

Oratie Prof. dr. Margreet Kloppenburg

d.d. 8 maart 2013 "Artroseer is meer aan de hand"

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Vandaag wil ik met u spreken over een onderwerp dat velen van u raakt:

U bent misschien degene die het typen steeds zwaarder valt vanwege stijfheid en knobbeltjes aan uw vingers. U weet dat uw moeder vergelijkbare klachten had en uiteindelijk haar schoenen niet meer kon strikken en haar aardappelen niet meer kon schillen. Nu vraagt u zich af hoe dit proces te stoppen.

U bent misschien degene die na lang staan pijn heeft in de knie. Een pijnstillert helpt nauwelijks, en op slechte dagen kunt u uw sokken niet meer aantrekken. Als u 's nachts wakker ligt van de pijn, maakt u zich zorgen of u uw werk nog wel kan doen.

Of u bent misschien die student die bij het sporten de knie heeft geblesseerd. U vraagt zich af wat de gevolgen op termijn zijn en of u die kunt voorkomen.

Deze heel verschillende situaties betreffen één en dezelfde aandoening, namelijk de gewrichtsaandoening artrose, in de volksmond wel gewrichtsslijtage genoemd. Deze term wekt de suggestie van een onvermijdelijk ouderdomsverschijnsel, waaraan niks te doen valt. In deze openbare les wil ik u duidelijk maken dat er veel meer aan de hand is en dat een behandeling voor artrose hard nodig is.

Alvorens we een behandeling voor artrose kunnen ontwikkelen zullen we echter eerst meer moeten begrijpen over de oorzaken van ontstaan en beloop van artrose, en we moeten het beloop van artrose beter kunnen meten. Dit zijn de onderwerpen waaraan ik in de komende jaren wil werken als hoogleraar met als leeropdracht Reumatologie, in het bijzonder de etiologie en klinimetrie van artrose.

In mijn onderzoek besteed ik veel aandacht aan handartrose. Verreweg de meeste patiënten die mij als reumatoloog consulteren hebben hier last van. Bovendien denk ik dat handartrose unieke kenmerken heeft die het geschikt maakt als model voor artrose in het algemeen. Helaas is er tot op heden weinig onderzoek gedaan naar handartrose, maar daar wil ik verandering in te brengen.

Waarom is een behandeling voor artrose zo belangrijk?

Het zwaarwegendste argument is, dat artrose een zware last is voor de patiënt.

De patiënt lijdt door artrose pijn, is minder mobiel, kan huishoudelijke taken niet meer uitvoeren en zich zelf niet meer verzorgen. De patiënt kan erdoor arbeidsongeschikt raken. Uiteindelijk gaat de kwaliteit van leven achteruit.

Ernstige symptomatische artrose wordt vaak gezien bij de patiënten in de tweede lijn van de gezondheidszorg. Binnen de reumatologie gaat het dan vooral om patiënten met ernstige handartrose of artrose in meerdere gewrichten; deze patiënten hebben vergelijkbare klachten als patiënten met een inflammatoire reumatische ziekte, zoals reumatoïde artritis (1).

Helaas wordt de ernst van artrose nogal eens onderschat omdat velen, met name ouderen, tekenen van artrose hebben, maar daarvan nauwelijks klachten ondervinden.

Een tweede belangrijk argument is de frequentie van voorkomen van artrose. Het is de meest voorkomende gewrichtsaandoening na rugklachten. De World Health Organization heeft in 2004 geschat dat er in Europa ruim 40 miljoen mensen leden aan artrose. In Nederland was in 2007 de schatting op basis van huisartsenregistraties, dat 3 procent van de mannen en 5 procent van de vrouwen artrose hadden (2).

Het logische gevolg is dat artrose een grote maatschappelijke impact heeft. In 2010 heeft de World Health Organization de "global burden of disease" gemeten voor alle ziekten. Artrose staat wereldwijd op de 11^{de} plaats wat betreft verloren jaren door beperkt functioneren (3). In de westerse wereld ligt de impact echter veel hoger. In Nederland is artrose de derde oorzaak bij ouderen voor verlies aan gezonde levensjaren, vóór diabetes mellitus, dementie en COPD. Bij oudere vrouwen is het zelfs de eerste oorzaak (4). Artrose leidt dan ook tot hoge kosten voor de gezondheidszorg. Volgens de berekeningen van het Centraal Bureau van de Statistiek is in 2007

bijna 715 miljoen euro uitgegeven aan artrose. Dit is 1% van de totale kosten van de gezondheidszorg in Nederland.

Wat is nu eigenlijk artrose?

Die vraag is niet zo gemakkelijk te beantwoorden.

Wat we weten is dat artrose al een lang bestaande aandoening is, die voorkomt bij mens en dier. Opgegraven skeletten van dinosauriërs vertonen tekenen van artrose en ook bij de vroege voorouders van homo sapiens, homo neanderthalensis, wordt artrose gezien.

In de 18^{de} eeuw was William Heberden een van de eerste artsen die artrose heeft beschreven. Met zijn klinische observaties heeft hij binnen de reumatologie onderscheid gemaakt tussen de ziektebeelden jicht en acuut reuma enerzijds en chronisch reuma anderzijds (5). Hiermee is hij een van de grondleggers van de reumatologie geworden. Binnen chronisch reuma maakte hij nog geen onderscheid tussen artrose en reumatoïde artritis. Hij beschreef als kenmerk van chronisch reuma "erwtgrootte knobbeltjes aan de vingergewrichten", die wij nu kennen als noduli van Heberden. Wij kennen deze noduli nu als een uiting van handartrose.

