



## **GEWOON ARTROSE**

**S.M.A. BIERMA-ZEINTRA**



## **GEWOON ARTROSE**

Oplage 1.000  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0680-4

© S.M.A. Bierma-Zeinstra, oratiereeks Erasmus MC  
16 december 2010

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

# **GEWOON ARTROSE**

**REDE**

Uitgesproken ter gelegenheid  
van het aanvaarden van het ambt  
van bijzonder hoogleraar met als leeropdracht  
Artrose en gerelateerde aandoeningen,  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 16 december 2010

door

**S.M.A. BIERMA-ZEINSTR**



*Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

**G**ewoon artrose. Is artrose inderdaad zo gewoon? Ja, helaas wel. Iedereen weet wel een familielid of bekende op te noemen die geopereerd is voor artrose, en als u in uw omgeving navraagt, blijken er nog veel meer mensen last van te hebben.

Artrose, in de volksmond gewrichtslijtage, is een heel gewone aandoening die veel voorkomt, vooral op oudere leeftijd, die niet levensbedreigend is. “Ach, het is de ouderdom, ik moet er maar mee leren leven” zal u niet onbekend in de oren klinken. Gewoon, een hinderlijke aandoening. Maar ondanks dat artrose, èn de last die mensen daarvan hebben, zoveel voorkomt, hebben we op heel veel gewone vragen over artrose nog geen antwoord.

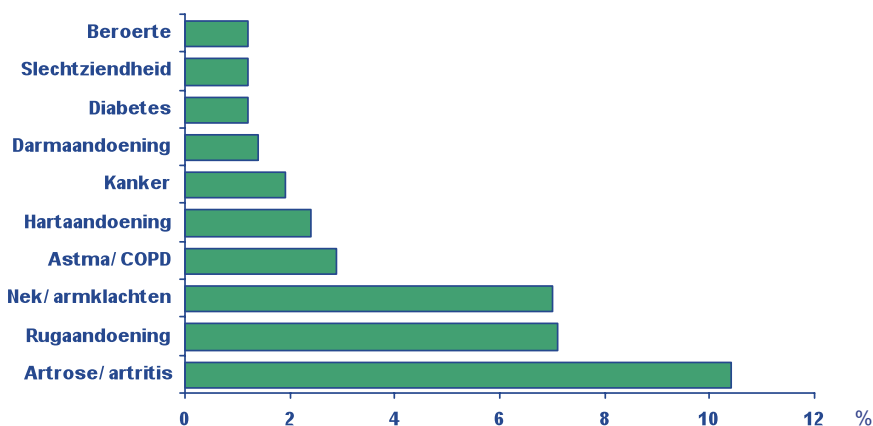
Vandaag aanvaard ik mijn benoeming op een bijzondere leerstoel voor deze zeer gewone aandoening, de eerste in Nederland. Ik ga u de komende drie kwartier laten zien waarom deze nieuwe leerstoel noodzakelijk is, èn wat u van mij en mijn team aan inspanningen mag verwachten.

**H**et Centraal Bureau voor de Statistiek heeft enkele jaren geleden geïnventariseerd welke chronische aandoeningen in de Nederlandse bevolking het meest verantwoordelijk zijn voor verlies aan lichamelijk welzijn. Op figuur 1 ziet u voor een aantal chronische aandoeningen de optelsom van de individuele last en het aantal mensen dat aan die aandoening lijdt weergegeven. Hieruit blijkt dat artrose en artritis (de gewrichtsontsteking) het meest bijdragen aan een verminderd lichamelijk welzijn

van onze bevolking als geheel.<sup>1</sup> Deze bijdrage zal de komende jaren door de toename van het aantal ouderen (vergrijzing genoemd) nog aanzienlijk groeien. Door het Rijks Instituut voor Gezondheid en Milieu is geschat dat er juist door de vergrijzing in 2040 in Nederland bijna anderhalf maal zoveel personen met artrose zullen zijn dan op dit moment.<sup>2</sup>

Het aantal mensen dat met artrose bekend is in het medische circuit is meer dan vier keer zo groot als het aantal mensen met reumatoïde artritis, en als het aantal mensen met osteoporose, botontkalking.<sup>3</sup> Ook de totale medische kosten voor artrose liggen veel hoger dan voor deze andere aandoeningen (zie figuur 2); dit komt vooral door de chirurgische behandelingen voor artrose van de heup en de knie.<sup>4</sup> Hoewel ook de kosten voor reumatoïde artritis de laatste jaren door nieuwe medicijnen aanzienlijk zijn toegenomen<sup>5</sup>, zijn de kosten van artrose nog steeds tweemaal die van reumatoïde artritis. En wederom door de vergrijzing zal dit verschil nog groter worden omdat juist bij artrose verreweg de meeste kosten worden veroorzaakt door 65-plussers.

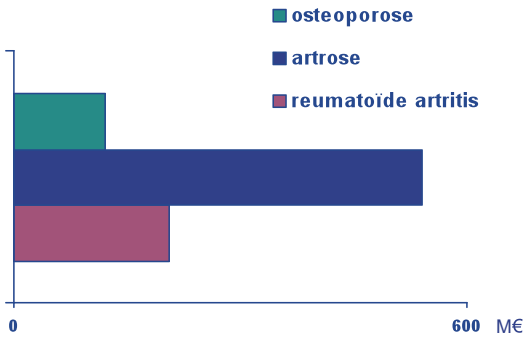
Toch een hot item dus, die artrose? Ja en nee. Men wordt zich de afgelopen jaren er meer van bewust dat deze hele gewone aandoening verhoudingsgewijs weinig aandacht heeft gehad. Het aantal internationale wetenschappelijke publicaties over artrose is inmiddels iets bijgetrokken en staat momenteel ongeveer gelijk aan het aantal



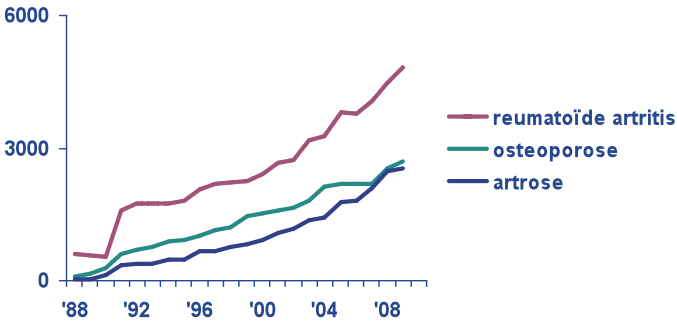
Figuur 1: Populatie attributieve risico (PAR) door chronische aandoeningen aan een minder goede lichamelijke (normscore <50) kwaliteit van leven in de Nederlandse bevolking van 12 jaar en ouder (Bron: POLS, gezondheid en welzijn)



publicaties op het gebied van osteoporose (figuur 3). Maar het is nog steeds minder dan de helft van dat van de wat meer spectaculaire aandoening reumatoïde artritis.<sup>6</sup> Kortom, dames en heren: de ziektelast van artrose in onze bevolking benadrukt het belang van een veel krachtadiger onderzoek naar ontstaan, verslechteren, preventie en behandeling van deze hele gewone kwaal.



