

Onder redactie van

Prof.dr. F.C. Breedveld

Dr. B.A.C. Dijkmans

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Tien

Tien topics in de reumatologie / onder red. van F.C.
Breedveld, B.A.C. Dijkmans. - Leiden : Boerhaave Commissie
voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Rijksuniversiteit
Leiden. - Ill. - (Boerhaave cursus)
Cursus gehouden op 15 oktober 1993. - Met lit. opg.
ISBN 90-6767-249-1
Trefw.: reumatologie.

Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde
Rijksuniversiteit Leiden

Inleiding

Nadat in het voorgaande hoofdstuk artrose is behandeld vanuit klinisch oogpunt - inclusief classificaties, epidemiologische bevindingen en risicofactoren - zal in deze bijdrage de nadruk liggen op de pathogenese van deze aandoening. Als leidraad wordt gehanteerd, dat (nieuwe) inzichten in de pathogenese, met name in de mechanismen van kraakbeendestructie, zullen bijdragen aan de ontwikkeling van betere behandelingsmogelijkheden. Dit is nodig aangezien de momenteel beschikbare behandelingen beperkt zijn tot oefentherapie en pijnstilling (al dan niet met ontstekingsremming). Biedt dit niet voldoende soelaas, dan is de patiënt - vaak na een lange periode met pijn - aangewezen op operatief ingrijpen. Voor lang niet alle gewrichten is dit goed mogelijk. Recente ontwikkelingen wekken de indruk, dat de lacune tussen pijnstilling en gewrichtsvervangning in de toekomst kan worden opgevuld door nieuwe geneesmiddelen. Tevens zal aandacht worden besteed aan de stand van zaken op het gebied van de diagnostiek van artrose (markers voor kraakbeendestructie) en recente inzichten in mechanismen van kraakbeenafbraak.

Oorzaken van artrose

Voor een beperkt deel van de artrosegevallen is een duidelijke oorzaak aan te voeren (de zogenaamde secundaire artrose). Hierbij zijn genetische, omgevings- en leefstijlfactoren te onderscheiden. Als genetische factoren zijn bekend: gewrichtsincongruenties, metabole stoornissen (ochronose, haemachromatose, collageen mutaties). Wat betreft de leefstijlfactoren valt te denken aan: gewrichtsbeschadiging ten gevolge van overmatige belasting (werk, sport), meniscectomie, overgewicht. In het merendeel van de artrosegevallen kan (nog) geen oorzaak worden aangegeven (idiopatische of primaire artrose). Tot dusver is leeftijd de meest eenduidige 'risicofactor' voor deze vorm van artrose. De veranderingen in gewrichtskraakbeen bij artrose en veroudering zijn sterk verschillend, vaak zelfs tegengesteld. Artrose en veroudering zijn dan ook zeker geen synoniemen.

De etiologische factoren van belang bij het ontstaan van artrose zijn weergegeven in Fig. 1. De talloze theoretische oorzaken van pathogenese kunnen worden ingedeeld in twee categorieën. Enerzijds betreft het abnormale belasting van het normale kraakbeen (categorie A), anderzijds kan er sprake zijn van abnormaal kraakbeen bij normale belastingen (categorie B). Vaak is er sprake van mengvormen. In alle gevallen spelen zowel biomechanische/belastingsfactoren als celbiologische/biochemische factoren een rol. Het belang dat toegekend moet worden aan de biomechanische versus biochemische factoren is nog onduidelijk. Dit blijkt uit de rol van veroudering in het optreden van artrose. De veranderde

biomechanische eigenschappen van verouderd gewrichtskraakbeen kunnen het gevolg zijn van 'mechanische slijtage' (resultierend in 'kraakbeenmoetheid' als gevolg van micro- en macrotrauma) door continue belasting van het gewricht gedurende meerdere decennia. Cellulaire en biochemische verouderingsprocessen kunnen eveneens een substantiële rol spelen in de veranderde biomechanische eigenschappen. Tot dusver is het niet mogelijk geweest onderscheid te maken tussen 'kraakbeenmoetheid' en biochemische/celbiologische veroudering in het optreden van artrose (Buckwalter en Van Mow, 1992). Artrose wordt dan ook veelal beschouwd als de uiteindelijke resultante ('common end stage') van een groot aantal factoren, die per individu in verschillende mate van belang kunnen zijn (Bijlsma et al, 1992; Mankin en Brandt, 1989; Radin et al, 1986; Tabel 1).

