie beïnvloedbare factoren en daarom interessant als behandeloptie.

In de **hoofdstukken 4-7** gingen we dieper in op ontsteking zoals te zien op MRI. We lieten zien dat dit een belangrijke rol speelt in handartrose. Deze resultaten zijn in lijn met een andere handartrose-studie met MRI en ondersteunen, samen met studies die ontsteking met echografie onderzochten, de hedendaagse visie dat handartrose een ontstekingsziekte is. Helaas is het tot nu toe nog niet gelukt om deze visie te vertalen naar behandeling. Dit blijkt uit verschillende studies die het effect van ontstekingsremmende medicatie, zoals corticosteroïden en biologicals, hebben onderzocht en die geen duidelijk effect aantoonde. Welke ontstekingsparameter het meest relevant is, hangt af van het behandeldoel. **Hoofdstuk 4 en 7** duiden er op dat synovitis het meest relevant is bij handpijn, terwijl **hoofdstuk 5 en 6** lieten zien dat zowel synovitis, als effusie, als BMLs interessant zijn met betrekking tot gewrichtsschade op röntgenfoto's. Een behandelaar zal op de korte termijn symptomen willen behandelen en zich daarom richten op pijnverlichting door synovitis te behandelen. Op de lange termijn is schade geassocieerd met meer symptomen, zodat ook het voorkomen van radiografische progressie een relevant behandeldoel is.

In **deel II** evalueerden we de validiteit en responsiviteit van twee nieuwe instrumenten: de totaalscore van patiënt-gerapporteerde pijnlijke handgewrichten en semi-automatische metingen van de gewrichtsspleet (JSW). Beide methoden hebben praktische voordelen ten opzichte van de standaardmethoden waarmee ze werden vergeleken, omdat ze minder tijd kosten en minder afhankelijk zijn van de persoon die de score geeft. Het instrument voor het meten van handpijn lijkt waardevol, hoewel resultaten in verder onderzoek bevestigd moeten worden. De semi-automatische meting van de gewrichtsspleet presteerde minder goed dan de gouden standaard en lijkt daarom vooralsnog ongeschikt als nieuw instrument, althans in onze populatie.

Toekomstperspectief

Uitkomstmaten

In dit proefschrift hebben we laten zien dat radiografische progressie van handartrose al na twee jaar aanwezig en van belang is. Handartrose blijft echter een aandoening met een langzaam progressief ziektebeloop, waarbij de symptomen fluctueren over de tijd. Het is daarom belangrijk om ook over langere tijd de rol van determinanten, zoals ontsteking op MRI, in het ziekteproces te onderzoeken. Longitudinale cohorten zijn voor handartrose zeldzaam, waarbij er slechts één ander cohort is dat ook beschikt over MRI. HOSTAS is daarom recent verlengd naar een follow-up van acht jaar. Bij het uitvoeren van langlopende cohorten, moet er periodiek geëvalueerd worden over efficiënte logistiek, motivatie van patiënten om mee te blijven doen en het nut van de afzonderlijke onderzoeken en vragenlijsten. Naast de instrumenten beschreven in dit proefschrift onderzochten we daarom ook de Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ). De MHQ heeft bruikbare aspecten in vergelijking met veelgebruikte vragenlijsten (AUSCAN en FIHOA) en is daarom geschikt voor gebruik bij handartrose. Hoewel de MHQ, AUSCAN en FIHOA verschillende constructen van pijn lijken te meten, is drie vragenlijsten voor één domein teveel. Er ligt daarom de komende jaren een belangrijke rol voor de OMERACT handartrose werkgroep om te bepalen welke uitkomstmaten er voor de verschillende domeinen gebruikt zouden moeten worden.

In verschillende hoofdstukken bestudeerden we pijn als uitkomstmaat. Pijn in handartrose is multifactorieel van aard en mede hierdoor lastig te onderzoeken. Het wordt beïnvloed door biologische, psychologische en sociale factoren, waaronder ontsteking, maar waarschijnlijk ook centrale sensitisatie. Om de rol van pijn in handartrose duidelijker te krijgen, kunnen centrale pijnmetingen aan het HOSTAS protocol toegevoegd worden. Ook zou het gebruik van pijnmedicatie, wat tweederde van de deelnemers in HOSTAS gebruikt (**hoofdstuk 2**), beter gedocumenteerd moeten worden om de bijdrage aan pijn(verlichting) te bepalen.

In **hoofdstuk 5** lieten we zien dat MRI-effusie aanwezig is in de vingergewrichten van patiënten met handartrose en dat het van klinisch belang lijkt. Voor verder onderzoek naar dit kenmerk zou effusie als apart kenmerk aan de score toegevoegd moeten worden, waarbij MRI met contrast nodig is om een goed onderscheid te kunnen maken tussen effusie en synovitis. Bij het scoren van de beelden moet er tevens onderscheid gemaakt worden tussen vocht in de flexorpeeschede, een veelvoorkomend kenmerk bij gezonde vrijwilligers, en effusie. Om mogelijke ontstekingsremmende of herstel-bevorderende

stoffen in effusie te onderzoeken, kan gewrichtsvocht van patiënten vergeleken worden met dat van gezonde individuen.