In het begin van de 20^{ste} eeuw werd verder vooruitgang geboekt in het onderscheiden van reumatische ziekten toen onderzoek van aangedaan gewrichtsweefsel en radiologisch onderzoek mogelijk werd. Nichols en Richardson onderscheidden in 1909 proliferatieve van degeneratieve gewrichtsaandoeningen (6, 7). Zij beschouwden de laatste groep als een leeftijd gerelateerde reactie van het gewrichtskraakbeen op een beschadiging; hiermee zetten zij de toon om artrose als slijtage te beschouwen.

Dat deze hypothese te beperkt was, kwam al voort uit onderzoek van Stecher uit de jaren 40 van de vorige eeuw (8). Hij vond dat noduli van Heberden niet alleen na een trauma of beschadiging konden ontstaan, maar ook spontaan, op basis van erfelijke aanleg.

Een stap verder in de hypothesevorming over artrose gaan Kellgren en Moore die in de jaren 50 artrose beschrijven als een systeemaandoening, dat willen zeggen een aandoening die het hele lichaam ziek maakt (9). Zij observeerden dat artrose vaak in meerdere gewrichten tegelijk wordt gezien samen met noduli van Heberden, en zij noemden dit gegeneraliseerde artrose. Deze vorm van artrose zagen zij vooral bij vrouwen op middelbare leeftijd en zij veronderstelden daarom een rol voor hormoon veranderingen in de menopauze. Hormonale behandeling hielp helaas niet. In de jaren 60 was er een doorbraak in de behandeling van artrose, toen de orthooped Charnley een kapot artrotisch heupgewricht verving door een kunstheup (10). Het onderzoek daarna heeft er toe geleid dat we anno 2013 artrose niet beschouwen als één ziekte, maar als een kapot gewricht dat het eindresultaat is van vele verschillende processen. Net zoals een kapotte fiets die piept en slecht rijdt, het resultaat kan zijn van nalatig onderhoud, slechte fabricage of excessief gebruik, zo kan een kapot artrotisch gewricht het resultaat zijn van veel verschillende ziekteprocessen. Soms is de oorzaak van artrose duidelijk, zoals bij reumatoïde artritis. We spreken dan van secundaire artrose. Soms is de oorzaak niet duidelijk, we spreken dan van spontane of primaire artrose. Wanneer ik met u spreek over artrose dan bedoel ik primaire ofwel spontane artrose. Omdat elk gewricht in het lichaam in principe kapot kan gaan, kan artrose dus ook in elk gewricht voorkomen. Maar sommige gewrichtsgroepen zijn extra kwetsbaar, zoals de hand, knie, heup of grote teen.

Hoe ziet een artrotisch gewricht eruit?

In een gezond gewricht scharnieren twee botuiteinden soepel ten opzichte van elkaar, doordat ze aan de uiteinden bekleed zijn met schokdempend kraakbeen met daartussen een dun laagje gewrichtsvocht. In gewrichtskraakbeen bevinden zich kraakbeencellen ofwel chondrocyten, die zorgen voor het onderhoud van het omgevend kraakbeenweefsel. De botuiteinden worden bij elkaar gehouden door een gewrichtskapsel en banden. De holte binnen het kapsel is bekleed met een dun slijmvlies, het zogenaamde synovium, dat gewrichtsvocht aanmaakt. In het kniegewricht, binnen het kapsel, maar buiten het synovium, bevindt zich nog een vetlichaam, het zogenaamde vetlichaam van Hoffa.

Van oudsher heeft de nadruk gelegen op afwijkingen in het kraakbeen (6, 11). In een artrotisch gewricht veranderen de chondrocyten waardoor de kwaliteit van het omgevend kraakbeenweefsel achteruitgaat. Daarmee komen chondrocyten en kraakbeenweefsel in een negatieve spiraal terecht die leidt tot de dood van de chondrocyten en tot verlies van kraakbeenweefsel.

Nieuwe beeldvormende technieken hebben echter duidelijk gemaakt, dat er veel meer mis gaat in een artrotisch gewricht. De kwaliteit en kwantiteit van het bot verandert. In het beenmerg van het bot worden abnormale gebieden gezien. Deze gebieden kunnen goed onderscheiden worden op MRI beelden en worden "bone marrow lesions" genoemd. Verder worden er benige verdikkingen gezien aan de gewrichtsranden, zogenaamde osteofyten. Aan de vingers komen deze overeen met de eerder genoemde noduli van Heberden.

Tot slot blijkt uit MRI en echografische studies in knie- en handartrose dat er in bijna alle artrotische gewrichten ontsteking van de gewrichtsslijmvlies, ofwel synovitis, wordt gezien. Weefselonderzoek bevestigt de aanwezigheid van synovitis bij artrose, al is deze in het algemeen minder uitgebreid dan bij de inflammatoir reumatische ziekten, zoals reumatoïde artritis (12).

De huidige hypothese is dat het artrose proces ontstaat ten gevolge van een disbalans tussen afbraak- en reparatieprocessen in kraakbeen en bot. In het dagelijks leven ontstaan er microbeschadigingen, die door continue aanmaak en afbraak van weefselbestanddelen worden gerepareerd. Wanneer het lichaam niet in staat is om de beschadigingen te herstellen dan ontstaat een artrotisch gewricht. Wanneer een mens ouder wordt loopt hij steeds meer beschadigingen op, terwijl hij minder goed in staat is deze te repareren. Dus met deze hypothese is goed te begrijpen dat artrotische gewrichten meer bij ouderen worden gezien. Echter vaak ontstaan artroseverschijnselen al op jonge leeftijd, terwijl we ook hebben gezien in de 85+ studie dat er 90-jarigen zijn zonder een enkel artrotisch gewricht (13). Het proces is dus veel complexer en veroudering is maar een deel van het verhaal.