Tabel 1.

Aandoeningen en omstandigheden die predisponeren voor artrose (soms zijn meerdere categorieën van toepassing; *, erfelijke aandoeningen of aandoeningen met een belangrijke genetische component).

Uit: Gardner, 1992.

Misvorming	chondrodystrofie*, osteogenese imperfecta*, epifysaire heupdysplasie, acetabulaire protusie*, congenitale heupdysplasie*, epifysiolyse van femur-kop*
Endocrien	acromegaalie, diabetes mellitus*, hypothyroidie
Metabool	chondrocalcinose, ziekte van Kashin-Beck, ziekte van Gaucher, ochronose*, mucopolysaccharidoses*
Werk	(steen)koolwinning, balletdansen
Sport	voetbal, waterskiën, joggen, parachutespringen
Letsel	breuk(en) aan gewrichtsooppervlak
Botnecrose	geneesmiddel-geïnduceerd, post-dialyse, caisson ziekte, ziekte van Thiemann
Operaties	meniscectomie, slecht geconsolideerde fracturen
Bloedafwijkingen	hemoglobinoopathieën*
Coagulopathiën	hemofilie*
Ontstekingen	reumatoïde artritis*
Geneesmiddelgebruik	ontstekingsremmers en antireumatica

Artrose, meer dan kraakbeenslijtage

Artrose wordt gekenmerkt door degeneratie van het gewrichtskraakbeen en de vorming van nieuw bot. Pas in tweede instantie treedt in veel gevallen van artrose een ontsteking op. Artrose is niet alleen een

aandoening van kraakbeen; alle delen van het gewricht worden aangetast. In vroege stadia van artrose is het kraakbeenoppervlak gefibrilleerd. Later ontstaan diepere fissuren en erosies en gaat kraakbeen verloren. Het verlies aan kraakbeen gaat gepaard met een proliferatieve respons van subchondraal bot en periarticulaire structuren. Het subchondraal bot vertoont een verhoogde ombouwactiviteit: het aantal cellen neemt toe, het subchondraal bot wordt dikker en de botdichtheid neemt toe (sclerose). Onder de sclerotische zone ontstaan vaak 'holtes in het bot (cysten). Remodellieren van het gewricht treedt ook op aan de randen, waar uitsteeksels ontstaan (osteofyten), die door vergroting van het gewrichtsooppervlak zorgen voor additionele stabiliteit (Bijlsma et al., 1992). In het eindstadium is (lokaal) alle gewrichtskraakbeen verloren gegaan en resteert kaal bot. Artrose kan dan ook worden gezien als: een doorgeschoten herstelproces - resulterend in osteofyten en sclerose - als respons op kraakbeenbeschadiging, dat op bepaalde plaatsen in het gewricht (het slijtend oppervlak) niet voldoet. Er bestaat een disbalans tussen (toegenomen) synthese en afbraak van de extracellulaire matrix, zowel in kwalitatieve als kwantitatieve zin (vide infra).