Figuur 2: Kosten van Ziekten 2005. (Bron: RIVM, <http://www.kostenvanziekten.nl> versie 1.1, 26 juni)



Figuur 3: Aantal publicaties (articles, reviews) per jaar onder zoektermen osteoarthritis/arthrosis, rheumatoid arthritis en osteoporosis in Web of Science. (Bron: ISI Web of Knowledge. Thomson Reuters).



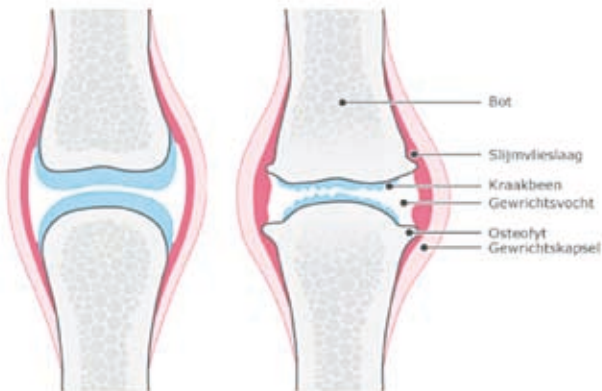
## Wat is artrose?

Om u straks te kunnen vertellen over ons artroseonderzoek, zal ik u eerst in het kort het ziektebeeld beschrijven. Een van de manieren om artrose te omschrijven is als een mislukt reparatieproces in antwoord op schadelijke prikkels aan het gewricht.

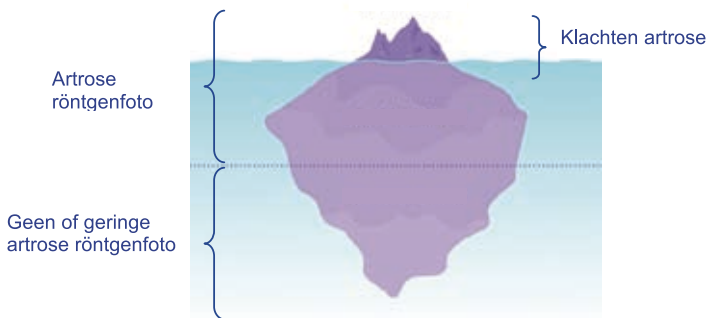
Naarmate men ouder wordt, komt artrose vaker voor, omdat het gewrichtsweefsel minder weerstand kan bieden aan schadelijke prikkels en de herstelcapaciteit verminderd is. Maar, niet alle ouderen hebben artrose. En, als gewrichtsweefsels niet optimaal zijn, van model of qua eigenschappen, kan artrose ook al op veel jongere leeftijd voorkomen onder invloed van vrij normale prikkels. We kunnen daarom artrose slechts gedeeltelijk zien als een verouderingskwaal.

Bij artrose zijn er veranderingen in alle weefsels rond het gewricht.<sup>7</sup> Het kraakbeen gaat verdwijnen. Het bot direct onder het kraakbeen wordt compacter, maar ook minder sterk. Er treedt botvorming op aan de gewrichtsranden, de zogenaamde botuitsteeksels of osteofyten (figuur 4). En, hoewel artrose niet onder de chronische gewrichtsontstekingen valt zoals reumatoïde artritis, vertoont de slijmvlieslaag van het gewricht vaak lichte ontstekingsverschijnselen. De verpakking van het gewricht (het gewrichtskapsel) kan bij artrose erg stug worden. Ook kan de vorm en de stand van het gewricht door botombouw en botinzakkingen veranderen.

We gaan ervan uit dat artrose op verschillende manieren kan beginnen. Delen van deze processen, ook op celniveau, begrijpen we al goed. Maar, diverse essentiële vragen zijn nog onbeantwoord, zoals de vraag wat de exacte opeenvolging is van de schadelijke processen binnen het gewricht, en waarom dit proces bij de een snel verloopt en bij de ander heel traag.



Figuur 4: Gezond gewricht (links) en gewricht met artrose (rechts). (Bron figuur: [www.reumafonds.nl](http://www.reumafonds.nl))



Figuur 5

**K**linisch spreken we pas van een artrose als bij de genoemde veranderingen in het gewricht ook typerende klachten aanwezig zijn, zoals pijn bij of na het belasten, kortdurende stijfheid van het gewricht 's ochtends of na langdurig stilzitten, en de na verloop van tijd ontstane bewegingsbeperkingen.<sup>8</sup> Juist pijn wordt door patiënten met heup en knieartrose als de belangrijkste klacht aangegeven, omdat vooral die pijn hen hindert bij het lopen, en soms ook in rust, of zelfs 's nachts, als de pijn de patiënt uit de slaap kan houden. Bij handartrose staan de belemmeringen in de dagelijkse bezigheden meer op de voorgrond, zoals het vasthouden van een kopje of het dichtknopen van kleding.

**N**et als bij een te hoge bloeddruk, of een te hoog cholesterolgehalte kunnen er bij artrose structurele veranderingen in het gewricht aanwezig zijn die op een röntgenfoto te zien zijn, zonder dat de persoon er last van heeft. Als we in bevolkingsonderzoek röntgenfoto's maken, zullen we een groot aantal mensen vinden met zulke structurele veranderingen, het meest bij ouderen.<sup>9</sup>

Pas als bij deze afwijkingen ook daadwerkelijk de kenmerkende klachten komen, spreken we van klinische artrose (figuur 5). En, pas als de klachten zo hinderlijk zijn dat de patiënt zich bij een dokter meldt, wordt de kwaal zichtbaar in de gezondheidszorg, de zogenaamde top van de ijsberg.

Het is belangrijk te realiseren dat maar een vierde tot de helft van de mensen met duidelijke structurele veranderingen van artrose daar pijn van heeft.<sup>9</sup> Er is wel een relatie tussen de aanwezigheid van deze veranderingen en de aanwezigheid van pijn, maar dit is lang geen één op één relatie. De kans op pijn wordt wel groter als de structurele veranderingen ernstiger zijn.<sup>9,10</sup>

Ook kunnen er al artroseachtige klachten zijn, terwijl we het op de röntgenfoto nog niet duidelijk kunnen zien. Dit komt vooral omdat op een röntgenfoto niet alle gewrichtsstructuren goed zijn te beoordelen.

## Risicofactoren

**W**aarom krijgt de één wel artrose en de andere niet? Dit is al jaren één van onze onderzoeksthema's. Structurele, dus op de röntgenfoto zichtbare artrose, zien we in de westerse samenleving het meest in de rug en nek, daarna in de hand en knieën, en daarna in de heup.<sup>11</sup> In de elleboog zien we het eigenlijk nooit. Dit is overigens wel eens anders geweest. In prehistorische Australische stammen was dit juist de meest voorkomende plek, meestal aan de rechterkant.<sup>12</sup> De elleboog ondergaat nogal andere krachten bij het werpen van een boemerang dan bij het pinnen van geld.