Onduidelijk is waar in het gewricht het artroseproces ontstaat. Er werd altijd verondersteld dat het artroseproces startte met kraakbeenafwijkingen. Echter scintigrafische en MRI studies in knie- en handartrose hebben laten zien dat afwijkingen in bot vooraf kunnen gaan aan het verlies van kraakbeen. Deze observaties suggereren dat in sommige patiëntengroepen het artrose proces begint in het bot. Misschien moeten we deze vorm wel onderscheiden als een aparte vorm van artrose. Verder wordt vaak gedacht dat de ontsteking van gewrichtsslijmvlies, ofwel synovitis, het gevolg is van afwijkingen in kraakbeen en bot en bijdraagt aan de negatieve spiraal van verval. Echter er zijn ook aanwijzingen dat de aan- of juist afwezigheid van ontsteking heel vroeg in het reparatieproces een belangrijke rol speelt in het op gang komen van het artroseproces. Ook dit zou een aparte vorm van artrose kunnen zijn. Kortom, het is heel waarschijnlijk, dat er verschillende vormen van artrose bestaan die hun oorsprong vinden in verschillende weefsels.

Hoe kunnen we nu meer te weten komen over mogelijk onderliggende oorzaken en mechanismen van artrose. Daar zijn twee goede onderzoeksmethoden voor, die complementair zijn. In de eerste, het zogenaamde epidemiologische onderzoek, worden groepen mensen met elkaar vergeleken die een bepaalde eigenschap, risicofactor of ziekte wel of niet hebben. In de tweede, het laboratoriumonderzoek, wordt onderzocht wat de verklaring is op cel-, weefsel- of moleculair niveau van de risicofactoren.

Zo hebben we middels epidemiologisch onderzoek ontdekt dat overgewicht en ontsteking belangrijk zijn bij artrose. Daarom onderzoek ik samen met dr. Ioan in het laboratorium vetweefsel en ontstekingsweefsel van patiënten met artrose.

Epidemiologisch onderzoek heeft laten zien dat vele risicofactoren, die tegelijkertijd kunnen optreden, belangrijk zijn bij het ontstaan van artrose. Het gaat om twee soorten risicofactoren, namelijk systemische en mechanische. Systemische risicofactoren werken in het hele lichaam en bepalen de gevoeligheid in een individu voor artrose; de bekendste zijn leeftijd, geslacht, erfelijke aanleg en ontsteking. Mechanische risicofactoren werken lokaal en bepalen of er in een bepaald gewricht artrose ontstaat; de belangrijkste zijn sport- en beroepsgerelateerde belasting, schade aan de meniscus, en stand- en vormafwijkingen van een gewricht. Overgewicht is een bijzondere risicofactor, omdat het zowel systemische als mechanische effecten heeft.

De combinatie van risicofactoren bepaalt welke gewrichten in een individu een risico lopen om artrotisch te worden. Voor de verschillende gewrichtsgroepen is de relatieve impact van de risicofactoren echter niet hetzelfde. Het kniegewricht is erg gevoelig voor mechanische risicofactoren, daarom komt het effect van de systemische risicofactoren minder sterk aan het licht.

Handgewrichten zijn minder gevoelig voor mechanische risicofactoren, daarom kunnen daarin systemische risicofactoren goed worden onderzocht.

Ik wil dit duidelijk maken aan de hand van de resultaten uit de Genetica, ARtrose en Progressie studie ofwel GARP studie (14). Dit is de eerste epidemiologische artrose studie die ik heb opgezet, tezamen met de groep van Professor Slagboom en dr. Meulenbelt. In de GARP studie hebben we bijna 200 zus-zus of zus-broer paren onderzocht die beide erfelijke artrose hadden in meerdere gewrichtsgroepen. Deze patiënten zijn gedurende meerdere jaren gevolgd. In de GARP studie hebben we heel duidelijk aangetoond dat een patiënte meer kans heeft op handartrose als haar zus ook handartrose heeft. Echter een patiënte heeft geen hogere kans op knieartrose als haar zus knieartrose heeft. We begrepen dit in eerste instantie niet goed, want we verwachtten dat een erfelijke aanleg zich in alle gewrichten zou manifesteren. Verder bleek dat bij deze patiënten met erfelijke artrose ook andere risicofactoren een rol speelden; zo kwam knieartrose vaker voor in associatie met zwaar fysiek werk en na een meniscus-operatie (15). Uit het vervolgonderzoek bleek dat de verergering van artrose erfelijk was bepaald, juist ook in de knie (16). Alles overziend, denken we dat de systemische, hier de erfelijke, risicofactor, wel degelijk in het ontstaan van artrose in alle gewrichtsgroepen een rol speelt. In de knie kunnen we dat lastig vast stellen omdat daar nog zoveel andere lokale mechanische factoren een rol spelen. In de hand gaat dat veel gemakkelijker.

Dat epidemiologisch onderzoek aan verschillende gewrichtsgroepen inzicht geeft in de onderliggende mechanismen van een risicofactor, wil ik illustreren aan de hand van overgewicht als risicofactor. Overgewicht is een van de sterkste risicofactoren voor artrose, met name voor artrose in de knie. Hoe moeten we dit begrijpen? U hoeft maar even te denken aan televisieprogramma's zoals "Obese" en u kan zich voorstellen dat overgewicht een enorme mechanische belasting geeft van de knie, waardoor artrose ontstaat. Bijzonder is, dat we ondertussen ook weten dat handartrose samenhangt met overgewicht (17). Maar we lopen niet op onze handen? Hoe leidt overgewicht dan tot handartrose? Dit lijkt te maken te hebben met de producten die door vetweefsel worden gemaakt en die een ongunstig effect hebben op het gewricht. Om de verschillende mechanismen te bestuderen waardoor overgewicht tot artrose kan leiden moeten we knie- en handgewricht naast elkaar bestuderen. Dit wordt merkwaardig genoeg weinig gedaan.