Samenstelling en functioneren van gezond kraakbeen

Gewrichtskraakbeen bevat relatief veel water (65-80%) en relatief weinig cellen (chondrocyten). De chondrocyten bevinden zich in de - door henzelf aangemaakte - extracellulaire matrix, die voornamelijk bestaat uit proteoglycanen en collageeneiwitten. De proteoglycanen bestaan uit een gesulfateerde suikerketens (glycosaminoglycanen), gekoppeld aan het 'kerneiwit'. Grote aantallen proteoglycanen zijn middels het zogenaamde 'link eiwit' gebonden aan hyaluronzuurketens. Proteoglycanen komen zowel in kleine, laagmoleculaire vormen als zeer grote aggregaten voor. De laatste worden 'aggrecan' genoemd. De collageeneiwitten, die ongeveer 60% van het drooggewicht uitmaken, bestaan voor 90% uit collageen type II. De drievoudige helices van type II collageen vormen fibrillen, met type XI collageen in de kern en type IX collageen aan de buitenkant. Interacties van type IX collageen met proteoglycanen en collageenmoleculen van andere fibrillen resulteert in het driedimensionale netwerk. De karakteristieke samenstelling van de extracellulaire matrix is cruciaal voor de mechanische eigenschappen van gewrichtskraakbeen. De proteoglycanen zijn in hoge mate gesulfateerd, zodat de aggregaten sterk negatief geladen zijn. Hierdoor wordt osmotisch water aangetrokken. De osmotische zwelling wordt gelimiteerd door de beperkte rekbaarheid van het collageennetwerk (vooral ten gevolge van de aanwezige crosslinks). Bij normaal gebruik van het gewricht wordt door compressie water uit het kraakbeen geperst. Het collageennetwerk limiteert de samendrukbaarheid. Bij opheffing van de belasting wordt weer water aangezogen. Hetzelfde compressie/decompressie mechanisme is van belang voor de voedselvoorziening van de chondrocyten: tijdens compressie wordt water met de daarin opgeloste afvalstoffen uit het kraakbeen geperst. In de decompressie-fase wordt water met verse voedingsstoffen door het kraakbeen aangezogen uit de synoviale vloeistof.

Chondrocyten.

Na het ontstaan van mechanisch-geïnduceerde laesies in het gewrichtskraakbeen trachten de chondrocyten de schade te herstellen. Hun delingsactiviteit neemt toe, zoals blijkt uit de toename van het aantal chondrocyten. In artrotisch kraakbeen liggen de cellen vaak in clusters. Deze hypertrofe chondrocyten vertonen een verhoogde biosynthetische activiteit: verhoogde hoeveelheden matrixcomponenten worden aangemaakt. Anderzijds worden ook verhoogde hoeveelheden proteolytische enzymen uitgescheiden. De chondrocyten ondergaan fenotypische veranderingen ('dedifferentiatie'): naast de kraakbeen-specifieke macromoleculen worden ook componenten aangemaakt, die normaliter niet in kraakbeen thuishoren (zoals type I en III collageen). In late stadia van artrose is het kraakbeen vaak hypocellulair (Gardner, 1992; Mankin en Brandt, 1989).

Extracellulaire matrix.

Vroeg in het artroseproces neemt het watergehalte van de extracellulaire matrix toe (zwellend; indien lokaal: 'blaren'). Dit wordt toegeschreven aan beschadigingen van het collageennetwerk, waardoor (lokaal) minder weerstand geboden wordt tegen de osmotische wateropname. Omdat het collageennetwerk beschadigd is geraakt kunnen de proteoglycanen vervolgens wegdiffunderen. Ten gevolge van de verhoogde proteolytische activiteit in artrotisch kraakbeen worden matrixcomponenten verder afgebroken. Dit resulteert in voortgaand verlies van de proteoglycaan-broekstukken. Verlies van proteoglycanen is een van de histologische kenmerken van artrose. Als gevolg van de verhoogde biosynthetische activiteit van de hypertrofe chondrocyten wordt relatief veel nieuwe matrix aangemaakt. De nieuw gesynthetiseerde matrix wijkt echter kwalitatief af van de oorspronkelijke kraakbeenmatrix (Gardner, 1992; Hammerman 1989).