En deze constatering brengt ons bij een van de belangrijke risicofactoren, namelijk overbelasting. De allereerste promovendus die ik begeleidde liet duidelijk zien dat personen met zwaar lichamelijk werk en bepaalde sporters zoals lange afstandlopers een twee keer zo hoge kans hebben op het krijgen van heupartrose als mensen die dit niet doen.<sup>13,14</sup> Voor knieartrose geldt hetzelfde voor werk met veel kniebuigingen en zwaar tillen.<sup>15</sup> Zweeds onderzoek liet zien dat de kans op knieartrose nog vele malen groter wordt na een letsel van een knieband of een meniscus.<sup>16</sup> In onze moderne bevolking speelt overgewicht een grote rol, vooral voor knieartrose wordt daardoor de kans ongeveer 3 keer verhoogd.<sup>17</sup> Omdat overgewicht veel vaker voorkomt dan een letsel van de kniebanden of de meniscus, is dit in onze samenleving een veel belangrijker bijdragende factor aan het artroseprobleem geworden.

**B**ij het ontstaan van artrose spelen veel factoren een rol. Het is daarom net als hart- en vaatziekten, een multifactoriële aandoening. Meestal zullen meerdere factoren tegelijk aanwezig moeten zijn om artrose te doen ontstaan. Lokale factoren, boven aan figuur 6, zijn daarbij van belang, bijvoorbeeld een standsafwijking van het gewricht. Maar ook algemene factoren in het lichaam, onder aan figuur 6, tellen mee: leeftijd en geslacht (vrouwen hebben een bijna tweemaal zo hoge kans), maar ook genetische en stofwisselingsfactoren. Sommige factoren kunnen elkaar versterken, waarbij het effect groter wordt dan de som van ieder apart; we noemen dat interactie.



Figuur 6: Risicofactoren voor artrose

**B**ovendien spelen sommige factoren een dubbelrol door een aanval van twee kanten. Zo leidt overgewicht enerzijds rechtstreeks tot een nadelige krachtsverhouding in het kniegewricht.<sup>|18</sup> Maar anderzijds heeft overgewicht ook een algemene invloed doordat vetweefsel functioneert als een orgaan dat ontstekingsstoffen uitscheidt. Deze stoffen hebben direct of indirect een nadelige invloed op de gewrichtsweefsels.<sup>|19</sup>

Hoe dit op celniveau werkt in en rond het gewricht, is een van de aandachtsgebieden van de onderzoeksgroep van dr. van Osch van het orthopedisch lab van het Erasmus MC.

**I**ngewikkelde verbanden, en vooral interacties tussen verschillende risicofactoren, kunnen slechts in zeer grote studies onderzocht worden. Het bestuderen van deze verbanden bij bevolkingsgroepen noemen we epidemiologisch onderzoek. In Rotterdam zijn wij gezegend met het ERGO-onderzoek van de afdeling epidemiologie van het Erasmus MC<sup>|20</sup>, bij onderzoekers bekend als de Rotterdam studie. Dit is een grootschalig bevolkingsonderzoek van nu al bijna 15000 oudere volwassenen uit Ommoord, een wijk in Rotterdam. Deze worden langdurig in de tijd gevolgd en er wordt bij hen met een regelmatig interval naast het meten van voorspellers en kenmerken van andere ziekten ook röntgenonderzoek van het skelet verricht. Hierdoor kunnen wij met onze onderzoeksgroep het ontstaan en het verslechteren van structurele artrose bestuderen, en de factoren die daarmee samenhangen. Om een voorbeeld te noemen: we toonden duidelijk de relatie aan tussen overgewicht en het ontstaan en verslechteren van knieartrose.<sup>|21</sup> Maar, erg belangrijk, ook de relatie tussen overgewicht en handartrose.<sup>|22</sup> Juist deze relatie, die ook elders in de wereld werd gevonden<sup>|23,24</sup>, bevestigde de invloed van overgewicht op een andere manier dan door overbelasting alleen.

We konden ook diverse interacties aantonen, bijvoorbeeld dat overgewicht en een afwijkende stand van het kniegewricht sterk op elkaar inwerken en de kans op een knieartrose aanzienlijk verhogen.<sup>|25</sup> We waren de eersten die duidelijk lieten zien dat kraakbeenproducten in de urine een voorspellende relatie had met een snellere achteruitgang van heup en knieartrose.<sup>|26</sup>

Op dit moment bestuderen we de complexe relatie tussen aan hart- en vaatziekten gekoppelde factoren en het ontstaan en verslechteren van artrose. Nog maar kort geleden hebben we een relatie aangetoond tussen het gebruik van statines (een cholesterolverlager) en een vertraging in ontstaan en verslechteren van knieartrose.<sup>|27</sup> Binnenkort starten we een onderzoek naar de relatie tussen afwijkingen aan de bloedvaten en het ontstaan en verslechteren van artrose.

Grote bevolkingsonderzoeken zoals de Rotterdam studie zijn van enorme waarde voor ons begrip van deze multifactoriële aandoening artrose. Dit onderzoek naar risicofactoren wordt door klinici of fundamentele onderzoekers soms wat gekscherend fruitautomaatonderzoek genoemd.

Maar, dames en heren, ik wil benadrukken dat het leggen van verbanden, mits goed uitgevoerd, vaak verstrekkende gevolgen heeft voor verder onderzoek naar preventie en behandeling. En bovendien kan deze werkwijze nieuwe richtingen openen voor fundamenteel onderzoek naar het ontstaansmechanisme.

## Artrose in de kliniek

“Komt een vrouw bij de dokter.” Met artrose. Ja, wat gebeurt er eigenlijk met deze patiënt? In Nederland ligt de eerste zorg voor de artrosepatiënt meestal bij de huisarts. Binnen onze HONEUR onderzoekspraktijken schrijft de huisarts bij klachten duidend op knieartrose in 30% van de gevallen pijnmedicatie voor. Binnen een jaar na het eerste consult voor deze klachten is 20% verwezen naar de orthopeed, 1% naar de reumatoloog en 40% naar de fysiotherapeut.<sup>28</sup> Bij de heup zal dit vergelijkbaar zijn, maar bij klachten van handartrose zal de huisarts verhoudingsgewijs vaker naar de reumatoloog verwijzen.

Maar hoe effectief zijn de beschikbare behandelingen? De werkzaamheid van een behandeling kan betrouwbaar worden vastgesteld door middel van een gerandomiseerd en gecontroleerd experiment waarbij we door loting (de randomisatie) bepalen wie de echte behandeling krijgt, en wie de placebo- of schijnbehandeling of geen behandeling krijgt (de zogenaamde controlegroep). Afgekort heet zo'n experiment een RCT, een begrip binnen het klinisch onderzoek. Ook onze groep heeft met diverse RCT's bijgedragen aan de kennis op dit terrein.

Er zijn nu een aantal behandelingen waarvan we de werkzaamheid goed weten.<sup>29</sup> Gewone pijnmedicatie en pijnverminderende zalven, maar ook afvallen geven gemiddeld kleine tot matige effecten. Van corticosteroidinjecties in het gewricht zien we redelijke effecten, maar deze duren maar kort en we kunnen de injecties niet steeds herhalen. Oefentherapie laat in betrouwbare onderzoeken steeds gunstige effecten zien, ook al is het effect maar matig. Een goede voorlichting over de aandoening en oefentherapie, mogelijk in combinatie met pijnmedicatie en afvallen, wordt in de nationale en internationale behandelingsrichtlijnen daarom als kernbehandeling genoemd bij artrose.