In de **hoofdstukken 4, 6 en 7** lieten we zien dan BMLs een rol hebben in handpijn en structurele schade. Wat echter de precieze aard van BMLs is, is nog niet duidelijk. Een recent overzichtsartikel bestudeerde histologische veranderingen bij BMLs en toonde dat BMLs samenhangen met verschillende histologische kenmerken zoals fibrose en necrose. Dit kan betekenen dat BMLs verschillende ziektestadia reflecteren. In het overzichtsartikel konden geen conclusies getrokken worden over het pathologische proces van BMLs. Duidelijkheid over de aard van BMLs, en daarmee ook de mogelijkheid om behandelingen hierop aan te passen, kan een thema zijn voor verder onderzoek.

In dit proefschrift hebben we in de MRI studies alleen de interfalangeale vingergewrichten onderzocht; een keuze gemaakt op basis van het veel vóórkomen van artrose in deze gewrichten, de beschikbaarheid van een scoringsstelsel en de haalbaarheid van het scanprotocol. De duimbasis is echter ook vaak aangedaan in handartrose en dit gaat gepaard met pijn en functiebeperking. Er waren nog geen MRI-studies beschikbaar over de duimbasis. Het scanprotocol van HOSTAS is daarom na oktober 2012 aangepast: er werd niet langer contrastvloeistof toegediend en beelden van de duimbasis werden toegevoegd. Op basis van deze beelden is recent het OMERACT duimbasisartrose scoresysteem (TOMS) ontwikkeld. Het eerste onderzoek met deze score liet zien dat ontsteking in de duimbasis een andere rol speelt dan in de vingergewrichten.

Het is aannemelijk dat veel patiënten met handartrose in de eerste lijn blijven en niet verwezen worden voor dit probleem. Bovendien verschuift in veel landen steeds meer zorg van de tweede naar de eerste lijn en stijgen de kosten van zorg en wetenschappelijk onderzoek. Het is daarom belangrijk om de eerste lijn meer te betrekken bij onderzoek naar handartrose. De instrumenten die we in **deel II** onderzochten, maar ook testen voor handmobiliteit die we onderzochten en die buiten dit proefschrift beschreven zijn, zijn relatief goedkoop en praktisch. Na validatie van deze testen in de eerste lijn zouden ze bij eerstelijns onderzoek ingezet kunnen worden.

Interventies

Uit **deel I** bleek dat comorbiditeit een rol speelt bij ziekte-specifieke ziektelast in handartrose. Nieuwe studies kunnen zich richten op de effecten van het behandelen van comorbiditeit op deze ziektelast. Ook bleek dat ziektepercepties een relatie hebben met handfunctiebeperking. Interventiestudies voor ziektepercepties in andere chronische ziekten toonden veelbelovende resultaten. Er zijn tot nu toe nog geen interventiestudies afgerond in handartrose, maar er loopt wel een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

op de afdeling Reumatologie van het LUMC, namelijk de 'Grip on Pain' studie. Dit is een eHealth programma gericht op online chronische pijn behandeling waarbij psychoneurobiologische factoren worden meegenomen.

Op basis van **hoofdstuk 4-7** verwachten we dat ontsteking verminderd kan worden door ontstekingsremmende medicatie zoals steroïden. Op de afdeling Reumatologie van het LUMC loopt momenteel een gerandomiseerd onderzoek gebaseerd op deze hypothese: de HOPE-studie. Dit is een 'proof-of-concept' studie waarbij het effect van een lage dosering prednison op pijn en ontsteking wordt onderzocht. Er zijn recent ook andere 'proof-of-concept' studies gedaan in patiënten met erosieve handartrose met ontsteking. Een gerandomiseerd onderzoek met etanercept, een blokker van de ontstekingsbevorderende cytokine tumor necrose factor (TNF), liet geen effect zien in vergelijking met placebo op het primaire eindpunt, namelijk handpijn na 24 weken. De per protocol analyse (dit zijn de patiënten die de studie voltooid hebben en ontsteking hadden bij het begin van de studie) suggereerde echter, dat etanercept wel degelijk een gunstig effect had ten opzichte van placebo op pijn en structurele schade, vooral in gewrichten met tekenen van ontsteking zoals zachte zwelling en roodheid. Bovendien was er een afname van BMLs te zien, vooral als er ook ernstige synovitis in dat gewricht aanwezig was. Deze resultaten suggereren, dat TNF een rol speelt in de pathofysiologie van erosieve handartrose met ontsteking. In een ander gerandomiseerd onderzoek met 'cross-over design', die adalimumab, ook een TNF-blokker, onderzocht werd echter geen effect op pijn, synovitis of BMLs aangetoond in vergelijking met placebo na 12 weken. Twee gerandomiseerde onderzoeken met hydroxychloroquine, ook een ontstekingsremmer, in patiënten met symptomatische handartrose toonden geen effect op pijn in vergelijking met placebo. Deze resultaten staan in contrast tot de aangetoonde effecten van deze medicatie in andere gewrichtsziekten met ontsteking zoals reumatoïde artritis. Dit suggereert dat ontsteking een andere rol speelt in artrose dan in andere gewrichtsziekten met ontsteking. Het blijft dus een thema van verder onderzoek wat de precieze rol van ontsteking is in handartrose en hoe dit het beste behandeld kan worden.

Uitgaande van dit proefschrift zou toekomstig handartrose onderzoek zich moeten richten op twee hoofdthema's. Het eerste is het verder ontrafelen van het ziekteproces om behandelingen te kunnen ontwikkelen die de ziekte vertragen of stoppen. Het tweede is het bepalen van de beste zorg voor patiënten met handartrose; dit is bij voorkeur persoonsgericht, waarbij comorbiditeit, wensen en verwachtingen, gewrichtsontsteking en ziektelast in ogenschouw wordt genomen.