De veranderingen in de proteoglycanen in artrotisch kraakbeen omvatten: 1) Afname van de totale hoeveelheid proteoglycanen. De mate van verlies aan proteoglycanen is proportioneel met de ernst van de aandoening (Bayliss, 1986; Hardingham et al, 1991). 2) Proteolytische afbraak van reeds aanwezige proteoglycanen. Hierbij dient bedacht te worden, dat ook bij veroudering - in loop van vele jaren - fragmentatie van de proteoglycaan aggregaten optreedt. 3) Door de hypertrofe chondrocyten nieuw aangemaakte proteoglycanen. Van de beschreven veranderingen in artrotisch kraakbeen is niet altijd duidelijk welk van de twee laatste punten het betreft (Bayliss, 1986).

De gesulfateerde suikerketens van de proteoglycanen bestaan uit keratansulfaat (aan de N-terminale zijde van het kerneiwit, richting hyaluronzuur) en chondroitinesulfaat (aan de C-terminale zijde van het kerneiwit). Bij veroudering neemt de ratio chondroitinesulfaat/keratansulfaat af, ten gevolge van verkorting van het kerneiwit vanaf de buitenzijde. In artrotisch kraakbeen neemt deze ratio echter juist toe. Als verklaring hiervoor werd aangevoerd, dat proteolytische enzymen bij artrose vooral aan de N-terminale zijde van het kerneiwit actief zijn: verlies van fragmenten die vooral rijk zijn aan keratansulfaat leidt tot (enigszins verkleinde) proteoglycanen, die meer chondroitinesulfaat bevatten

(Bayliss, 1986; Gardner, 1992; Thonar et al, 1980). Deze proteolyse heeft grote gevolgen: door verlies van N-terminale stukken van het kerneiwit kan geen aggregatie met hyaluronzuur meer plaatsvinden. Oftewel, proteoglycanen uit artrotisch kraakbeen gaan sneller verloren dan proteoglycanen uit gezond kraakbeen (Gardner, 1992; Greiling, 1986; Thonar, 1986).

Terwijl de totale hoeveelheid proteoglycanen in artrotisch kraakbeen afneemt, zijn er geen indicaties, dat de hoeveelheid collageen afneemt. Dit is begrijpelijk omdat het collageennetwerk crosslinks bevat: ondanks hydrolyse van de collageenfibriellen is wegdiffunderen niet mogelijk. Ook wat betreft de collageeneiwitten dient onderscheid gemaakt te worden tussen verandering in reeds aanwezige collagenen en veranderingen ten gevolge van nieuw-synthese door hypertrofe chondrocyten. Zo is de aanwezigheid van type I, type X en geringe hoeveelheden type III collageen karakteristiek voor artrotisch kraakbeen. De aanwezigheid van type I en III collageen werd in verband gebracht met dedifferentiatie van chondrocyten naar een fibroblast-achtig fenotype. Type X collageen is een specifiek syntheseproduct van hypertrofe chondrocyten (zoals die ook in de groeischiif worden aangetroffen). Dit type collageen bevindt zich in artrotisch kraakbeen rond de celclusters, is niet aanwezig in vroege stadia van de aandoening en speelt waarschijnlijk een rol in de calcificatie van kraakbeen (Von Der Mark et al, 1992).

In artrotisch kraakbeen zijn de hoeveelheden kraakbeen-specifieke collagenen slechts in geringe mate veranderd: de hoeveelheden type II en VI nemen toe, terwijl de hoeveelheid type IX lijkt af te nemen. Verandering in de hoeveelheid type XI werd eveneens gesuggereerd, maar bewijs hiervoor ontbreekt. Met name type IX collageen verdient aandacht, aangezien dit eiwit zich aan de buitenkant van de type II fibrillen bevindt en een belangrijke rol lijkt te spelen in de instandhouding van de drie-dimensionele netwerkstructuur: type IX collageen resulteert in knooppunten van de type II fibrillen en is verantwoordelijk voor de interactie van collageenfibriellen met proteoglycanen (Eyre et al, 1992). Nieuw gesynthetiseerd type II collageen in artrotisch kraakbeen is in verminderde mate glycosyleerd (Eyre et al, 1980), hetgeen mogelijk resulteert in versnelde afbraak door proteïnasen (Yang et al, 1993). Het collageennetwerk is duidelijk beschadigd bij artrose: de fibrillen zijn dunner dan normaal en hebben hun normale oriëntatie verloren. Het collageennetwerk in artrotisch kraakbeen blijkt, met name aan de oppervlakte, breuken te vertonen (Poole et al, 1993).