Over de effectiviteit van de veilige glucosamines en dure hyaluronzuur injecties zijn we sceptisch.<sup>29</sup> De meest hoogwaardige effectonderzoeken, inclusief ons eigen glucosamineonderzoek bij heupartrose<sup>30</sup>, hebben geen effecten laten zien. Van veel andere therapieën is de effectiviteit nog onzeker omdat ze maar in geringe mate betrouwbaar zijn onderzocht, of omdat de resultaten niet eenduidig zijn.



Figuur 7: Behandelingen met bewezen (kleine tot matige) effectiviteit bij artrose



Figuur 8: Operatieve ingrepen bij artrose

Een aantal fysiotherapeutische apparaat behandelingen zoals laser- en ultrageluid, maar ook het spoelen en schrapen van het gewricht via een kijkoperatie, hebben duidelijk geen meerwaarde boven nietsdoen.<sup>29</sup> Deze worden daarom afgeraden.

**A**ls de klachten van artrose ondanks medicatie en oefentherapie op den duur onhoudbaar worden, wordt een operatie overwogen, vooral bij knie- en heupartrose. Op de linkerkant van figuur 8 ziet u een vervanging van een kniegewricht afgebeeld. Gewrichtsvervanging is momenteel bij de heup en de knie een operatie met een hoog succespercentage en biedt veel patiënten aanzienlijke verlichting van de pijn.<sup>31</sup> Het succes is echter eindig want de gemiddelde levensduur van protheses ligt momenteel op 15 jaar. Als er grote krachten op de prothese komen door een erg actieve levensstijl, ligt de levensduur van de prothese lager. Daarom worden ze bij voorkeur pas na het 60<sup>ste</sup> levensjaar toegepast. Nog een keer opereren kan wel, maar dat is risicovoller, minder succesvol en veel duurder dan de eerste operatie. Een tweede heroperatie wordt nog moeilijker.

**O**m al die redenen wordt bij relatief jonge patiënten waar de artrose in slechts een gedeelte van het gewricht zit, een osteotomieoperatie overwogen. U ziet dit afgebeeld aan de rechterkant van figuur 8. Hierbij worden de gewrichtsvlakken in een voor de artrose gunstige stand gezet door een wig uit het bot te verwijderen, of juist te creëren. Het idee erachter is dat het aangedane gedeelte van het gewricht daardoor wordt ontlast. Eenmaal weer vastgegroeid, kan het gewricht dan onbelemmerd worden gebruikt. Hoewel we wel al verschillende operatietechnieken onderling hebben vergeleken, hebben we over de effectiviteit van deze operatie nog niet veel wetenschappelijke kennis.<sup>32</sup> Voor de knie beschikken we over een aantal



patiëntvolgstudies. Gemiddeld laten deze zien dat na 5 jaar nog 75% pijnvrij is, en dat in 75% van de patiënten de gewrichtsprothese minstens tien jaar uitgesteld kan worden.<sup>33</sup> Betere studies op dit gebied zijn echter nog nodig om de effecten van deze behandeling en de indicaties ervoor duidelijker te krijgen. Dit zal een van de aandachtsgebieden zijn van dr. Reijman van de afdeling Orthopedie. Om grote studies te kunnen uitvoeren zullen we hierin samenwerken met perifere ziekenhuizen.

**H**et meeste dat u nu hebt gehoord over behandelingen gaat over de knie, waarover we ook de meeste kennis hebben. Over de effecten van behandeling van heupartrose is veel minder bekend, en over die van handartrose uiterst gering. Het begrip artrose van de rug of de nek wordt zelfs in de kliniek maar zelden gehanteerd. Toch komen rugklachten bij ouderen veel voor, en zal een deel van de rugklachten op oudere leeftijd ook op artrose berusten. Met gegevens uit de Rotterdam studie hebben we bij ouderen een duidelijke relatie laten zien tussen chronische lage rugpijn en structurele artrose van de rug.<sup>34</sup> Opvallend is dat er juist bij ouderen weinig onderzoek beschikbaar is naar chronische rugklachten. Om daaraan tegemoet te komen is dr. Luijsterburg van de afdeling Huisartsgeneeskunde dit onderzoek op allerlei vlakken aan het verdiepen. Als uitvloeisel daarvan voeren we thans samen met het LUMC het eerste effectiviteitonderzoek uit naar operatief ingrijpen bij vernauwing van het ruggenmergkanaal door artrose.

**D**it alles samenvattend concludeer ik dat we nog veel meer kennis nodig hebben over effectieve behandelingen bij artrose. Nieuwe behandelwijzen en behandelingen waar nog onvoldoende bewijs voor is, zullen door middel van betrouwbaar effectiviteitonderzoek moeten worden onderzocht. Zes van zulke RCT's lopen op dit moment binnen ons Rotterdamse artrose onderzoek, en er zullen zeker nog meer volgen. Deze gaan tegenwoordig vrijwel altijd vergezeld van kosteneffectiviteitsstudies, waar we de baten afzetten tegen de kosten van de behandeling.



## Behandeling optimaliseren

Natuurlijk zijn effectiviteitstudies naar nog onbewezen en nieuwe therapieën essentieel in ons onderzoek en deze moeten we ook beslist blijven doen. Maar, dames en heren, het kan hier niet bij blijven.

Want tot nu toe nu zijn de effecten van bestaande niet-operatieve behandelingen nog steeds te gering. We zullen daarom moeten nagaan hoe we deze kunnen verbeteren. Op deze vraag zal een ander belangrijk deel van ons onderzoek zich richten. Ik ga u daarvan drie kernpunten noemen.

### - het eerste kernpunt: subgroepen binnen artrose

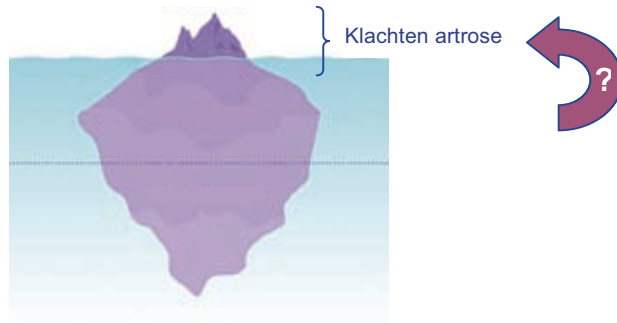
Een eerste manier om bestaande behandelingen te optimaliseren is om na te gaan bij welk type patiënt welke behandeling het meest effectief is. Artrose is namelijk een erg gevarieerde aandoening. Allerlei symptomen kunnen verschillen, gradaties van ernst, aangedane structuren of gewrichten kunnen verschillen, maar ook de patiënten zelf kunnen erg verschillen qua activiteitsniveau, leeftijd en andere bijkomende aandoeningen (figuur 9).

