



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Insight in the role of lipids and other systemic factors in hand and knee osteoarthritis: lessons from clinical studies

Loef, M.

Citation

Loef, M. (2022, November 15). *Insight in the role of lipids and other systemic factors in hand and knee osteoarthritis: lessons from clinical studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3485903>

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/1887/3485903>

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

13

Nederlandse samenvatting



Introductie

Wereldwijd lijden er ongeveer 300 miljoen mensen aan artrose. Dit maakt artrose een van de meest voorkomende reumatische aandoeningen van het bewegingsapparaat. Artrose is niet te genezen, en is daarmee een chronische ziekte. Belangrijke risicofactoren voor artrose zijn ouder worden en zwaarlijvigheid. Omdat we steeds ouder worden, en helaas een steeds groter deel van onze bevolking te zwaar is, is de verwachting dat in de komende jaren het aantal mensen met artrose nog verder zal toenemen. Artrose is een grote belasting voor de patiënt; het veroorzaakt pijn, stijfheid, verlies van functioneren en een vermindering van de kwaliteit van leven. Artrose treft het hele gewricht; het leidt tot kraakbeenschade, veranderingen in botvorming, vorming van benige uitsteeksels (osteofyten), schade aan ligamenten en ontsteking van het synoviale weefsel. Het kan in elk gewricht voorkomen, maar wordt het vaakst gezien in de handen en knieën. Momenteel zijn de behandel mogelijkheden voor artrose beperkt tot verlichting van symptomen zoals pijn. Er is dan ook een dringende noodzaak voor de ontwikkeling van behandelingen die verergering van de ziekte kunnen stoppen, of idealiter de opgelopen schade kunnen herstellen.

Hoewel er in de afgelopen jaren grote stappen zijn gemaakt om het ziektebeeld artrose beter te begrijpen, weten we nog steeds niet goed hoe artrose precies ontstaat. Wel weten we dat overgewicht, in de ernstige vorm vaak obesitas genoemd, een belangrijke rol speelt in het ontstaan van artrose. Tot voor kort werd er gedacht dat de relatie tussen obesitas en artrose volledig verklaard werd door een toename van lichaamsgewicht drukkend op de gewrichten. Echter, meer recente onderzoeksresultaten laten zien dat er tevens een relatie is tussen obesitas en gewrichten die geen lichaamsgewicht dragen, zoals de handen. Om die reden is het waarschijnlijk dat obesitas ook andere effecten moet hebben op artrose. Hierbij wordt gedacht aan effecten door het hele lichaam, ook wel systemische effecten genoemd. Mogelijke factoren die een rol spelen zijn stoffen die zorgen voor ontstekingen (cytokines). Ook het vetweefsel scheidt dit soort ontstekingveroorzakende stoffen uit (adipokines), net als vetten, ook wel lipiden genoemd. Ons begrip over deze factoren, en hoe die betrokken zijn bij het ontstaan en verergeren van artrose staat nog in de kinderschoenen. Hoewel de kennis door laboratoriumonderzoek en dierproeven flink is gegroeid, weten we weinig van dit onderwerp uit wetenschappelijke onderzoeken in mensen. Inzichten uit klinische onderzoek kunnen ons helpen om de ontstaanswijze van artrose beter te begrijpen, en nieuwe aangrijpingspunten te ontdekken voor de behandeling. In het eerste deel van dit proefschrift onderzochten we daarom hoe lipiden gerelateerd zijn aan hand- en knieartrose. Een ander belangrijk aspect in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen is het kiezen van geschikte meetinstrumenten. In het tweede deel van dit proefschrift besteedden we aandacht aan verscheidene patiënt-gerapporteerde uitkomsten, en hoe die inzicht bieden in hoe de patiënt de ziektelast van hand- en knieartrose ervaart.

Deel 1 - Lipiden en andere systemische factoren in artrose

Kennis over of, en hoe, systemische- en ontstekingsfactoren betrokken zijn bij artrose kan ons helpen om de ontstaanswijze van artrose beter te begrijpen en aangrijpingspunten te vinden voor de behandeling van artrose. In het eerste deel van dit proefschrift onderzochten we daarom hoe lipiden en uitingen van een verstoorde vetstofwisseling gerelateerd zijn aan hand- en knieartrose.