Proteïnasen.

In gezond kraakbeen zijn in de extracellulaire matrix proteïnasen aanwezig, die van belang zijn voor de (fysiologische) remodelering van het weefsel. Met name de zogenaamde 'matrix metalloproteïnasen' (MMP's) zijn hierbij van belang. Afbraak van de collageen triple helix geschiedt selectief door MMP-1 (collagenase); MMP-3 (stromelysine) hydrolyseert, onder andere, het kerneiwit van de proteoglycanen. MMP's worden door chondrocyten uitgescheiden als inactieve proenzymen (pro-MMP's), die extracellulair moeten worden geactiveerd (door afsplitsing van een N-terminaal fragment). Chondrocyten produceren ook MMP-remmers (TIMP; 'tissue inhibitor of matrix metalloproteinase'). De uiteindelijke proteolytische activiteit is een resultante van de mate van activatie van pro-MMP tot

actief enzym en remming door TIMP (Nagase en Woessner, 1993; Werb, 1989).

De toegenomen proteolyse van de extracellulaire matrix ten gevolge van de verhoogde productie van proteinases in artrotisch kraakbeen kan gedurende een beperkte periode (die desalniettemin meerdere jaren kan beslaan) worden gecompenseerd door de toegenomen matrixsynthese door de hypertrofe chondrocyten. Op het moment, dat de biosynthetische activiteit van de cellen afneemt ontstaat een disbalans tussen synthese en afbraak, en treedt progressieve degradatie van het kraakbeen op. Sinds zo'n vijftien jaar is bekend, dat de collagenase activiteit in artrotisch kraakbeen toegenomen is ten opzichte van gezond kraakbeen (Ehrlich et al, 1978). Sindsdien werd een toename in enzymactiviteit van tal van proteinases aangetoond (Nagase en Woessner, 1993; Werb, 1989). Naast de hoeveelheden actieve proteinases zijn ook de hoeveelheden TIMP's toegenomen. De toename in TIMP's is echter minder groot dan de toename in actieve MMP's. Terwijl in gezond kraakbeen een geringe overmaat TIMP ten opzichte van MMP aanwezig is ('gecentraliseerde' proteolytische activiteit), bestaat in artrotisch kraakbeen een tekort aan TIMP. Het uiteindelijke resultaat is een verhoogde proteolytische activiteit (Dean, 1989; Nagase en Woessner, 1993; Poole et al, 1993).

Veroudering versus artrose

Alle epidemiologische studies tonen een duidelijke relatie tussen artrose en veroudering. Via welke mechanismen veroudering een rol speelt in het optreden van artrose is allerminst duidelijk. Een van de mogelijke relaties is: veroudering resulteert in veranderingen van de chondrocyten (verminderde synthese-activiteit) en de samenstelling van de extracellulaire matrix (gefragmenteerde proteoglycanen en toename van het aantal crosslinks in het collageen-netwerk). Deze veranderingen hebben geen, of weinig, gevolg voor de mechanische eigenschappen van het kraakbeen zolang de belasting laag is. Bij hoge belasting daarentegen blijken de veranderingen van de verouderde kraakbeenmatrix te resulteren in een afgenomen mechanische sterkte. Mechanisch-geïnduceerde beschadigingen zijn het gevolg. Als respons daarop maken chondrocyten in verhoogde mate nieuwe matrix aan. Onvermijdelijk daarbij is de ongewenste aanmaak van proteolytische enzymen. Daarnaast ondergaat de chondrocyt dedifferentiatie gedurende dit beginstadium van het artroseproces, resulterend in synthese van verkeerde, niet-kraakbeenspecifieke matrixcomponenten (Te Koppelaar et al, 1993).