Momenteel bevindt dit gehele patiëntenpalet zich binnen onze effectiviteitstudies en bepalen we slechts gemiddelde effecten. Die zijn meestal klein, maar kunnen bij specifieke subgroepen juist wel hoger liggen. Als we dit vermoeden kunnen we dit uiteraard gericht in nieuwe effectiviteitstudies onderzoeken. Daar zouden we dan heel veel studies aan moeten wijden, en zijn we zo maar tien jaar verder. Een deel van de antwoorden is echter al in slapende vorm aanwezig in alle verrichtte effectiviteitsonderzoeken die wereldwijd beschikbaar zijn. Afzonderlijk zijn deze studies te klein om subgroepeffecten goed en betrouwbaar boven water te krijgen.

Daarom hebben we in het Erasmus MC het initiatief genomen om een internationaal consortium op te richten. Dit consortium zal de individuele patiëntgegevens van de reeds uitgevoerde effectiviteitsonderzoeken samenvoegen om zodoende betrouwbaar heranalyses te doen naar subgroepeffecten.



Figuur 9: Mogelijke subgroepen binnen artrose



Figuur 10

Alleen voor subgroepen waarover op deze wijze niet voldoende gegevens te verkrijgen zijn, kan dan eventueel gericht effectiviteitonderzoek worden opgezet. Al met al een veel efficiëntere manier van werken.

#### - het tweede kernpunt: betere kennis van pijn bij artrose

Ik wil u nu een tweede mogelijkheid noemen om bestaande behandelingen bij artrose te verbeteren. Die gaat over een van de meest intrigerende en essentiële onderdelen binnen ons onderzoek en betreft het begrijpen waardoor de pijn bij artrose wordt veroorzaakt (figuur 10).

Immers, zoals ik u al eerder heb verteld, heeft maar een kwart tot de helft van de personen met duidelijke veranderingen van artrose daarvan ook pijn. Tot nu toe heeft men wel enige samenhang kunnen ontdekken tussen de aanwezigheid van ontstekingsverschijnselen van de slijmvlieslaag en aanwezigheid van pijn. Maar de gevonden verbanden zijn niet groot en verklaren dus maar een klein deel van de pijn. Hetzelfde geldt voor de aanwezigheid van oedeem in het bot net onder het kraakbeen, al is dit iets minder eenduidig.<sup>35</sup>

We veronderstellen dat ook spieraanhechtingen voor een belangrijk deel kunnen bijdragen aan de pijn. Dit is nog maar één keer gepubliceerd<sup>36</sup>, maar eigen onderzoek gaf kortgeleden dezelfde aanwijzingen. De bij artrose veel voorkomende botuitgroeisels, osteofyten genoemd, veroorzaken waarschijnlijk geen pijn. We gingen er altijd vanuit dat kraakbeen in het gewricht geen pijn kan veroorzaken omdat kraakbeen geen zenuwen bevat. Ook zouden in kraakbeen nooit bloedvaten voorkomen.

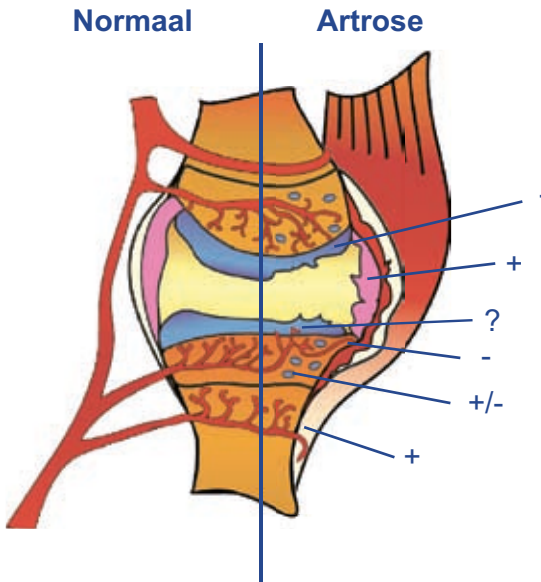
We weten sinds kort dat tijdens het artroseproces toch kleine bloedvaten vanuit het bot door de begrenzing tussen bot en kraakbeen kunnen heen groeien. Een promovendus van prof. Weinans en prof. Van Leeuwen van het Erasmus MC toonde

dit fenomeen in proefdieren op een prachtige wijze aan.<sup>37</sup> Dergelijke bloedvaten gaan vrijwel altijd vergezeld van zenuwen.<sup>38</sup> In hoeverre dit proces samenhangt met de pijn is nog niet bekend en zullen we verder moeten onderzoeken.

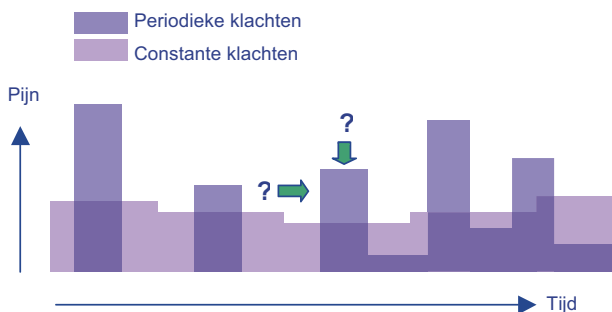
**E**r zijn verschillende typen pijn bij artrose: pijn bij belasting van het gewricht, rustpijn, en eventueel nachtpijn. Uit interviews met patiënten blijkt dat zij binnen deze pijnvarianten ook nog felle onverwachte pijn onderscheiden van zeurende pijn.<sup>39</sup> Bij langdurige pijnprickeling, en ook door andere invloeden, kan overgevoeligheid voor pijn ontstaan in de schakelcentra in het ruggenmerg en hersenen, zodat al bij geringe prikkeling pijn wordt ervaren.<sup>40</sup>

Voor deze verschillende pijntypes kunnen verschillende structuren en processen verantwoordelijk zijn. U zult begrijpen dat we deze pijntypes zullen moeten onderscheiden als we relaties onderzoeken tussen de aangedane structuren en het ervaren van pijn, en ook wanneer we de effectiviteit van behandelingen willen onderzoeken; dit is tot nu toe niet gedaan.

In Rotterdam zijn we binnen onze lopende effectiviteit- en patiëntvolgstudies momenteel aan het inventariseren welke van deze pijntypes we kunnen herkennen. Daarbij zullen we ook naar aanwijzingen zoeken of deze verschillende pijntypes verschillend reageren op de behandelingen.



Figuur 11: Samenhang van structurele afwijkingen bij artrose met pijn



Figuur 12

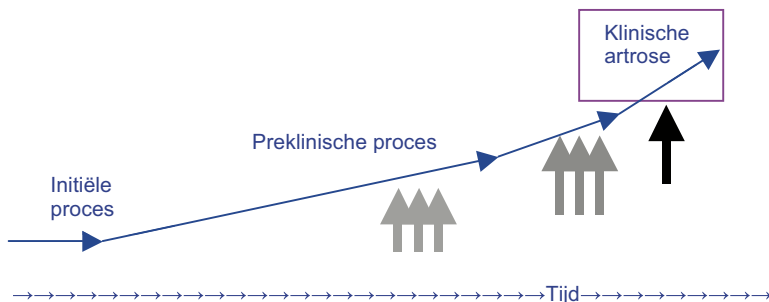
In samenwerking met dr. Oei van de afdeling Radiologie willen we ons reeds lopende MRI onderzoek naar voor pijn verantwoordelijke structurele afwijkingen nog verder uitbreiden door deze verschillende pijngevoelens mee te nemen.