Ik voel me trots en bevoorrecht dat wij in de Netherlands Obesity ofwel NEO studie dit wel kunnen doen (18). 7000 mensen uit Leiden en omgeving doen mee aan deze studie om ziekte makende mechanismen bij overgewicht te onderzoeken. In deze studie hebben we zowel knie- als handartrose gemeten. We zien dat overgewicht zowel samen gaat met knieartrose als met handartrose, maar dat de onderliggende mechanismen voor deze beide subtypen geheel verschillend zijn. We zullen dit de komende jaren verder uitwerken.

Vetweefsel is een actief orgaan, dat niet alleen vet opslaat, maar ook allerlei hormonen, groeifactoren en adipokines kan produceren, zoals "insulin like growth factor"-1 en adiponectine en leptine. Deze bioactieve mediators kunnen een chronische ontsteking veroorzaken en hebben effecten op kraakbeen en bot. Dit hebben we aangetoond in de GARP studie. We hebben in het bloed van handartrose patiënten uit de GARP studie producten van vetweefsel gemeten en laten zien dat abnormale concentraties van adiponectine samen hangen met een hogere kans op radiologische achteruitgang van handartrose (19). De rol van deze bioactieve mediators willen we de komende jaren verder onderzoeken in andere patiënten groepen.

Er is mogelijk nog een andere manier waarop vetweefsel van invloed zou kunnen zijn op artrose ontwikkeling. In de knie, het gewricht waarin artrose het sterkst geassocieerd is met overgewicht, is een vetlichaam aanwezig (20). Wanneer er een kunstknie wordt geplaatst en het artrotische gewricht wordt verwijderd, dan wordt er vaak ook wat van dit vetlichaam verwijderd. Dit materiaal verkrijgen wij dan van de operatiezaal om in het laboratorium te onderzoeken. We hebben aangetoond dat dit vetlichaam van Hoffa verschilt van subcutaan vet, er zitten namelijk meer immuun cellen in (21). We hebben ook aangetoond dat er een overgewicht afhankelijke productie van ontstekingscytokines plaats vindt in het vetlichaam van Hoffa. Welke immuun cellen nu precies in dit vet zitten en welke producten ze nu precies maken willen we de komende jaren verder karakteriseren. Ook willen we onderzoeken wat de consequenties zijn van deze producten uit het vetweefsel voor de andere weefsels in het gewricht.

Middels epidemiologisch onderzoek kunnen ook de oorzaken van pijn en andere symptomen van ziekte worden bestudeerd. Studies in de algemene populatie, zoals in de Framingham of Rotterdam studies, laten zien dat veel mensen radiologische tekenen van artrose hebben, terwijl lang niet iedereen klachten rapporteert. William Osler, een groot arts, zei reeds dat "The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease". Dus als we nieuwe waardevolle behandelingen willen ontwikkelen voor artrose dan zullen we meer over deze kloof tussen klachten en radiologische afwijkingen moeten begrijpen.

Ik denk dat ontsteking een deel van deze kloof kan overbruggen. MRI en echografie studies die we hebben opgezet met de groep van professor Bloem hebben duidelijk gemaakt dat afwijkingen die niet op een röntgenfoto worden gezien, zoals ontsteking van het gewrichtsslijmvlies en "bone marrow lesions" in het bot samenhangen met pijn (22). Ook blijken patiënten met handartrose waarbij veel ontsteking wordt gezien, zoals bij erosieve handartrose, veel pijn te rapporteren (23). Pijn ontstaat dan waarschijnlijk lokaal doordat mediators, zoals ontstekingsmediatoren, "nerve growth factor", nitric oxide en prostaglandines, vrijkomen, die pijnreceptoren activeren. Mijn hoop is dat wij de komende jaren in longitudinale studies met echografie en MRI gaan ontdekken welke afwijkingen tot symptomatische en radiologische verergering leiden. Hiermee zal ons inzicht in het artroseproces worden vergroot waardoor gerichte interventie mogelijk wordt en de diagnostiek van patiënten verbetert.

Ook in het laboratorium gaan we onderzoek doen naar ontsteking. We willen ontdekken wat de precieze aard van de immuun cellen en ontstekingsmediators zijn en wat hun relatie is met klinische verschijnselen. Daarvoor verkrijgen we gewrichtsslijmvlies van patiënten met knieartrose wanneer ze een knie vervangende operatie ondergaan, of wanneer er een poliklinische arthroscopie op onze afdeling wordt verricht. We hebben reeds aangetoond dat er vaak een milde ontsteking te zien is. Ook willen we begrijpen waarom de ontsteking bij artrose chronisch blijft bestaan. Een weefselbeschadiging kan een ontsteking op gang brengen, maar deze is in principe zelf limiterend. Echter soms worden de mechanismen die het ontstekingsproces moeten stoppen en oplossen, niet geactiveerd (24). Er ontstaat dan een chronische ontsteking die leidt tot weefselschade. "Specialized pro-resolving lipid mediators" ofwel SPMs spelen een rol in het uitdoven van het ontstekingsproces. In samenwerking met professor Serhan uit Boston is het gelukt om deze SPMs aan te tonen in de gewrichtsvloeistof van een artrotisch gewricht. De komende jaren willen we verder onderzoeken waarom de ontsteking in een artrotisch gewricht chronisch blijft en wat de rol van SPMs daarin is.