Vetzuren

Het proefschrift begint met een samenvatting van de beschikbare literatuur over de rol van vetzuren in de ontwikkeling en verergering van artrose, om vast te stellen wat de huidige kennis over dit onderwerp is. De onderzoeksresultaten die we hierin samengevat hebben, laten zien dat vetzuren zowel betrokken zijn bij symptomen van artrose, als bij structurele veranderingen in het gewricht. Opmerkelijk is dat de verschillende vetzuren een verschillend effect lijken te hebben. Bijvoorbeeld, het stimuleren van kraakbeencellen (chondrocyten) met omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren verlaagt de aanwezigheid van ontstekingsfactoren en kraakbeenafbraak. Daarentegen zorgt stimulatie van chondrocyten met omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren en verzadigde vetzuren juist voor meer ontsteking en kraakbeenafbraak. Dierproeven laten zien dat het toevoegen van omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren aan het dieet leidt tot minder schade in het gewricht ten gevolge van artrose, terwijl diëten met meer omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren en verzadigde vetzuren zorgen voor meer ontsteking en schade aan het kraakbeen. Het is echter moeilijk om bevindingen uit laboratoriumonderzoek en diermodellen te vertalen naar relevante inzichten voor de mens. Helaas waren humane studies slechts mondjesmaat terug te vinden. Hoewel het geringe aantal humane studies wel gelijkaardige resultaten laat zien als het experimenteel onderzoek, is het duidelijk dat meer klinische studies noodzakelijk zijn om definitieve conclusies te kunnen trekken over de relatie tussen vetzuren en artrose in de mens. Daarnaast zijn de huidige onderzoeken beperkt tot patiënten met knie- en heupartrose. Dit terwijl systemische factoren mogelijk juist een prominente rol zouden kunnen spelen in gewrichten die geen gewicht dragen, zoals de hand. Daarom is het aangewezen te onderzoeken of vetzuren ook een rol spelen in patiënten met handartrose.

In hoofdstuk 3 hebben we dan ook juist die onderzoeksvraag aangekaart. In een groot bevolkingsonderzoek, de Nederlandse Epidemiologie van Obesitas (NEO) studie, hebben we bij alle deelnemers onderzocht of er pijnklachten waren van de handen en knieën. Daarnaast hebben we deze gewrichten onderzocht op typische bevindingen van artrose zoals pijn, bewegingsbeperkingen, zwelling en warmte. Bij alle deelnemers is bloed afgenomen en hierin hebben we de verschillende vetzurengroepen (verzadigd, enkelvoudig onverzadigd, omega-3 en omega-6 meervoudig onverzadigd) bepaald. De statistische analyses lieten zien dat in het bloed van mannen met handartrose de concentraties van zowel verzadigde vetzuren, als totaal en omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren hoger waren dan in mannen zonder artrose. Opmerkelijk genoeg zagen we deze relatie niet bij vrouwen. Ook zagen we geen relatie tussen de concentratie van vetzuren en hand- of kniepijn. De verschillen tussen mannen en vrouwen waren opvallend, en zijn niet eenvoudig te verklaren. Zulke sekseverschillen worden echter vaker gezien. Een mogelijke verklaring is een verschillende relatieve bijdrage van systemische versus mechanische effecten van obesitas tussen mannen en vrouwen kunnen zijn. Een andere verklaring kan gevonden worden in verschillen in de vetstofwisseling tussen mannen en vrouwen.

Reproduceerbaarheid van lipidenmetingen

In het lichaam komen veel verschillende soorten lipiden voor. Deze worden veelal gegroepeerd zoals gepresenteerd in het NEO onderzoek (enkelvoudig/meervoudig, verzadigd/onverzadigd). Echter het is ook mogelijk al deze lipiden apart te onderzoeken. Lipidomics, een samenvoeging van lipide (vetdeeltje) en -omics (naar het van Sanskriet afgeleide "Om" dat vrij vertaald allesomvattend betekend), is een onderzoeksveld dat poogt al deze lipiden tegelijk te onderzoeken. Lipiden zijn stoffen die belangrijk zijn voor veel

lichamelijke functies, maar lipiden zijn ook betrokken bij ziekteprocessen. Lipidomics, ook wel het lipidenprofiel van een patiënt genoemd, kan daarom mogelijk een rol als biomarker vervullen. Biomarkers zijn specifieke metingen die gebruikt worden om de aanwezigheid een ziekte aan te tonen, de ernst van een ziekte te meten of het ontstaan of verergeren van een ziekte te voorspellen. Om een biomarker voor dit soort doeleinden in te zetten, is het belangrijk om een betrouwbare meting te kunnen nemen. Metingen van de concentraties van een dergelijke biomarker kunnen verschillen, bijvoorbeeld door de manier waarop een (bloed)monster wordt afgenomen, verwerkt of opgeslagen. Ook kunnen de concentraties van een biomarker fluctueren door normale lichamelijke processen binnen een individu. Bij de ontwikkeling van een geschikte biomarker zijn dit belangrijke aspecten om mee te nemen. Bij lipidomics is nog weinig gekeken naar de reproduceerbaarheid van herhaalde metingen. Ook zijn niet alle verschillende monstertypes zoals de verschillen in betrouwbaarheid tussen plasma en rode bloedcellen reeds onderzocht. In hoofdstuk 4 hebben we onderzocht wat de reproduceerbaarheid is van metingen met een groot lipidenplatform. Met dit Lipidyzer™ platform kunnen meer dan duizend verschillende lipiden tegelijk gemeten worden. Hierbij hebben we zoveel mogelijk alle andere factoren, zoals de bloedafnameprocedure en verwerking en opslag van de monsters, constant gehouden om de natuurlijk voorkomende variatie binnen een individu te onderzoeken. We hebben dit onderzocht in twee monstertypes: plasma en rode bloedcellen. Hoewel plasma een gemakkelijk verkrijgbare en veelgebruikte component van het bloed is, hadden we op voorhand de hypothese dat in rode bloedcellen de metingen wellicht minder variabel zouden zijn doordat rode bloedcellen een lange levensduur hebben. We zagen dat in plasma meer verschillende lipiden voorkomen dan in rode bloedcellen, en dat over het geheel genomen in plasma de metingen beter reproduceerbaar waren. Echter de reproduceerbaarheid was sterk afhankelijk van het type lipide, en sommige lipidenmetingen waren juist beter reproduceerbaar in rode bloedcellen. De resultaten van dit onderzoek kunnen richting bieden bij biomarkeronderzoek met het Lipidyzer™ platform, waarbij de interesse in specifieke lipiden of lipidenklassen leidend kan zijn voor de keuze van een monstertype.