Met andere beeldvormende technieken zullen we in verschillende patiëntgroepen ook nagaan of bloedvatengroei in het kraakbeen, microfracturen, oedeemvorming en doorbloedingsstoornissen in gedeeltes van het bot samenhangen met een bepaald pijntype.

Ook binnen de epidemiologische studies gaan we na waar het ontstaan van pijn bij artrose mee samenhangt. Zo weten we hierdoor bijvoorbeeld nu al dat vrouwen met overgewicht meer pijn hebben dan vrouwen zonder overgewicht, bij dezelfde mate van artrose.<sup>41</sup> We hebben ook gezien dat een genetische variant die in de pijnschakelcentra op hersenniveau actief is, samenhangt met het wel of niet ervaren van pijn bij vrouwen met artrose.<sup>42</sup> Dr. van Meurs van de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Erasmus MC kreeg recent een prestigieuze subsidie om de invloed van genetische factoren op het ontstaan van deze pijn nu meer uitgebreid te bestuderen.

Daarnaast zullen we de werkingsmechanismen van therapieën waarvan we weten dat ze de pijn verlichten, maar waarvan we niet weten waarom, beter moeten bestuderen. Zo weten we bijvoorbeeld om maar eens twee uitersten te noemen, niet hoe een osteotomie de pijn precies vermindert, maar ook niet waarom oefentherapie de pijn bij artrose vermindert.

Een fenomeen dat we veel zien bij artrosepatiënten is dat er periodes zijn met meer en minder pijn.<sup>43</sup> Het is nagenoeg onbekend waar deze periodes met meer pijn mee samenhangen, welke structuren dan geprikkeld zijn, en wat aan deze pijntoename voorafgaat (figuur 12). Bovendien is onbekend hoe deze patiënten met periodieke pijnen verschillen van die met een min of meer constante pijn. Dit alles zullen we verder moeten onderzoeken door pijn bij artrosepatiënten in de tijd nauwkeurig te volgen. We



Figuur 13

willen dan de verschillende situaties binnen de patiënt vergelijken en de samenhang met structurele processen en met voorafgaande factoren bepalen. Dit is een krachtig ontwerp om dit te bestuderen, omdat we op deze manier veel versturende factoren kwijt zijn. Op deze manier kunnen we waarschijnlijk meer aangrijpingspunten vinden voor behandeling, zowel tijdens een dergelijke pijnpiek als ter voorkoming daarvan.

### - het derde kernpunt: vroeger behandelen

**H**et laatste kernpunt ter verbetering van bestaande therapieën dat ik wil noemen is het vroegtijdiger inzetten van behandelingen.

Dit geldt zowel voor behandelingen die we nu gebruiken om symptomen te bestrijden, als voor behandelingen die eventueel het ziekteproces kunnen beïnvloeden.

Een behandeling die het ziekteproces van artrose kan beïnvloeden hebben we momenteel nog niet. Dit ondanks een jarenlange zoektocht naar structuurbeïnvloedende medicatie, vooral gericht op het normaliseren van het kraakbeen, en een enkele maal gericht op het bot of het gewrichtsslijmvlies.<sup>44</sup> Soms zijn er kleine structurele effecten gezien, maar men heeft geen relevante verlichting van de klachten kunnen vaststellen.<sup>45,46</sup> Al deze medicaties zijn onderzocht in een fase waarin de artrose al duidelijk aanwezig was. Dat werd gedaan omdat in deze fase structurele achteruitgang sneller kan worden waargenomen. Maar, bij het aangrijpen op maar één weefsel in een fase waarin alle weefsels rondom het gewricht al zijn aangedaan en pijn kunnen veroorzaken, is er mogelijk sprake van een te eenzijdige aanpak en/of van mosterd na de maaltijd.

Het testen van medicatie in een vroegere fase heeft echter het grote nadeel dat veel langer moet worden gemeten om een eventuele achteruitgang vast te stellen. Bovendien zal het medicament weinig of geen bijwerkingen mogen hebben, wat bij diverse van de geteste middelen wel het geval was.<sup>44,46,47</sup>

In een vroege fase is het immers nog maar de vraag of iemand ooit ernstige artroseklachten zal ontwikkelen, en zijn daarom bijwerkingen moeilijker te aanvaarden.

**T**och denk ik dat eerder ingrijpen een aantrekkelijke route is om te gaan, maar dan met veilige of met niet-medicamenteuze behandelingen. Tot nu toe zijn de effecten van bijvoorbeeld oefentherapie, inlegzooltjes en afvalprogramma's alleen nog maar onderzocht in het stadium waar artrose al erg duidelijk aanwezig was. Het is heel goed mogelijk dat deze behandelingen in vroege klinische fases grotere effecten geven en dan zelfs ook nog enige invloed op het artroseproces zelf kunnen uitoefenen.

We zullen dan wel moeten leren herkennen wat de vroege klinische symptomen van artrose zijn, en het liefst ook kunnen voorspellen welke patiënten in deze beginfase een snelle achteruitgang zullen vertonen omdat bij deze patiënten het meeste nut van vroeg ingrijpen te verwachten is. Dit type diagnostisch en prognostisch onderzoek doen we momenteel onder andere binnen het door het reumafonds geïnitieerde CHECK onderzoek.<sup>48</sup> Dit is een landelijk volgonderzoek met ruim 1000 patiënten tussen de 40 en 65 met beginnende klachten van de heup of de knie, die we 10 jaar lang volgen om na te gaan welke patiënten ook daadwerkelijk een artrose ontwikkelen.

**A**ls we nog eerder willen ingrijpen, in de preklinische fase van de aandoening, zal er gezocht moeten worden naar hoe we effecten in dit stadium kunnen meten. We zullen ook daarvoor hoogrisicogroepen voor het ontwikkelen van klachten moeten leren herkennen. Momenteel volgen wij reeds een aantal belangrijke risicogroepen in de tijd. Zo worden er met behulp van prestigieuze subsidies op de afdelingen Huisartsgeneeskunde en Orthopedie 900 vrouwen van middelbare leeftijd, en bijna 200 personen met een recent bandletsel van de knie nauwkeurig gevolgd met MRI onderzoek, botskans, bloed en urine onderzoek, specifieke vragenlijsten, en lichamelijk onderzoek. Op deze manier hopen we vroege veranderingen in het gewricht te kunnen vaststellen die eventueel als uitkomstmaat kunnen dienen voor behandelingen ter preventie van een latere artrose. Ook kunnen we nagaan bij welke personen de kans op het ontwikkelen van een artrose het grootst is, zowel radiologisch als klinisch. Juist in deze laatste groep zullen preventieactiviteiten kunnen worden ontwikkeld.