Kortom, artrose is niet één ziekte, maar een complexe aandoening die verschillende vormen kent. Heel verschillende ziektemechanismen spelen een rol in ontstaan van artrose en eraan gerelateerde ziekteverschijnselen. Dit is waarschijnlijk ook de reden dat de behandeling van artrose nu zo beperkt is. Gezien de ernst van de aandoening en veelvuldig voor komen is het wel heel belangrijk dat er nieuwe betere behandelingen komen. Het beter begrijpen van de risicofactoren en onderliggende ziektemechanismen voor artrose is daarom een cruciaal onderdeel van het onderzoek voor de komende jaren.

Dan wil ik nu met u spreken over mijn andere pijler van onderzoek, namelijk klinimetrie.

Bij het ontwikkelen van nieuwe behandelingen, is het belangrijk om te kunnen meten of deze nieuwe behandelingen goed werken. Dit lijkt vanzelfsprekend, maar dat is het niet.

Nieuwe behandelingen worden onderzocht in klinische trials. Om klinische trials te kunnen vergelijken en om de uitkomsten te kunnen toepassen op patiënten in de klinische praktijk is het belangrijk dat een diagnose wordt gestandaardiseerd. In de reumatologie gebruiken we daarvoor classificatiecriteria. Een commissie van de American College of Rheumatology heeft eind jaren 80 drie sets classificatiecriteria gemaakt, een voor knieartrose, een voor heupartrose en een voor handartrose (11, 25).

Als u criteria voor handartrose zou willen maken, hoe zou u dat dan aanpakken? Daarvoor is het goed om eens naar uw hand te kijken. U ziet dat u 12 vingergewrichten heeft, 2 duim- en 2 duimbasisgewrichten, een polsgewricht en diverse handwortelgewrichten. In totaal meer dan 30 voor beide handen. Artrose kan in één of meerder gewrichten tegelijk optreden. We zien dat vooral

in de eind- en midden-gewrichten van de vingers. Meestal met knobbeltjes, zoals die van Heberden. Dit noemen we nodale handartrose. Verder zien we artrose vaak in de duimmuis. Tenslotte is er erosieve artrose, een agressieve vorm waarbij het gewricht is ingestort met ontsteking. De oorzaken voor de vormen verschillen en ook de behandelingen zijn anders.

Het lijkt logisch dat artrose in tenminste één gewricht als handartrose wordt geclassificeerd en dat de classificatiecriteria onderscheid maken tussen artrose in de duimmuis en in de vingers. Echter dit is niet het geval. Deze classificatiecriteria moeten daarom worden vernieuwd.

Om de classificatiecriteria voor handartrose te verbeteren hebben we groepen patiënten nodig met handklachten en verschillende vormen van handartrose. In de afgelopen jaren heb ik zo'n cohort opgezet, namelijk het HOSTAS cohort, wat staat voor Hand OSTeoArthritis in Secondary care. Alle patiënten van onze polikliniek, die volgens hun reumatoloog handartrose hebben, vullen vragenlijsten in omtrent klachten. Onderzoeksverpleegkundigen leggen vast welke verschijnselen ze vinden bij lichamelijk onderzoek en er worden röntgenfoto's gemaakt. Door de kenmerken van deze patiënten goed te beschrijven, leren we handartrose beter te definiëren en begrijpen. Samen met professor Felson in Boston, dr. Haugen uit Oslo en enkele andere internationale onderzoeksgroepen, die vergelijkbare cohorten hebben, werken we eraan om betere classificatiecriteria voor handartrose te maken.

Mijn volgende wens zou zijn om classificatiecriteria te maken voor gegeneraliseerde artrose. Dat is een nog grotere uitdaging. Lawrence heeft daarvoor in de jaren 60 daarvoor een eerste aanzet gegeven. Hun criteria worden zelden gebruikt, maar hun concept van denken heeft wel veel aandacht gekregen (26). Jammer genoeg heeft dit uiteindelijk geleid tot een controverse tussen artroseonderzoekers. Heeft een patiënt met meerdere artrotische gewrichten nu één vorm van artrose die zich uit in meerdere gewrichten, die we gegeneraliseerde artrose kunnen noemen? Of lijdt deze patiënt aan meerdere vormen van artrose tegelijkertijd, dus heeft hij bijvoorbeeld én knieartrose én handartrose tegelijkertijd, dus 2 verschillende aandoeningen?

Een feit is dat de meerderheid van de patiënten artrose heeft in meerdere gewrichtsgroepen tegelijkertijd. Dus dit is een heel relevant onderwerp. Ik ben een voorstander van een holistische kijk op de patiënt, want deze is zoveel meer dan de som der delen. Als reumatoloog weet ik dat de meeste gewrichtsziekten tot uiting komen in verschillende gewrichten. Ik hoop samen met mijn internationale collega's op basis van onderzoeksresultaten classificatiecriteria te ontwerpen zodat de controverse opgelost kan worden.

Hoe verlopen de artrose verschijnselen over de tijd?

Het beloop van artrose wisselt sterk tussen patiënten. In het algemeen neemt radiologisch gemeten schade toe over de tijd en wordt verbetering niet gezien, terwijl klinische symptomen in de loop van de tijd zowel kunnen verbeteren als verslechteren. Helaas is er vaak geen relatie tussen verergering van radiologische afwijkingen en klinische achteruitgang; hier zien we opnieuw de kloof tussen radiologische afwijkingen en klachten die ik eerder besprak (27). Dit is extra problematisch wanneer we een ziekte-modificerende behandeling voor artrose willen ontwikkelen. We moeten namelijk de patiënt behandelen en niet zijn röntgenfoto. Dus moet ons inzicht in de relatie tussen achteruitgang in symptomen en radiologisch gemeten schade verbeteren.