Lipidenprofiel en ernst van artrose

In hoofdstuk 5 keken we wederom verder dan alleen de grote vetzuurgroepen, en onderzoeken we de relatie tussen de lipiden gemeten met het Lipidyzer™ platform in plasma en de mate van schade door artrose gezien op röntgenfoto's van handen en knieën, als ook de mate van pijn en functieverlies. We gebruikten hiervoor gegevens uit de Applied Public-Private Research enabling OsteoArthritis Clinical Headway (APPROACH) studie, een samenwerkingsverband tussen vijf ziekenhuizen in Europa. In dit onderzoek zagen we dat het lipidenprofiel slechts een klein deel van de verschillen in de ernst van de artrose tussen patiënten kon verklaren. Voor de verschillende uitkomsten zagen we het sterkste verband tussen het lipidenprofiel met handpijn. Verrassend genoeg zagen we geen verband tussen het lipidenprofiel en knieartrose. Dit sluit aan bij eerdere onderzoeksresultaten dat het verband tussen overgewicht en knieartrose in vooral verklaard wordt door het extra gewicht dat op het kniegewricht drukt en niet zozeer door de met overgewicht geassocieerde verstoorde vetstofwisseling. De APPROACH studie heeft patiënten gedurende 2 jaar opgevolgd. Helaas waren deze gegevens ten tijde van dit schrijven nog niet voorhanden. Deze gegevens bieden de mogelijkheid om in de toekomst te onderzoeken of het lipidenprofiel verband houdt met het verergeren van artrose.

Lipidomics en ontstekingsremmende medicatie

Naast het gebruik van lipiden als biomarkers voor de ernst van een ziekte, zoals we in hoofdstuk 5 hebben onderzocht, kan lipidomics tevens gebruikt worden om te voorspellen of een patiënt baat zal hebben bij een bepaald medicijn. Op dit moment is er geen medicament beschikbaar dat het ziektebeloop van artrose kan beïnvloeden. Eerder onderzoek heeft laten zien dat ontsteking een rol speelt in artrose, en dat deze ontsteking gecorreleerd is met pijn. Dit heeft tot de onderzoeksvraag geleid of ontsteking een aangrijpingspunt zou kunnen zijn voor de behandeling van artrose. De Hand Osteoarthritis Prednisolone Efficacy (HOPE) studie is een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waarin is aangetoond dat behandeling met prednison leidt tot een significante vermindering van pijn. Echter, niet alle patiënten toonden verbetering met de behandeling. Verschillen in behandelresponse tussen patiënten ondanks dezelfde behandeling is een obstakel bij vele behandelingen. We hypothesizeerden dat het lipidenprofiel van de patiënt voorspelt of een patiënt baat zal hebben bij de behandeling met prednison. De resultaten van dit onderzoek hebben we beschreven in hoofdstuk 6. We zagen dat het toevoegen van lipidomics aan algemene patiëntkarakteristieken inderdaad de voorspelling verbeterde ten opzichte van een voorspelmodel met alleen algemene patiëntkarakteristieken. Echter, dit was een exploratief onderzoek, met een kleine onderzoeksgroep. Het is daarom belangrijk dat onze resultaten bevestigd worden met onderzoek in een grotere populatie. Tevens bestaat de onderzoeksgroep van de HOPE studie uit een selectieve groep patiënten met handartrose en bewezen ontstekingen, daarom gelden onze resultaten mogelijk niet voor patiënten met andere vormen van artrose. Desalniettemin ondersteunen de resultaten van dit onderzoek een rol voor lipidomics als biomarker voor de behandelresponse op ontstekingsremmende medicatie, wat de ontwikkeling van gepersonaliseerde behandeling weer een stap dichterbij kan brengen.