**N**u al loopt op het Erasmus MC een preventieve studie voor artrose, wereldwijd de eerste, waarin we ook weer dezelfde metingen verrichten. Ruim 400 vrouwen van middelbare leeftijd met overgewicht, maar nog zonder artrose, hebben geloot voor twee behandelingen: 'Ja' of 'nee' voor het ondergaan van een afvalprogramma door dieet en meer bewegen. Bovendien hebben ze geloot voor het dagelijks innemen van glucosaminepoeder of een neppoeder gedurende twee en een half jaar. Eind volgend jaar zullen de eerste resultaten van dit experiment beschikbaar zijn.

**M**et de hier genoemde studies hopen we zoals gezegd meer vat te kunnen krijgen op vroegtijdig ingrijpen, en op de vraag hoe we vroege gunstige effecten zouden kunnen meten.



## Tenslotte

**D**ames en heren, u hebt in deze voordracht vijf overkoepelende kernpunten binnen mijn artrose onderzoek gehoord: het epidemiologische onderzoek naar risicofactoren voor ontstaan en verslechteren van artrose, het onderzoek naar effectiviteit van behandelingen, het onderzoek naar subgroep-effecten, het onderzoek naar pijn bij artrose, en tenslotte het onderzoek naar vroeger behandelen.

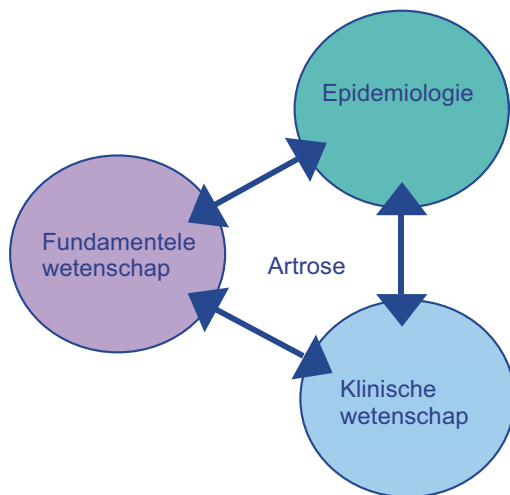
En, vindt u artrose na dit alles gehoord te hebben nog steeds zo gewoon? Of vindt u nu net als ik, dat artrose een intrigerende aandoening is, waarover nog zo veel valt te leren en daardoor gezondheidswinst te halen?

**W**e komen nu bij het slot van deze eerste openbare les. Binnen het Erasmus MC houden diverse afdelingen zich intensief bezig met artroseonderzoek, andere afdelingen worden erbij betrokken vanwege hun specifieke kennis. Het zal duidelijk zijn dat het artrose onderzoek op Erasmus MC zich in een warm en inspirerend nest bevindt, en ik wil alle betrokken personen hartelijk danken voor deze samenwerking. Meer specifiek wil ik de afdelingen epidemiologie en inwendige geneeskunde noemen. Al diverse keren hebt u de Rotterdam studie voorbij horen komen. Voor ons onderzoek is de informatie uit deze studie onmisbaar en ik wil de hoogleraren Hofman, Pols, Hazes, Stricker, Witteman, Uitterlinden, dr. Van Meurs, dr. Heeringa en de betrokken junior onderzoekers bedanken voor de samenwerking met hen. Ook de afdeling Radiologie wil ik speciaal bedanken. Dr. Ginai heeft ons met haar enorme klinische kennis de afgelopen jaren geweldig ondersteund. Dr. Oei richt nu zijn onderzoek speciaal op artrose, en ik denk dat we hierdoor belangrijke stappen vooruit kunnen zetten.

**S**amenwerking stopt niet bij de deuren van Erasmus MC. Lokaal, nationaal en internationaal hebben we bredere samenwerkingsverbanden nodig om grote studies te kunnen uitvoeren, en om van elkaars expertise gebruik te kunnen maken. Ook de hierbij betrokken personen wil ik vandaag bedanken.

Persoonlijk ben ik ervan overtuigd dat juist multidisciplinaire samenwerking op het gebied van onderzoek naar artrose ons verder kan brengen. Fundamenteel, klinisch en epidemiologisch onderzoek heeft elkaar in beide richtingen nodig om steeds een stap verder te kunnen zetten in de behandeling van de patiënt. Met het instellen van deze leerstoel heeft het Erasmus MC dit belang onderstreept en vooral ook de intentie geuit om juist deze samenwerking te optimaliseren. Ik ben daarom erg trots om juist hier aan de Erasmus Universiteit deze eerste bijzondere leerstoel 'artrose en gerelateerde aandoeningen' te mogen aanvaarden en wil de Raad van Bestuur van het Erasmus MC en het Trustfonds van de Erasmus Universiteit voor het realiseren ervan bedanken.

**D**e hoogleraren Koes, Thomas en Bindels, van de afdeling Huisartsgeneeskunde, hebben de eerste paden voor deze leerstoel geëffend en ik ben zeer vereerd met hun in mij gestelde vertrouwen.



Figuur 14

Professor Verhaar, in 1999 al mijn promotor, wil ik bedanken voor onze samenwerking sindsdien. Dat deze leerstoel nu ook gevestigd is op de afdeling orthopedie, zie ik als een weerspiegeling daarvan en als extra uitdaging. Hierbij wil ik ook mijn al jarenlange inspiratiebronnen en klankborden op het orthopedisch laboratorium professor Weinans en dr. Van Osch noemen.

Het klinische artrose onderzoek is uitstekend in handen van dr. Reijman en dr. Luijsterburg van de afdelingen Orthopedie en Huisartsgeneeskunde; deze samenwerking is onmisbaar. Hetzelfde geldt voor de samenwerking met dr. Van Middelkoop met betrekking tot de aan artrose gerelateerde aandoeningen, en ik hoop dat we dit onderzoek de komende jaren nog verder kunnen uitbreiden. Ook de andere collega's van de afdelingen Huisartsgeneeskunde en Orthopedie wil ik op allerlei gebied bedanken: ondersteunend, inspirerend, methodologisch, klinisch en vriendschappelijk.

Ik kom nu bij de werkelijke uitvoerders van het in de afgelopen jaren verrichte onderzoek, de promovendi. Allereerst de promovendi die ik zelf als copromotor heb mogen begeleiden; dat wat er nu staat aan onderzoek is voor een groot gedeelte jullie werk en ik wil jullie bedanken voor je enthousiasme en inzet. Mijn huidige promovendi, zowel op de afdeling Huisartsgeneeskunde als bij Orthopedie en daarbuiten; ons artroseonderzoek ligt nu in jullie handen. Ik hoop dat we elkaar kunnen opzweepen tot ongekende hoogte.

Tot slot de belangrijkste persoon hier op de eerste rij: mijn rots in de branding, Menno, wil ik bedanken voor gewoon alles.