Mogelijke verklaringen voor deze kloof bij handartrose zouden kunnen zijn dat we niet de meest essentiële ziekteverschijnselen meten of dat we niet de juiste instrumenten gebruiken om achteruitgang te meten. Om de klinimetrie van handartrose te optimaliseren heb ik samen met dr. Bøyesen uit Oslo en professor van de Heijde een werkgroep gestart binnen OMERACT. Dit is een samenwerkingsverband van onderzoekers die zich richten op optimale Outcome Measures in Rheumatology. Vele enthousiaste handartrose onderzoekers van over de hele wereld hebben zich hierbij aangemeld en we proberen nu de juiste domeinen en instrumenten te selecteren om klinische trials met patiënten met handartrose mogelijk te maken.

Een ander verklaring voor deze kloof zou gelegen kunnen zijn in de rol van persoonlijke factoren. Wanneer we binnen één patiënt de relatie tussen symptomen en structurele afwijkingen onderzoeken is er namelijk wel een duidelijk relatie aanwezig (28). Wanneer we bijvoorbeeld binnen één patiënt de radiologische afwijkingen van een pijnlijk vingergewricht met die in een niet-pijnlijk vingergewricht vergelijken dan houden we tegelijkertijd rekening met factoren die gelegen zijn in de

persoon van de patiënt. Dit geldt ook voor knieartrose, zoals onderzocht door onze collega's uit Boston (29). Wat zouden deze persoonlijke factoren kunnen zijn? Wat nu zo fascinerend is dat we hebben gevonden dat ideeën en gedachten, die een patiënt heeft over zijn artrose, zogenaamde "illness perceptions", hierbij belangrijk zijn (30, 31). Bijvoorbeeld het idee: "Artrose is een ouderdomsverschijnsel, er valt toch niks aan te doen". We hebben aangetoond dat deze ideeën een deel van de kloof tussen symptomen en radiologische afwijkingen kunnen verklaren. Ook voorspellen ze het functioneren op de middellange termijn. Dus positieve ideeën over artrose, bijvoorbeeld "Ik kan zelf veel doen om mijn klachten onder controle te houden", gaan samen met een gunstiger ziektebeloop, en dit is onafhankelijk van de ernst van de artrose. Deze ideeën van de patiënt zijn geen onveranderlijk gegeven, maar passen zich aan over de tijd. Ik wil in de komende jaren nagaan wat de rol van "illness percepties" is bij het beloop van artrose op korte termijn. Dit geeft niet alleen de mogelijkheid om "illness perceptions" te gebruiken als behandeldoel in de klinische praktijk, maar ook om mee te nemen in analyses in toekomstig onderzoek naar nieuwe behandelingen voor artrose.

Dames en Heren, uiteindelijk ben ik dokter en wil ik patiënten beter maken. We leven in 2013 in tijden van technisch vernuft en intellectuele hoogstandjes, dus we moeten toch wel enig vooruitgang hebben geboekt met de behandeling van artrose? Dit is helaas teleurstellend. De behandel mogelijkheden zijn zeer beperkt. Als beroepsgroep moeten we de hand in eigen boezem steken, want we hebben ook niet erg ons best gedaan. Ter illustratie: voor handartrose zijn er ruim 200 publicaties betreffende klinische trials, terwijl dat er voor reumatoïde artritis meer dan zes-en-half-duizend zijn. Tot voor kort werd een patiënte na de diagnose direct terugverwezen naar de huisarts onder de toevoeging: "fijn dat u geen reumatoïde artritis heeft." Nu artrose toenemend wordt erkend als aandoening met aanzienlijke ziektelast gebeurt dat gelukkig niet meer.

Maar wat doen we dan nu? De huidige behandeling is gericht op symptoomverlichting. Omdat we de onderliggende oorzaken van artrose onvoldoende kennen, is er geen oorzakelijke behandeling die de aandoening bij de wortel aanpakt, een zogenaamde ziekte-modificerende behandeling. De behandeling wordt primair gedaan door de huisarts. Patiënten worden verwezen naar de reumatoloog of orthopeed wanneer de diagnose onduidelijk is of wanneer symptomen niet onder controle kunnen worden gebracht. We gebruiken een combinatie van niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen. Indien dit onvoldoende helpt kan een operatie worden uitgevoerd. De behandeling van knie- en heupartrose is beschreven in diverse richtlijnen en gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek (32, 33). Bij handartrose zijn echter nauwelijks klinische trials gedaan, derhalve berusten de aanbevelingen bij handartrose vooral op "expert opinion" (34).

De eerste stap in de behandeling bestaat uit informatie en educatie. Op onze polikliniek is dit georganiseerd in een multidisciplinair zorgpad (35). De reumaverpleegkundige informeert de patiënt over de aard van de aandoening, het te verwachten beloop en de doelen van de behandeling. Daarbij krijgt de patiënt uitleg over principes van belasting en belastbaarheid, het omgaan met chronische pijn en "lifestyle" adviezen. De ergotherapeute probeert kleine hulpmiddelen, zoals penverdikker, knopenhaakje, verdikt bestek, en een aangepaste schaar, uit, om functieverlies te compenseren. Bij duimmuisartrose wordt een spalk voorgeschreven. Verdere niet-medicamenteuze behandelingen bij knie- en heupartrose zijn dieetbehandeling bij overgewicht, oefentherapie en hydrotherapie. De effectiviteit hiervan op pijnverlichting en functiebeperking is klein tot matig. Als pijnstillers is paracetamol eerste keus, ondanks een klein pijnstillend effect. Als vervolgstap kan een non-steroidal anti-inflammatoire drug, ofwel NSAID, in tabletvorm of als smeersel, gegeven worden, of een gewrichtsinjectie met glucocorticosteroiden als er tekenen van ontsteking zijn. Helaas is hiervan het pijnstillend effect slechts matig of van beperkte duur. Als laatste stap bij onhoudbare klachten kan een kunstgewricht worden geplaatst. Over het algemeen heeft dit een goed effect op pijnvermindering en herstel van functie. Echter recente onderzoeken hebben laten zien dat een kunstgewricht niet bij iedereen succesvol is; 10 tot 34% van de patiënten houdt na een knieprothese nog evidente pijnklachten (36). Andere nadelen van kunstgewrichten zijn complicaties zoals loslating, infecties en beperkte levensduur. Kortom, de huidige behandeling van artrose is beperkt.

