



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Outcome of osteoarthritis and arthroplasty from patient perspective to molecular profiling.

Meessen, J.M.T.A.

Citation

Meessen, J. M. T. A. (2019, September 26). *Outcome of osteoarthritis and arthroplasty from patient perspective to molecular profiling*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/78663>

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/1887/78663>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/78663> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Meessen, J.M.T.A.

Title: Outcome of osteoarthritis and arthroplasty from patient perspective to molecular profiling.

Issue Date: 2019-09-26

Appendix

Nederlandse Samenvatting

Riassunto Italiano

Curriculum Vitae

List of Publications

Dankwoord



Nederlandse Samenvatting

Artrose is een progressieve ziekte die de gewrichten aantast. Door artrose slijt het kraakbeen in het gewricht waardoor uiteindelijk bot-op-bot contact ontstaat. Bewegen wordt steeds pijnlijker en de patiënt functioneert steeds minder goed in het dagelijks leven. De diagnose 'artrose' is lastig te stellen omdat er weinig samenhang zit tussen de radiologische en de klinische symptomen. Er zijn patiënten met veel radiologische schade die weinig pijn ervaren, terwijl er ook patiënten zijn met heel veel pijn maar die erg weinig radiologische schade hebben. Op het moment is er nog geen genezing mogelijk voor artrose. Medicatie is gericht op symptoombestrijding terwijl de ziekte progressief doorgaat met het aantasten van de gewrichten. Uiteindelijk zal, als de pijn te erg wordt, een gewrichtsvervangende operatie worden uitgevoerd. Deze operaties (totale heup arthroplastiek (THA) voor de heup en totale knie arthroplastiek (TKA) voor de knie) worden erg vaak uitgevoerd en 95% van de geplaatste protheses blijven tot 15 jaar na de operatie goed zitten.

Ondanks deze goede prognoses, is toch 15 tot 20% van de mensen die een gewrichtsvervangende operatie ondergaan, na afloop niet tevreden. Er zijn vele verklaringen te bedenken voor deze slechte uitkomsten zoals operatieve factoren (bijv. chirurgische technieken), gewrichtsstatus (bijv. mate van artrose) maar ook patiënt gerelateerde factoren zoals verwachtingen, patiënt selectie en preoperatieve functionele status. De preoperatieve functionele status van de patiënt is gelinkt aan de metabole staat van de patiënt, welke ook invloed heeft op de mate waarop een patiënt kan herstellen en revalideren na een operatie. Daarnaast kan de uitkomst van een gewrichtsvervangende operatie worden beïnvloed door de prothese zelf, waarbij bijvoorbeeld deeltjes, die uit het gewrichtsvlak van de twee delen van de prothese slijten, kunnen leiden tot lichamelijke reacties.

De invloed van de deeltjes die vrijkomen bij een metaal-op-metaal (MOM) heupprothese vergeleken met een niet-metal-op-metaal (non-MOM, bijvoorbeeld polyethyleen, keramiek of carbon) prothese op mortaliteit is bestudeerd in **hoofdstuk 2** met behulp van een meta-analyse en systematische review.

Zevenenveertig artikelen met 4.000 patiënten uit gerandomiseerde studies en 500.000 patiënten uit observationele studies werden samengevoegd. Bij een follow-up van 10 jaar bestond er 8.5% risico verschil ten nadele van de mensen met een MOM-heupprothese vergeleken met mensen met een non-MOM heupprothese.

Bij mensen die de prothese minder dan 10 jaar geleden hadden gekregen vonden we dit risico verschil niet. Dit suggereert dat er een dosis-effect relatie is tussen de Chroom-Kobalt deeltjes, die vrijkomen bij de MOM-protheses, en de uiteindelijke mortaliteit. Er is meer onderzoek nodig naar de exacte mechanismen, daarnaast is het belangrijk om de patiënten met een MOM-prothese van dichtbij te volgen en indien nodig hun prothese te vervangen.