Vervolgens onderzochten we in hoofdstuk 7 met gegevens uit de HOPE studie hoe prednison het lipidenprofiel beïnvloedt. Hiervoor hebben we gekeken naar verschillen in veranderingen van de lipidenconcentratie na 6 weken behandeling met prednison, ten opzichte van het lipidenprofiel in patiënten behandeld met placebo. Zoals ook aangekaart in hoofdstuk 4, is het belangrijk om in dit soort onderzoek alleen biomarkers te onderzoeken die reproduceerbaar te meten zijn. Daarom hebben we voor dit onderzoek eerst gekeken naar de veranderingen over 6 weken tijd in de onbehandelde (placebo) groep, en alleen de lipiden meegenomen in de statistische analyses die weinig variatie lieten zien tussen de tijdstippen in de onbehandelde patiënten. We zagen dat de concentratie in het bloed van drie fosfolipiden (met verschillende vetzuurketens) significant veranderden door de behandeling met prednison. Mogelijk zijn deze lipiden betrokken bij de ontstekings- of pijnprocessen in patiënten met handartrose. Dat zou wederom impliceren dat lipiden een interessant aangrijpingspunt zijn voor toekomstig onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe medicatie voor artrose.

Metabole consequenties

Obesitas leidt frequent tot verstoringen in de stofwisseling (metabolisme). Verstoringen van de vetstofwisseling worden gezien bij vele metabole aandoeningen, zoals ook bij cardiovasculaire ziekten. Cardiovasculaire ziekten zijn, net als artrose, veelal chronische aandoeningen met een lange preklinische fase waarin de ziekte reeds in ontwikkeling is maar vaak nog onmerkbaar. Belangrijke markers en risicofactoren van preklinische cardiovasculaire ziekte zijn een verhoogde bloeddruk, verstijving van de bloedvaten en aderverkalking (atherosclerose). Eerder onderzoek heeft laten zien dat er een relatie bestaat tussen markers van cardiovasculaire ziekte en artrose. Een verklaring voor deze relatie kan zijn dat

atherosclerose en de bijbehorende vernauwing van de bloedvaten leidt tot verminderde bloedsomloop naar het gewricht. Hierdoor komen er minder voedingsstoffen bij het kraakbeen en het ondergelegen bot, wat mogelijk leidt tot artrose. Deze hypothese wordt ondersteund door een recent literatuuroverzicht, dat liet zien dat vaatziekte gecorreleerd is met hand- en knieartrose. Echter, in hoeverre cardiovasculaire ziekte de tussenliggende oorzaak is die de relatie tussen obesitas en artrose verklaard, is eerder niet onderzocht. In hoofdstuk 8 onderzochten we of de bloeddruk, stijfheid van de aorta en atherosclerose van de halsvaten en een bloedvat in de knie, de relatie tussen obesitas en artrose kan verklaren. Door de onderzoeksopzet van de NEO studie is er veel informatie verzameld over verschillende obesitas-gerelateerde ziekten. Daarom hebben we voor dit onderzoek wederom gegevens uit de NEO studie gebruikt. We zagen dat de vaatwanddikte (een surrogaatmaat voor atherosclerose) van de halsvaten hooguit een fractie verklaarde van de relatie tussen obesitas en artrose. Dit effect was dusdanig klein, dat het hoogstwaarschijnlijk niet klinisch relevant is. Ook de andere preklinische cardiovasculaire markers boden geen verklaring voor hoe obesitas leidt tot artrose. Mogelijk komt het ontbreken van een relatie in de NEO studiepopulatie doordat er in deze groep van middelbare leeftijd preklinische cardiovasculaire ziekte voornamelijk in milde vorm aanwezig was, zodat een duidelijk verband niet zichtbaar werd. Ook zijn de gebruikte gegevens verzameld op één tijdstip (dwarsdoorsnede onderzoek), wat het aantonen van een oorzakelijk verband bemoeilijkt.