Ik sluit af met enkele woorden aan mijn moeder. Als kind hoorde ik altijd van jou “Sita, leer zoveel mogelijk; leren is prachtig”. En mijn antwoord daarop is vandaag “No Mem, ik lear nog elke dei, en it is indied bjusterbaarlik prachtich”.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- <sup>1</sup> Permanent Onderzoek LeefSituatie 2006-2007, (CBS). [www.statline.cbs.nl](http://www.statline.cbs.nl).
- <sup>2</sup> Poos MJJC (RIVM), Gommer AM (RIVM). Neemt het aantal mensen met artrose toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Bewegingsstelsel en bindweefsel\Artrose, 24 juni 2009.
- <sup>3</sup> Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Welke ziekten hebben de hoogste prevalentie? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen, 27 april 2010.
- <sup>4</sup> Kosten van Ziekten 2005. Bilthoven: RIVM, <<http://www.kostenvanziekten.nl>> versie 1.1, 26 juni 2008.
- <sup>5</sup> Reuma aan de kop in top 10 uitgaven. Pharmaceutisch Weekblad. Jaargang 145 nr. 19.
- <sup>6</sup> Web of Science. ISI Web of Knowledge. (Thomson Reuters). [http://apps.isiknowledge.com/WOS\\_general\\_search](http://apps.isiknowledge.com/WOS_general_search): nov 2010.
- <sup>7</sup> Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS. Introduction: the concept of osteoarthritis as failure of the diarthrodial joint. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander LS, editor. Osteoarthritis. Oxford, UK: Oxford University Press; 2003. pp. 69–71.
- <sup>8</sup> Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, Herrero-Beaumont G, Kirschner S, Leeb BF, Lohmander LS, Mazières B, Pavelka K, Punzi L, So AK, Tuncer T, Watt I, Bijlsma JW. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483-9.
- <sup>9</sup> Odding E, Valkenburg HA, Algra D, Vandenouweland FA, Grobbee DE, Hofman A. Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 1998 Apr;57(4):203-8.
- <sup>10</sup> Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, Sack B, Torner J, Bradley L, Zhang Y. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ*. 2009 Aug 21;339:b2844. doi: 10.1136/bmj.b2844.
- <sup>11</sup> van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989 Apr;48(4):271-80.
- <sup>12</sup> Kricun ME. Edward B. D. Neuhauser Lecture. Paleoradiology of the prehistoric Australian aborigines. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Aug;163(2):241-7.
- <sup>13</sup> Lievense A, Bierma-Zeinstra S, Verhagen A, Verhaar J, Koes B. Influence of work on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2520-8.
- <sup>14</sup> Lievense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Bernsen RM, Verhaar JA, Koes BW. Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr 15;49(2):228-36.
- <sup>15</sup> Bierma-Zeinstra SM, Koes BW. Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Feb;3(2):78-85.
- <sup>16</sup> Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2007 Oct;35(10):1756-69.
- <sup>17</sup> Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):24-33.

- <sup>18</sup> Runhaar J, Koes B, Bierma-Zeinstra S. Obesity and biomechanics of every day movements; a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 17 (supplement 1), 2009:S91.
- <sup>19</sup> Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3118-29.
- <sup>20</sup> Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM, Janssen HL, Krestin GP, Kuipers EJ, Stricker BH, Tiemeier H, Uitterlinden AG, Vingerling JR, Witteman JC. The Rotterdam Study: 2010 objectives and design update. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(9):553-72.
- <sup>21</sup> Reijman M, Pols HA, Bergink AP, Hazes JM, Belo JN, Lieverse AM, Bierma-Zeinstra SM. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):158-62.
- <sup>22</sup> Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Hazes JM, Pols HA. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):916-20.
- <sup>23</sup> Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, et al Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994;139:119-29
- <sup>24</sup> Sayer AA, Poole J, Cox V, et al Weight from birth to 53 years: a longitudinal study of the influence on clinical hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1030-3.
- <sup>25</sup> Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, Belo JN, Bernsen RM, Reijman M, Pols HA, Bierma-Zeinstra SM. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1204-11.
- <sup>26</sup> Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Christgau S, Christiansen C, Uitterlinden AG, Pols HA. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2471-8.
- <sup>27</sup> Clockaerts S, Stricker B, Bastiaansen-Jenniskens YM, van Glabbeek F, van Meurs JB, Verhaar JA, Hofman A, van Osch GJ, Bierma-Zeinstra SM. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 18 (supplement 2), 2010:S38.
- <sup>28</sup> Belo J. Nontraumatic Knee Complaints in Adults in General Practice. Thesis, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, 2009. ISBN: 978-90-8559-522-9.
- <sup>29</sup> Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS, Tugwell P. 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 Apr;18(4):476-99.
- <sup>30</sup> Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, Ginai AZ, Verhaar JA, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Feb 19;148(4):268-77.
- <sup>31</sup> Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster J-Y. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 86 (2004), pp. 963-974
- <sup>32</sup> Brouwer RW, Raaij van TM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Jakma TS, Verhaar JA. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004019.
- <sup>33</sup> Virolainen P and Aro HT. High tibial osteotomy for the treatment of osteoarthritis of the knee: a review of the literature and a meta-analysis of follow-up studies, *Arch Orthop Trauma Surg* 124 (2004), pp. 258-261.

- <sup>34</sup> de Schepper EI, Damen J, van Meurs JB, Ginai AZ, Popham M, Hofman A, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Mar 1;35(5):531-6.
- <sup>35</sup> Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):60-7.
- <sup>36</sup> Hill CL, Gale DR, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, Felson DT. Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in knees with and without symptoms. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2836-2844.
- <sup>37</sup> de Botter S. Dynamic Subchondral Bone Changes in Murine Models of Osteoarthritis. Thesis, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, 2010. ISBN: 978-90-8559-148-1
- <sup>38</sup> Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1423-8.
- <sup>39</sup> Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, Suarez-Almazor M, Gooberman-Hill R. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis--an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr;16(4):415-22.
- <sup>40</sup> Hawker GA. Experiencing painful osteoarthritis: what have we learned from listening? *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Sep;21(5):507-12.
- <sup>41</sup> de Klerk BM, Schiphof D, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Risk factors and symptoms of radiological knee osteoarthritis: Does BMI make a difference? *Osteoarthritis Cartilage* 18 (supplement 2), 2010:S152.
- <sup>42</sup> van Meurs JB, Uitterlinden AG, Stolk L, Kerkhof HJ, Hofman A, Pols HA, Bierma-Zeinstra SM. A functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with osteoarthritis-related pain. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):628-9.
- <sup>43</sup> Gooberman-Hill R, Woolhead G, Mackichan F, Ayis S, Williams S, Dieppe P. Assessing chronic joint pain: lessons from a focus group study. *Arthritis Rheum*. 2007;57:666-71.
- <sup>44</sup> Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis-the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jan;7(1):13-22.
- <sup>45</sup> Brandt, KD, Mazzuca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA, Yocum DE, Wolfe F, Schnitzer TJ, Moreland LW, Manzi S, Bradley JD, Sharma L, Oddis CV, Hugenberg ST, Heck LW et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:2015-25
- <sup>46</sup> Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44 (11):2539-47
- <sup>47</sup> Pelletier J-P, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D. et al., Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2000;43 (10):2339-48.
- <sup>48</sup> Wesseling J, Dekker J, van den Berg WB, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cats HA, Deckers P, Gorter KJ, Heuts PH, Hilberdink WK, Kloppenburg M, Nelissen RG, Oosterveld FG, Oostveen JC, Roorda LD, Viergever MA, ten Wolde S, Lafeber FP, Bijlsma JW. CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee): similarities and differences with the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1413-9.



*Deze publicatie betreft een oratie aan  
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0680-4