Een goed functionerende prothese betekent dat je deze goed kunt gebruiken in het dagelijks leven. Om te kijken in hoeverre mensen met een nieuwe heup of knie bewegen in het dagelijks leven hebben we in **hoofdstuk 3** de mate van fysieke activiteit van patiënten vergeleken met die van de algemene Nederlandse bevolking. De waarden van de Nederlandse bevolking worden door het CBS bijgehouden, de waarden van de mensen die een gewrichtsvervangende operatie hebben ondergaan werden verzameld middels een vragenlijst 6-22 maanden na operatie.

Wanneer we tijd en intensiteit van beweging per week tussen de groepen vergeleken en corrigeerden voor verschil in leeftijd, geslacht, BMI en opleidingsniveau zagen we dat mensen met een nieuwe heup of knie vaker voldoen aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen (5 dagen per week 30 minuten matig bewegen). Daarnaast bewogen mensen met een nieuwe heup zelfs 13.8% meer als we beweging in absolute minuten uitdrukten.

Er zijn verschillende verklaringen te bedenken voor deze vindingen. Zo krijgen mensen met een nieuwe heup of knie fysiotherapie tijdens hun revalidatie, wat kan leiden tot een verandering van leefstijl. Daarnaast zijn deze mensen meer gefocust op de mate waarin zij bewegen, waardoor er een (te) optimistische inschatting gemaakt kan worden van de mate van bewegen.

Ongeveer 80% van de mensen die een gewrichtsvervangende operatie ondergaan zijn ouder dan 60 jaar. Het verouderingsproces binnen deze leeftijdsgroep verloopt

heel verschillend. De ene persoon verouderd sneller dan de ander, een proces dat gereflecteerd wordt in het concept van “frailty”, oftewel “kwetsbaarheid”.

Kwetsbaarheid behelst een lagere weerstand tegen ziektes, en weerspiegelt de reserves die een patiënt heeft om stressors, zoals een gewrichtsvervangende operatie, op te vangen. Zou het zo kunnen zijn dat de mensen met een slechte uitkomst een lagere weerstand hebben?

Om de weerbaarheid van ouderen te meten zijn er verschillende vragenlijsten ontworpen. Een van deze vragenlijsten, de Groningen Frailty Indicator (GFI), hebben we in **hoofdstuk 4** gevalideerd voor artrose patiënten die op de wachtlijst staan om een gewricht vervangende operatie te ondergaan. Nadat we hadden aangetoond dat de GFI gebruikt kan worden in onze populatie, vonden we dat 33% van de heup- en 24% van de knie artrose patiënten die binnenkort een gewrichtsvervangende operatie ondergaan kwetsbaar zijn.

In **hoofdstuk 5** hebben we gekeken of de uitkomst van een gewrichtsvervangende operatie voor deze kwetsbare patiënten verschilt van de niet-kwetsbare patiënten. De functionele uitkomsten verbeterden met een vergelijkbare maat in de kwetsbare en niet-kwetsbare patiënten, maar omdat de kwetsbare patiënten een slechtere functionele score hadden voor de operatie was hun uiteindelijke functionaliteit een jaar na de operatie slechter vergeleken met niet-kwetsbare patiënten.

Het kan dus zo zijn dat het, in het belang van de patiënt, belangrijk is om voorafgaand aan de operatie de functionele score te verbeteren door middel van bijvoorbeeld pre-operatieve fysiotherapie. Of dat er niet te lang gewacht moet worden met het uitvoeren van een gewrichtsvervangende operatie, zodat de patiënt niet teveel van zijn/haar functionaliteit verliest. Op dit moment zijn er nog geen vaste richtlijnen wanneer een patiënt onder het mes gaat, mede doordat artrose zo'n heterogeen ziekte beeld heeft. Meer onderzoek naar het optimale moment voor het uitvoeren van een gewrichtsvervangende operatie is nodig.