Concluderend

Als we alle bevindingen van de hoofdstukken uit het eerste deel van dit proefschrift tezamen nemen, kunnen we concluderen dat onze kennis omtrent de relatie tussen lipiden en hand- en knieartrose is gegroeid. Door eerst de beschikbare literatuur samen te vatten zagen we waar de grootste gaten in ons begrip over de relatie tussen lipiden en hand- en knieartrose zaten. We zagen dat er met name een gebrek was aan bevindingen van klinische studies. De onderzoeksresultaten van de opvolgende hoofdstukken hebben deze gaten wellicht niet gedicht, maar wel kleiner gemaakt. We hebben laten zien welke lipiden, gemeten met een groot gestandaardiseerd en commercieel beschikbaar lipidenplatform, betrouwbaar te meten zijn over de tijd in twee verschillende typen bloedmonsters. Deze bevindingen kunnen sturing geven bij het opzetten van toekomstig onderzoek naar lipidomics. We zagen het sterkste verband tussen het lipidenprofiel en handpijn, en niet tussen het lipidenprofiel en knieartrose. Dit sluit aan bij onze hypothese dat in gewrichten die geen gewicht dragen, zoals de handen, de met obesitas geassocieerde verstoorde vetstofwisseling belangrijk is. Tevens suggereren resultaten beschreven in deze thesis dat het lipidenprofiel betrokken is bij artrose-gerelateerde ontstekingsprocessen. Dit blijkt uit de bevinding dat het lipidenprofiel voorspellend was voor een goede response op ontstekingsremmende medicatie, en dat het lipidenprofiel veranderde bij het gebruik van deze medicatie. Hoewel de opzet van de beschreven onderzoeken exploratief van aard was, zijn de resultaten veelbelovend voor een rol voor lipidomics in toekomstig biomarkeronderzoek. Al deze puzzelstukjes bij elkaar brengen ons weer een stapje dichterbij het begrijpen van de onderliggende processen betrokken bij artrose, en uiteindelijk bij de ontwikkeling van behandelingen die artrose een halt toe kunnen roepen.

Deel 2 – Ziekte­last van artrose

Patiënt-gerap­por­teerde uit­kom­sten bie­den op een ges­tan­daar­diseerde ma­nier in­zicht in hoe de pa­tiënt de ziek­te­last van hand- en knieartrose er­vaart. Bij on­der­zoek naar de ef­fec­tiviteit van (nieuwe) me­dicijnen is het dan ook van groot be­lang deze uit­kom­sten goed te kun­nen me­ten en in­ter­pre­te­ren.

Kwaliteit van leven in pa­tiënten met hand artrose

Een be­langrijke uit­kom­stmaat van de in­vloed van ziekte op een pa­tiënt is de ziekte-ge­re­lateerde kwaliteit van leven. Deze uit­kom­stmaat is fre­quent be­studeerd in handartrose pa­tiënten ge­re­kru­teerd vanuit de tweedelijns- of derdelijns­zorg. Uit deze on­der­zoeken bleek dat pa­tiënten met handartrose een ver­min­derde kwaliteit van leven heb­ben. Echter, handartrose is een veel­voorkomende aandoening en wordt veelal reeds her­kend door pa­tiënten zelf of de huisarts (eerstelijns­zorg). Pa­tiënten uit ges­pe­cialiseerde zorg kun­nen da­rom wezenlijk ver­schillen van in­di­viduen met handartrose in de al­ge­mene be­vol­king, bij­voor­beeld door ver­schillen in ziekte­duur en ziekte-ernst, fysieke be­per­kingen of het te­gelijkertijd voor­komen van artrose in ver­shei­dene ge­wrich­ten. Het is vaak niet goed mo­ge­lijk om de re­sultaten van on­der­zoeken ver­kre­gen uit ver­schil­lende stu­die­popu­laties on­der­ling met el­kaar te ver­ge­lij­ken, om­dat ver­schil­lende de­finities voor artrose wor­den ge­bruikt en ver­schil­lende soor­ten artrose wor­den on­der­zocht. In hoofdstuk 9 heb­ben we ge­ge­vens ge­com­bineerd van handartrosepa­tiënten van de poli­klinik in het Leids Uni­ver­sitair Me­disch Cen­trum (tweede- en derdelijns­zorg), en in­di­viduen uit de al­ge­mene be­vol­king, uit de­zelfde re­gio in Ne­der­land (Leiden en om­ge­ving). In dit on­der­zoek za­gen we dat er een be­schei­den, klinisch ir­re­levant, lager dan ge­mid­delde lichamelijke kwaliteit van leven was in in­di­viduen met handartrose in de al­ge­mene be­vol­king. Echter, in­dien er sprake was van een ver­wij­zing naar een spe­cialist in het zie­ken­huis voor de artroseklachten, was de lichamelijke kwaliteit van leven wel duidel­ijk ge­re­duceerd. Ook za­gen we dat in­dien er tevens sprake was van knieartrose, de lichamelijke kwaliteit van leven nog minder was. De aan­we­zig­heid van handartrose was in geen van beide on­der­zoeks­popu­laties ge­as­so­cieerd met de ge­es­telijke kwaliteit van leven. Deze on­der­zoeks­re­sultaten be­nadruk­ken dat on­der­zoeks­re­sultaten van ver­schil­lende stu­die­popu­laties niet al­tijd di­rect met el­kaar ver­ge­lij­kbaar zijn. Da­rnaast im­pliceren de re­sultaten dat het be­langrijk is om na te gaan of er sprake is van artrose in me­erdere ge­wrich­ten, aangezien dit in­vloed lijkt te heb­ben op de kwaliteit van leven van de pa­tiënt.