Diagnostiek

De subjectieve pijnklachten op grond waarvan de artrose-patiënt bij de huisarts of specialist terecht komt kunnen deels worden geobjectiveerd aan de hand van het optreden van stijfheid, crepitus, beperking van gewrichtsexkursie, benige zwelling en drukpijn op de gewrichtsranden (Bijlsma et al, 1992). Röntgenologisch kunnen vaak osteofyten, versmalling van de gewrichtsspleet en veranderingen in het subchondraal bot (sclerose, cysten) worden waargenomen. De radiologische diagnose is echter vaak vals-negatief - maar ook vals-positief - ten opzichte van de pijnklachten. Artroscopie lijkt ten

opzichte van de radiologische diagnose de voorkeur te verdienen, maar is gecompliceerder om uit te voeren en niet altijd mogelijk.

Om tot een eenvoudiger, beter objectiveerbare diagnose te komen, en het ziekteproces te kunnen vervolgen gedurende therapie wordt al geruime tijd getracht indicatoren te vinden (in bloed of urine), die een weerspiegeling zijn van de kraakbeendestructie. Tal van afbraakproducten van kraakbeen en enzymen werden onderzocht, maar de ideale marker is nog niet voorhanden. Tot dusver heeft onderzoek naar diagnostische markers meer informatie opgeleverd over mechanismen van kraakbeendestructie dan echt nuttige markers. Zo lieten recente studies naar afbraakproducten zien, dat de primaire proteolyse van het proteoglycaan aggrecan geschiedt tussen de aminozuren 373 en 374. Hydrolyse op deze specifieke positie komt niet overeen met de specificiteit van de dusver bekende proteolytische enzymen (Poole et al, 1993). Momenteel wordt dan ook naarstig gezocht naar dit onbekende enzym, 'aggrecanase' genoemd (Poole et al, 1993; Sandy et al, 1992).

Artrose versus reumatoïde artritis

De meest opvallende verschillen tussen artrose en reumatoïde artritis zijn 1) de afwezigheid van een (primaire) ontstekingscomponent bij artrose; 2) het ontstaan en de progressie van artrose is over het algemeen een veel geleidelijker, chronischer proces is dan bij reumatoïde artritis. De kraakbeendestructie bij reumatoïde artritis en artrose verschillen niet slechts in kwantitatieve zin (meer fulminant bij reumatoïde artritis; tot uiting komend in hogere spiegels van proteolytische enzymen en grotere concentraties afbraakproducten) maar ook in kwalitatieve zin. De initiële schade aan het collageennetwerk bij artrose was vooral gelocaliseerd aan het gewrichtsooppervlak. Bij reumatoïde artritis daarentegen was juist het diep-gelegen kraakbeen, tegen het subchondraal bot, aangedaan. Gecombineerd met het feit, dat het subchondraal bot bij reumatoïde artritis sterk geremodelleerd wordt, leidt dit tot de suggestie, dat bij reumatoïde artritis ontstekingsprocessen in het bot betrokken zijn bij de afbraak van het daarboven liggend kraakbeen (Poole et al, 1993). Dit in tegenstelling tot artrose: in plaats van erosie van het subchondraal bot treedt sclerose op. Terwijl bij reumatoïde artritis de afbraak van zowel kraakbeen als bot prominent is, wordt bij artrose kraakbeen afgebroken, maar overheerst matrixdepositie in het subchondraal bot en aan de randen van de gewrichten (osteofyten).