Wat dan nu te doen? Moeten we afwachten tot de oorzaken van artrose voldoende zijn opgehelderd en al onze meetmethoden optimaal zijn? Neen, ik wil toch nu al proberen of ik patiënten beter kan helpen, meer kan bieden dan alleen symptoombestrijding en daar ook nog wat van kan leren. Dit wil ik doen in proof-of-concept studies. Hiermee bedoel ik klinische trials in geselecteerde patiënten populaties met geneesmiddelen waarvan het werkingsmechanisme bekend is. In dergelijke klinische trials wil ik niet alleen het klinisch effect onderzoeken, maar ook het ziekteproces waarop het geneesmiddel is gericht. Uiteraard doen we dit in studies waarin een medicament wordt vergeleken met een nepmiddel, een zogenaamd placebo. Met deze strategie wil ik van elke studie iets leren, positief of negatief.

In een dergelijke proof-of-concept studie onderzoek ik samen met collegae uit België, Italië en Oostenrijk in patiënten met handartrose of krachtige ontstekingsremmers zogenaamde TNF-alfa blokkerende middelen een gunstig effect hebben. Hiervoor hebben we patiënten met erosieve handartrose geselecteerd omdat hierbij ontsteking veel voorkomt. Bovendien volgen we het beloop van de ontsteking met MRI onderzoek.

De komende jaren hoop ik nog meerdere van dit type studies uit te voeren ten einde een evidence-based behandeling van artrose aan te kunnen bieden.

Dames en heren, ik hoop dat ik u heb laten zien dat er bij artrose veel meer aan de hand is. Dat het een fascinerend onderwerp is waar veel werk te doen valt met als uiteindelijk doel het leven van velen te verbeteren. Ik hoop dat ik door middel van de weg die ik u hier heb geschetst daaraan een bijdrage kan leveren.

Naast artrose is er nog een ander onderwerp dat me na aan het hart ligt en waarover ik graag met u wil spreken. Juist vandaag is dat ook passend, want het is vandaag 8 maart, de dag die door de United Nations is uitgeroepen tot internationale vrouwendag. Deze dag gaat terug op vrouwenstakingen uit het begin van de 20^{ste} eeuw, om de omstandigheden van vrouwen te verbeteren, zoals verwoord in een gedicht van Oppenheim uit 1911: "it is bread we fight for, but we fight for roses too". Onder die rozen worden de extra's in het leven verstaan, zoals onderwijs, arbeidsparticipatie en zelfontplooiing. Deze wens is nog steeds actueel. Als voorbeeld noem ik u de 14-jarige Pakistaanse Malala Yousufzai, die strijdt voor onderwijs.

Maar ook dicht bij huis, in Nederland, kan het nog beter. De toegang tot onderwijs is weliswaar gegarandeerd, zoals wordt bevestigd door 66% vrouwelijke studenten in het wetenschapsgebied "Gezondheid" (37). Maar de carrière mogelijkheden van vrouwen in bedrijfsleven en wetenschap blijven echter achter bij die van mannen. Met elke carrière stap in wetenschappelijke functies daalt het aandeel vrouwen en uiteindelijk is slechts 17.3% van de hoogleraren aan de UMCS vrouw. Ik vind het een gemiste kans, dat juist in deze tijden van crisis en competitie in een globaliserende wereld, er niet meer gebruik gemaakt wordt van al dat vrouwelijke talent. Ik roep daarom afdelingshoofden en raden van bestuur op om het potentieel aan vrouwelijk talent niet onbenut te laten.

Tenslotte een woord van dank.

Dank aan u allen, mijnheer de Rector Magnificus, het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, voor het vertrouwen dat u in mij stelt.

Hooggeleerde Breedveld, beste Ferry, in 1990 begon ik als promovendus op onderzoek naar reumatoïde artritis. Een veilig onderwerp binnen de Reumatologie. Als visionair zag jij echter het belang van artrose. Daarom kreeg ik in 2000 de opdracht om artroseonderzoek op te zetten. Voor ons allen was dit onbekend terrein, maar door goede samenwerkingsverbanden aan te gaan en nooit uit het oog te verliezen dat "science a social affair" is, is artrose een van de zwaartepunten van de afdeling Reumatologie geworden. Ik ben je erg dankbaar voor de ruimte en mogelijkheden die je me hebt gegeven om in dit veld te pionieren.

Hooggeleerde Huizinga, beste Tom. Sinds begin jaren 90 heb ik met je mogen samenwerking en mogen profiteren van je bruisende energie. Als geen ander weet jij je creativiteit aan te wenden voor vooruitgang in de wetenschap. Ik heb daar veel van geleerd.

Hooggeleerde Rosendaal, beste Frits. Bij de start van het artroseonderzoek in 2000 achtte ik epidemiologische input onmisbaar. Ik ben dan ook heel dankbaar voor de deelaanstelling op de afdeling Klinische Epidemiologie. Ik hoop onze vruchtbare samenwerking in de toekomst voort te zetten.

Hooggeleerde Slagboom, beste Eline, zeergeleerde Meulenbelt, beste Ingrid. Vanaf eind jaren negentig hebben we samengewerkt en met elkaar de GARP studie, ons aller kindje, groot gemaakt. Onze samenwerking is gekenmerkt door een hoog ambitieniveau: de vonken spatten er soms van af. Echter, dit ambitieniveau heeft belangrijk bijgedragen aan het succes en de internationale erkenning. Ik wil jullie daarvoor hartelijk bedanken.