Fysieke activiteit in pa­tiënten met knieartrose

Naast me­dicijnen zijn er mo­ge­lijk ook an­dere ma­nieren om de ziekte­last te ver­min­deren. Fysieke activiteit is een levens­stijl­factor die niet al­leen is ge­as­so­cieerd met de ziekte­last door artrose, maar ook te be­in­vloeden is met ge­richte in­ter­ven­ties. Hoewel er eer­der on­der­zoek is ge­daan naar het ver­band tus­sen knieartrose en fysieke activiteit, komen veel van de be­schik­bare re­sultaten van stu­dies uit het bui­ten­land. Wegens cul­turele ver­schillen en ver­schillen in levens­stijl, zijn deze be­vin­dingen mo­ge­lijk niet van toepassing op Ne­der­landse pa­tiënten. De en­kele be­schik­bare Ne­der­landse re­sultaten be­treffen zeer oude pa­tiënten, of wer­den ver­kre­gen vooraf­gaande aan een knie­ver­vangende ope­ratie. Idealiter wor­den levens­stijl­in­ter­ven­ties toe­ge­past in een po­pula­tie van mid­del­bare leeftijd en in een vroeg ziekte­sta­dium. In hoofdstuk 10 be­schrijven we hoe knieartrose sa­men­hangt met fysieke activiteit in de al­ge­mene Ne­der­landse be­vol­king van mid­del­bare leeftijd. We za­gen, in te­gen­stel­ling tot onze ver­wach­tingen op ba­sis van eer­dere on­der­zoeken, dat in­di­viduen met

knieartrose juist een iets hoger niveau van fysieke activiteit vertoonden dan gemiddeld, zowel op basis van vragenlijstonderzoek, als door middel van een meting van het energieverbruik met accelerometrie. Mogelijk is de relatie die wij hebben gevonden anders dan eerder beschreven resultaten, doordat we een studiepopulatie van middelbare leeftijd hebben onderzocht, waarin individuen minder mogelijkheden hadden om hun fysieke activiteit af te schalen (werkende populatie), of ze nog weinig werden gehinderd in hun fysieke activiteit doordat ze een milde vorm van artrose hadden. Ook is het mogelijk dat juist in deze groep de fysieke activiteit hoger ligt dankzij adviezen die patiënten met artrose meekrijgen om fysiek actief te blijven. Een andere mogelijkheid is dat door de pijn in de knie de individuen met knieartrose hun fysieke activiteit overschatten, iets wat 'herinneringsbias' wordt genoemd, of dat ze geneigd zijn meer fysieke activiteit te rapporteren vanwege het advies tot bewegen van hun arts ('sociale wenselijkheidsbias'). Echter, we zagen ook met de metingen van het energieverbruik geen lagere fysieke activiteit in individuen met knieartrose dan individuen zonder knieartrose, en we zagen geen relatie van fysieke activiteit met pijn of functie van de knie. Dit weerlegt dat bias aan de resultaten ten grondslag ligt, en suggereert dat deze relatie werkelijk anders is in de algemene Nederlandse bevolking van middelbare leeftijd dan bij eerdere onderzoekspopulaties.

Verbeteren van de interpretatie van uitkomstmaten

Knieklachten behoren tot de meest gerapporteerde klachten van het bewegingsapparaat, en ontstaan vaak ten gevolge van knieartrose. De Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) is een vragenlijst die is ontwikkeld om de ziektelast van de patiënt ten gevolge van knieklachten te onderzoeken. De interpretatie van patiënt-gerapporteerde uitkomsten zoals de KOOS is afhankelijk van relevante referentiematen. Een suboptimale vragenlijstscore kan verscheidene oorzaken hebben, en is niet altijd het gevolg van de aandoening van het bewegingsapparaat waar de vragenlijst op gericht is, een fenomeen dat eerder werd gezien bij andere knie-specifieke vragenlijsten. Daarom hebben we in hoofdstuk 11 onderzocht wat voor patiëntkarakteristieken de KOOS score beïnvloeden. We zagen hierbij dat geslacht en body mass index (BMI) sterk geassocieerd waren met KOOS scores, terwijl leeftijd geen consistente correlatie met de KOOS scores liet zien. Vervolgens hebben we percentielcurves (vergelijkbaar met de groeicurves bij kinderen) ontwikkeld met gegevens uit de algemene Nederlandse bevolking, waarin we de verschillen tussen mannen en vrouwen, als ook met oplopende BMI inzichtelijk hebben gemaakt. We zagen dat vrouwen gemiddeld slechtere KOOS scores hadden dan mannen, een bevinding die ook in eerdere literatuur is beschreven. Tevens zagen we dat individuen met een hogere BMI slechtere KOOS scores hadden. Hoewel dit vanuit artrose perspectief wellicht voor de hand ligt, is er opmerkelijk weinig beschreven over de associatie tussen BMI en KOOS scores in eerdere onderzoeken in referentiepopulaties. Meer onderzoek is dan ook nodig om onze bevindingen te ondersteunen. De KOOS percentielcurves kunnen toegepast worden om te bepalen hoe patiëntcores afwijken van de algemene bevolking en om veranderingen over tijd gedurende een behandeling of na een operatie tegen deze referentie af te zetten.