Geneesmiddeltherapie

De meeste gebruikt farmaca tegen artrose zijn palliatief. Pijnstilling geschiedt primair door paracetamol. Mocht dit niet voldoende effectief blijken, dan worden NSAID's toegepast (Batchlor en Paulus, 1992). Ook worden intra-articulair toegevoerde steroïden toegepast om de pijn en ontsteking te onderdrukken (Neustad, 1992). Minder eenduidig is de geclaimde chondroprotectieve werking die werd toegeschreven aan (Fife en Brandt, 1992): artemeron en rumalon (gesulfateerde glycosaminoglycanen, afkomstig uit long/trachea respectievelijk kraakbeen/beenmerg van het rund;

intramusculair toe te dienen); groeifactoren zoals IGF-1 en TGF- β ; superoxide dismutase (inactiveert superoxide radicalen die ontstaan bij ontstekingen; intra-articulair); tranexaminezuur (remt de plasminogeen activatie, en derhalve de plasmine- of MMP-gemediceerde kraakbeendestructie); chloroquin (remt proteolytische enzymen zoals collagenase); S-adenosyl-L-methionine. Intra-articulaire toedoeing van smeermiddelen (siliconenolie en met name hyaluronzuur) lijkt de klinische symptomen van artrose te verbeteren; goed-gecontroleerde clinical trials ontbreken echter nog.

Recente ontwikkelingen suggereren, dat causaal werkende geneesmiddelen in de toekomst mogelijk zijn. Inzichten in de pathogenese van artrose hebben de belangrijke rol van MMP's in de kraakbeendestructie vastgesteld. De min of meer toevallige ontdekking, dat het tetracycline antibioticum doxycycline met redelijke selectiviteit MMP's remt, heeft geresulteert in studies naar de effectiviteit van doxycycline om het optreden van artrose te vertragen. In het Pond-Nuki hondenmodel voor artrose bleek een lage dagelijkse dosis doxycycline (p.o.) de mate van artrose aanzienlijk te verminderen (Yu et al, 1992). De eerste studies met mensen worden momenteel uitgevoerd (Brandt, personal communication). Door een aantal farmaceutische bedrijven werden 'drug design' programma's geïnitieerd om nieuwe MMP-remmers te ontwikkelen en toe te passen tegen artrose (met name Hoffmann-la Roche is met hun verbinding Ro-31-9790 in een redelijk gevorderd stadium).

LITERATUUR

- Batchlor EE en Paulus HE. Principles of drug therapy. In Moskowitz RW et al: Osteoarthritis. Diagnosis and medical/surgical management, 1992, Saunders Company, Philadelphia, p. 465-492.
- Bayliss MT. Proteoglycan structure in normal and osteoarthritic human cartilage. In Kuettner KE et al: Articular cartilage biochemistry, 1986, Raven Press, New York, p. 295-308.
- Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Dequeker J, van der Linden Sj, van de Putte LBA, van Rijswijk MH en Veys EM. Artrose. In: Leerboek reumatologie, 1992, Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, p. 197-209.
- Buckwalter JA en Van Mow C. Cartilage repair in osteoarthritis. In Moskowitz RW et al: Osteoarthritis. Diagnosis and medical/surgical management, 1992, Saunders Company, Philadelphia, p. 71-107.
- Dean DD, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, Howell S en Woessner FJ. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. J Clin Invest 1989; 84, 678-685.
- Ehrlich MG, Houle PA, Vigliani G en Mankin HJ. Correlation between articular cartilage collagenase activity and osteoarthritis. Arthr Rheum 1978; 231, 761-766.
- Eyre DR, McDevitt CA, Billingham MEJ en Muir H. Biosynthesis of collagen and other matrix proteins by articular cartilage in experimental osteoarthritis. Biochem J 1980; 188, 823-837.
- Eyre DR, Wu J-J en Woods P. Cartilage-specific collagens. Structural studies. In Kuettner KE et al: Articular cartilage biochemistry, 1986, Raven Press, New York, p. 119-130.
- Fife RS en Brandt KD. Other approaches to therapy. In Moskowitz RW et al: Osteoarthritis. Diagnosis and medical/surgical management, 1992, Saunders Company, Philadelphia, p. 511-526.
- Gardner DL. Osteoarthritis and allied diseases. In Gardner DL: Pathological basis of the connective tissue diseases, 1992, Edward Arnold, London, p. 842-923.
- Greiling H. Age dependence of the structure and metabolism of joint cartilage and the influence of drugs. In Platt D: Drugs and Aging, 1986, Springer-Verlag, Berlijn, p. 114-122.
- Hammerman FH. The biology of osteoarthritis. N Engl J Med 1989; 320, 1322-1330.
- Hardingham T, Venn G en Bayliss MT. Chondrocyte response in cartilage and in experimental osteoarthritis. Br J Rheum 1991; 30, 32-37.
- Howell DS. Pathogenesis of osteoarthritis. Am J Med 1986; 80, 24-28.
- Mankin, H.J. en Brandt, K.D.: Pathogenesis of osteoarthritis. In Kelley WN et al: Textbook of Rheumatology. 3rd Ed., Saunders Company, Philadelphia, 1989, p. 1469-1479.
- Nagase H en Woessner JF. Role of endogenous proteinases in the degradation of cartilage matrix. In Woessner JF en Howell DS: Joint cartilage degradation. Basic and clinical aspects, 1993, Marcel Dekker Inc., New York, p. 159-185.
- Neustadt DH. Intraarticular steroid therapy. In Moskowitz RW et al: Osteoarthritis. Diagnosis and medical/surgical management, 1992, Saunders Company, Philadelphia, p. 493-510.