Binnen het artroseonderzoek ben ik veel dank verschuldigd aan de promovendi van het eerste uur: drs. Riyazi, Botha en Kornaat. Verder aan de onderzoekers Bijsterbosch, Yusuf, Kwok, de Lange, Liu, Visser, Klein, de Jong, Kortekaas en Goekoop. Ik ben heel trots op de laboratorumpoot van ons onderzoek, waarbij de input van dr. Andreea Ioan en professor Toes van onschatbare waarde is. Ook wil ik de datamanagers, onderzoeksverpleegkundigen en health professionals van het artrosezorgpad bedanken voor hun onvermoeibare inzet: de dames Krol, van Schie, Wongsodihardjo, Beart, Verhaar en Pellegrom en de heer Kromme.

Andere samenwerkingen in het LUMC, die ik hier wil noemen en bedanken zijn met de afdeling Radiologie, professor Bloem, dr. Reijnierse en dr. Kroon, de afdeling Endocrinologie, dr. Biermasz en mevrouw Claessens, de afdeling Orthopedie, professor Nelissen, en met professor Kaptein, medisch psycholoog.

Ik ben vele partners buiten het LUMC dank verschuldigd, met name wil ik noemen professor Bierma en professor van Osch van het Erasmus Medisch Centrum en dr. Zuurmond van TNO kwaliteit van Leven uit Leiden.

Mijn ouders wil ik bedanken voor de mogelijkheden die ze me hebben gegeven, hun onvermoeibare steun en hun niet aflatende stimulans.

En dan Stijn en Occo. Jullie maken dat het leven er niet alleen een is van intellectuele uitdagingen, maar ook van warmte en geborgenheid. Jullie zorgen ervoor dat ik niet te ver afdrijf van de werkelijkheid. Ik hoop dat we dat nog gedurende vele jaren met elkaar mogen doen. Een beter leven kan ik me niet wensen.

Ik heb gezegd.

Referenties/ leeswijzer:

1. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis--a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol* 2011;8:22-31
2. Poos MJJC, Gommer AM. Artrose. Omvang van het probleem. Hoe vaak komt artrose voor en hoeveel mensen sterven eraan? Nationaal Kompas Volksgezondheid (www.nationaalkompas.nl) Bilthoven, RIVM
3. Vos et al Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010;380:2163-96
4. Zantinge EM et al. Gezond ouder worden in Nederland. RIVM rapport 2011 270462001. Bilthoven, RIVM
5. Heberden, William. Commentaries of the history and cure of diseases. 1818
6. Nichols EH, Richardson FL. Arthritis deformans. *J Med Res* 1909;21:149-221
7. Dieppe PA. Osteoarthritis. In: Dieppe P, Schumacher HR jr, Wollheim FA [editors]. *Classic Papers in Rheumatology*. London, 2002; pg. 256 - 269
8. Stecher RM. Heberden's nodes: heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Science* 1941;201:801-9
9. Kellgren JH, Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *BMJ* 1952;1:181-7
10. Charnley j. Arthroplasty of the hip: a new operation. *Lancet* 1961;1:1129-32

11. Bijlsma JWJ, et al. Osteoarthritis± an update with relevance for clinical practice *Lancet* 2011;377:2115-26
12. De Lange-Brokaar B, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1484-99
13. Goekoop R, et al. Determinants of absence of osteoarthritis in old age. *Scand J Rheumatol* 2011;40:68-73.
14. Riyazi N, et al Evidence for familial aggregation of hand, hip, and spine but not knee osteoarthritis in siblings with multiple joint involvement: the GARP study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:438-43
15. Riyazi N, et al. Risk factors in familial osteoarthritis: the GARP sibling study. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:654-9
16. Botha-Scheepers SA, et al. Influence of familial factors on radiologic disease progression over two years in siblings with osteoarthritis at multiple sites: a prospective longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum* 2007 15;57:626-32
17. Yusuf E, et al. Association between weight or Body Mass Index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761-5
18. de Mutsert R, et al. The Netherlands Epidemiology of Obesity (NEO) study: study design and data collection. *European Journal of Epidemiology* 2013 [Epub ahead of print]
19. Yusuf E, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1282-4
20. Clockaerts S, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18:876-2
21. Klein-Wieringa IR, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis* 2011;70:851-7
22. Kornaat PR, et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*. 2006;239:811-7
23. Kortekaas MC, et al. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1367-9
24. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:1260-73
25. Altman R, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10
26. Lawrence JS. Generalized osteoarthritis in a population sample. *Am J Epidemiol* 1969;90:381-9
27. Bijsterbosch J, et al. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis* 2011;70:68-73
28. Kortekaas MC, et al. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1835-7
29. Neogi T, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ*. 2009 Aug 21;339:b2844
30. Botha-Scheepers S, et al. Activity limitations in the lower extremities in patients with osteoarthritis: the modifying effects of illness perceptions and mental health. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1104-10
31. Bijsterbosch J, et al. Illness perceptions in patients with osteoarthritis over time and association with disability. *Arthritis Rheum* 2009;61:1054-61
32. Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99
33. Hochberg MC, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465-74
34. Zhang W, et al. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2009;68:8-17
35. Kwok WY, et al. Role of rheumatology clinical nurse specialists in optimizing management of hand osteoarthritis during daily practice in secondary care: an observational study. *J Multidiscip Healthc* 2011;4:403-11

36. Beswick AD, et al. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012;2:e000435.
37. Gerritsen M, et al. Monitor vrouwelijke hoogleraren 2012. www.stichtingdebeauvoir.nl/monitor/