In hoofdstuk 12 gaan we op het voorgaande onderzoek verder, door een toepassing van de KOOS percentielcurves met patiëntgegevens te onderzoeken. Hiervoor maakten we gebruik van gegevens van patiënten uit de Longitudinal Leiden Orthopaedics Outcomes of Osteo-Arthritis study (LOAS), waarbij op gestandaardiseerde tijdstippen de KOOS vragenlijst is afgenomen. Zoals verwacht zagen we dat de KOOS scores van patiënten voor een gewrichtsvervangende operatie lager waren dan de KOOS scores in de algemene bevolking.

Het plotten van de scores op de grafieken, met die van de algemene bevolking, zorgde voor een eenvoudigere (visuele) interpretatie dan een individuele score van een patiënt zonder de directe visuele vergelijking met scores uit de algemene bevolking. Vervolgens hebben we ook de postoperatieve KOOS scores in de grafieken opgenomen. Dit liet zien dat de postoperatieve scores achterbleven ten opzichte van de scores van de algemene bevolking. Namelijk, 7 tot 9 op de 10 Nederlanders ervaart minder klachten dan knieartrose patiënten ná een knieervangende operatie. De aanwezigheid van co-morbiditeiten was met name oorzaak van minder dan verwachte postoperatieve verbetering. Deze inzichten, de stand van de patiënt ten opzichte van de algemene bevolking, en de vereenvoudigde interpretatie door de visualisatie van de scores, kunnen bijdragen in de communicatie van behandelperspectieven naar de patiënt, om zo gezamenlijk tot een goed geïnformeerd behandelbesluit te komen. Ook kan het gebruik van de KOOS percentielcurves helpen in het verwachtingsmanagement met betrekking tot de uitkomsten van een behandeling of operatie.

Concluderend

Er bestaan veel verschillende patiënt-gerapporteerde uitkomsten, elk met hun eigen toepassingsgebied. Het onderzoek beschreven in het tweede deel van dit proefschrift laat zien dat zulke uitkomsten sterk verschillen tussen verschillende onderzoekspopulaties, onder andere door welke gewrichten worden onderzocht, en verschillen in cultuur en levensstijl van de onderzoekspopulatie. We zagen dat handartrose met name leidde tot verminderde lichamelijke kwaliteit van leven in individuen die hiervoor gespecialiseerde zorg zochten, en indien artrose voorkwam in meer dan één gewricht. We beschreven dat in de algemene Nederlandse bevolking van middelbare leeftijd knieartrose geen negatieve relatie heeft met fysieke activiteit. Een verklaring is wellicht dat men zich er in Nederland van bewust is dat fysieke activiteit gunstig is voor patiënten met artrose, en dat adviezen hierover worden opgevolgd. We concludeerden uit deze resultaten tevens dat onderzoek naar fysieke activiteit uit andere landen, zoals de Verenigde Staten, slecht te extrapoleren is naar de Nederlandse situatie. Omdat in afwezigheid van referentiematen scores uit vragenlijsten moeilijk te interpreteren zijn, hebben we voor een veelgebruikte knieklachten-specifieke vragenlijst, de KOOS, percentielcurves ontwikkeld die de spreiding van scores in de algemene Nederlandse bevolking laten zien. Vervolgens hebben we een toepassing van deze grafieken onderzocht met gegevens van knieartrose patiënten voor en na hun knieervangende operatie. Het gebruik van de KOOS percentielcurves leverde extra inzichten op en vereenvoudigde de interpretatie door de scores te visualiseren. Een dergelijke alternatieve weergave van patiënt-gerapporteerde uitkomsten kan eraan bijdragen om samen met de patiënt een weloverwogen behandelbesluit te nemen.

Toekomstperspectieven

De resultaten beschreven in dit proefschrift vergroten ons begrip over hoe obesitas- en ontstekingsgerelateerde factoren zoals lipiden betrokken zijn bij hand- en knieartrose. Daarnaast hebben we gekeken naar de door de patiënt ervaren ziektelast door artrose. Hiervoor hebben we verschillende patiënt-gerapporteerde uitkomsten onderzocht, en gepoogd de interpretatie van deze uitkomsten te verbeteren. Het onderzoek in beide onderdelen van dit proefschrift is, elk op zijn eigen wijze, essentieel om verder te komen in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor artrose. Enerzijds door ons te richten op mogelijke nieuwe aangrijpingspunten voor de behandeling, anderzijds door behandeluitkomsten voor klinische studies te onderzoeken. Echter, de beschreven bevindingen staan niet op zichzelf, en er zijn ook beperkingen aan te wijzen die een eenduidige conclusie van de resultaten verhinderen. De belangrijkste beperkingen van de beschreven onderzoeken zijn inherent aan de gebruikte onderzoeksmethoden. Hierbij valt te denken aan het gebruik van gegevens verkregen op één tijdstip, in tegenstelling tot het over de tijd volgen van patiënten, en het gebruik van nieuwe, exploratieve methodes in kleine onderzoekspopulaties. Deze beperkingen vormen uitdagingen die toekomstige onderzoekers moeten zien te overbruggen.