Omdat een vragenlijst misschien geen goede reflectie is van kwetsbaarheid, hebben we in **hoofdstuk 6** gekeken naar een meer objectieve maat: handknijpkracht. Het is aangetoond dat handknijpkracht gerelateerd is aan de algemene spierkracht,

gezondheid en mortaliteit. Toegepast in patiënten die een gewrichtsvervangende operatie ondergaan, voorspelt handknijpkracht de uitkomst op enkele onderdelen van functionele vragenlijsten, namelijk 'sport & recreatie' en, voor heup patiënten, 'symptomen'.

Doordat handknijpkracht een makkelijk te meten maat is, en het iets kan zeggen over de te verwachten effecten van de gewrichtsvervangende operatie, kan het geïmplementeerd worden in het "shared decision making proces" voorafgaand aan de operatie.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat er een verband is tussen artrose en ongezonde metabole parameters zoals hoog BMI, een hoge heup-taille ratio en een hoge proportie van vetmassa. Daarnaast is aangetoond dat wanneer een artrose patiënt gewicht verliest hij/zij minder last heeft van de symptomen van artrose. Dit verband lijkt verklaart te kunnen worden door de mechanische belasting van het lichaam op de heup en knie, maar het feit dat dit verband ook is aangetoond voor hand-artrose betekent dat er misschien meer aan de hand is. Studies hebben aangetoond dat ook klassieke markers voor een slechte metabole status, zoals lage-dichtheid cholesterol (LDL-cholesterol), gelinkt zijn aan artrose. Zo worden er steeds meer aanwijzingen gevonden dat artrose een onderdeel is van het metabool syndroom.

Metabolieten zijn de producten van verschillende lichamelijke processen die plaatsvinden op het snijvlak van het genoom en de omgeving. Een metabool profiel van een persoon kan een indicatie geven van de metabole status van een patiënt, waarbij een slechte metabole staat kan betekenen dat een patiënt meer vatbaar is voor de ontwikkeling van allerlei ziekten zoals artrose. Daarnaast zou dit metabool profiel misschien op de lange termijn een indruk kunnen geven van de 'kwetsbaarheid' van een patiënt en op die manier patiënten met slechte uitkomsten pre-operatief onderscheiden van patiënten met een goeie uitkomst.

Daarom hebben we in **hoofdstuk 7** gekeken of er bepaalde metabolieten zijn die gerelateerd zijn aan artrose en aan de progressie van artrose. Uiteindelijk hebben

we 231 verschillende metaboliëten gemeten en deze teruggebracht naar 23 samengestelde scores van groepjes gecorreleerde metaboliëten. Van deze metaboliëten-groepen lieten er drie interessante associaties zien met zowel prevalentie artrose als de progressie van artrose.

Allereerst was er de score die bestond uit histidine en glutamine, welke een negatieve associatie liet zien met prevalentie heup en knie artrose en met de progressie van knie artrose. Daarnaast was een score van de opbouw van vetzuren positief geassocieerd met prevalentie heup en knie artrose en met progressie van heup artrose. Deze score bestond uit de lengte van het vetzuur en de mate waarin deze vetzuren verzadigd zijn. Langere verzadigde ketens zijn geassocieerd met artrose, daarnaast is al bekend dat deze ook geassocieerd zijn met het metabole syndroom. Ten slotte vonden we ook een associatie met een score die bestond uit alanine, lactaat en pyruvaat. Alle drie deze metaboliëten zijn gelinkt aan de energiehuishouding. Deze 'energie'-score had een positieve associatie met prevalentie heup en knie artrose en een negatieve associatie met de progressie van artrose. Het zou kunnen zijn dat we dit op het oog tegenstrijdige resultaat vinden doordat de verbranding van de cel kan omslaan van aëroob naar anaëroob.

Deze drie scores zullen verder moeten onderzocht om duidelijk te maken hoe deze mechanismes werken en hoe ze verband houden met artrose. Desondanks is het een aanwijzing dat artrose waarschijnlijk een onderdeel is van het metabole syndroom. Misschien zal het hebben van hoge waardes voor deze metaboliëten niet direct leiden tot de ontwikkeling van artrose, maar waarschijnlijk wel tot meer kans op het ontwikkelen van een (ouderdoms)ziekte zoals artrose.