- Poole AR, Mort JS en Roughley PJ. Methods for evaluating mechanisms of cartilage breakdown. In Woessner JF en Howell DS: Joint cartilage degradation. Basic and clinical aspects, 1993, Marcel Dekker Inc., New York, p. 225-260.
- Radin EL, Burr DB, Caterson B, Fyhrie D, Brown TD en Boyd RD. Mechanical determinants of osteoarthritis. *Sem Arthr Rheum* 1986; 21, 12-21.
- Sandy JD, Flannery CR, Neame PJ en Lohmander LS. The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu373-Ala374 bond of the interglobular domain. *J Clin Invest* 1992; 89, 1512-1516.
- Te Koppele JM, Beekman B, Meulenbelt I, Bank RA en Slagboom PE. Artrose en veroudering van gewrichtskraakbeen. In Knook DL en Goedhard WJA: In beweging blijven artrose bij ouderen. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, 1993, in press.
- Thonar EJ-MA, Bjornsson S en Kuettner KE. Age-related changes in cartilage proteoglycans. In Kuettner KE et al: Articular cartilage biochemistry, 1986, Raven Press, New York, p. 273-287.
- Von Der Mark K, Kirsch T, Aigner T, Reichenberger E, Nerlich A, Weseloh G en Stöss H. The fate of chondrocytes in osteoarthritic cartilage. Regeneration, dedifferentiation, or hypertrophy? In Kuettner KE et al: Articular cartilage biochemistry, 1986, Raven Press, New York, p. 221-233.
- Werb Z. Proteinases and matrix degradation. In Kelley WN et al: Textbook of rheumatology. Saunders Company, Philadelphia, 1989, p. 300-321.
- Yang CL, Rui H, Mosler S, Notbohm H, Sawaryn A en Müller PK. Collagen type II from articular cartilage and annulus fibrosus. Structural and functional implication of tissue specific posttranslational modifications of collagen molecules. *Eur J Biochem* 1993; 213, 1297-1302.
- Yu LP, Smith GN, Brandt KD, Myers SL, O'Connor BL en Brandt DA. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthr Rheum* 1992; 35, 1150-1159.

FIG. 1.

Pathogenese van artrose, onderscheiden naar abnormale belasting dan wel samenstelling van gewrichtskraakbeen. De theorieën A en B zullen in verschillende mate bijdragen aan verschillende vormen van artrose. Uit: Howell, 1986.