Tien jaar vervolgonderzoek van de NEO studie

De NEO studie is ontworpen als een prospectieve cohort studie, met als doel te onderzoeken hoe obesitas-gerelateerde aandoeningen ontstaan. De NEO studie heeft tussen 2008 en 2012 mannen en vrouwen tussen de 45 en 65 jaar geïncludeerd voor het eerste onderzoeksvisite (baseline). De resultaten beschreven in dit proefschrift zijn gebaseerd op analyses met gegevens verkregen van dit eerste tijdstip. Momenteel worden deelnemers teruggevraagd voor een onderzoeksvisite 10 jaar na het baseline bezoek. Tijdens dit tweede bezoek zullen verscheidene artrose-gerelateerde maten die in de huidige onderzoeken staan beschreven worden herhaald. Net als tijdens het baseline bezoek zullen uitgebreide vragenlijsten worden afgenomen betreffende hand- en kniepijn en functie, zullen er gestandaardiseerde lichamelijke onderzoeken van de gewrichten plaatsvinden om onder andere pijn, benige veranderingen en bewegingsrestricties te registreren, en zal in een subgroep van de deelnemers wederom een knie MRI worden gemaakt. Deze vervolgmetingen van de NEO studie leiden tot een grote hoeveelheid nieuwe gegevens, die gebruikt kunnen worden om het ontstaan en de verergering van artrose te onderzoeken. De gegevens over een tienjaars periode zullen bijdragen aan het leggen van oorzakelijke verbanden, en kunnen gebruikt worden om de bevindingen zoals beschreven in dit proefschrift te bevestigen.

Prospectieve resultaten van de APPROACH studie

De APPROACH studie is een tweejarig, prospectief cohortonderzoek dat in vijf Europese ziekenhuizen plaatsvindt. Omdat de 2-jaars gegevens nog niet beschikbaar waren ten tijde van deze analyse, is er in dit proefschrift een dwarsdoorsnedeonderzoek van de baselinegegevens verricht. Het combineren van de gegevens over de gehele studieduur levert ongetwijfeld nieuwe inzichten op met betrekking tot oorzakelijke verbanden, en kan bijdragen aan onze kennis over de rol van lipidomics in de ontstaanswijze van artrose en progressie van de ziekte. Met de vervolggegevens kan tevens onderzocht worden of lipidomics voorspellend zijn voor de verergering van artrose op röntgenfoto's en MRI, en voor de verergering van patiënt-gerapporteerde uitkomsten zoals pijn en functie.

Biomarker onderzoek

Dit proefschrift bevat de beschrijving van verscheidene exploratieve onderzoeken naar het gebruik van lipidomics. De getoonde resultaten zijn slechts de eerste voorzichtige stappen, gezien de beperkingen die beschreven staan in de betreffende hoofdstukken. Hoewel er nog een lange weg te bewandelen is voordat er een klinisch bruikbare (lipiden) biomarker beschikbaar zal zijn, suggereren onze resultaten dat lipidomics een veelbelovend veld is voor verder biomarkeronderzoek. Er zijn echter nog belangrijke punten waar toekomstig onderzoek zich aan dient te wijden. Onduidelijkheid bestaat nog over wat voor soort monsters het beste gebruikt kunnen worden om biomarkers in te meten. Hoewel bloedmonsters eenvoudig te verkrijgen zijn, is synoviaal vocht (vocht uit het gewricht), mogelijk een betere representatie van lokale processen in het gewricht. Aan de andere kant kan ook beargumenteerd worden dat biomarkeronderzoek beter af is met een meer holistische benadering, omdat artrose vaak in verscheidene gewrichten tegelijkertijd voorkomt, en dus bloedmonsters de voorkeur hebben. Daarnaast is bekend dat lipidenconcentraties veranderen bij zowel normale lichamelijke processen als ziekteprocessen. Het is dan ook van cruciaal belang om over langere tijd gegevens te verzamelen over de veranderingen in lipidenconcentraties tijdens de ontwikkeling en verergering van artrose. Dit zou het mogelijk kunnen maken om met lipidomics een onderscheid te maken tussen normale processen, processen die van belang zijn voor het ontstaan van artrose, en processen die het ziekteproces gaande houden.

