

Artrose: therapie op grond van etiologie?!

Artrose wordt gekenmerkt door degeneratie van het gewrichtskraakbeen en de vorming van nieuw bot. Ontstekingen treden pas in tweede instantie 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 peri-articulaire structuren. Het subchondraal bot vertoont een verhoogde ombouwactiviteit: het aantal cellen neemt toe, het wordt dikker en krijgt een grotere botdichtheid (sclerose). Onder de sclerotische zone ontstaan vaak holtes (cysten). Hermodelleren van het gewricht treedt ook op aan de randen, waar uitsteeksels ontstaan (osteofyten), die door vergroting van het gewrichtsoppervlak zorgen voor additionele stabiliteit. In het eindstadium is (lokaal) alle gewrichtskraakbeen verloren gegaan en resteert kaal bot. Artrose kan dan ook worden gezien als een doorgesloten herstelproces van bot – resulterend in osteofyten en sclerose – als respons op kraakbeenbeschadiging. Het herstelproces van kraakbeen blijft op bepaalde plaatsen in het gewricht in gebreke (het slijtend oppervlak).

TNO

17207

Artrose, kraakbeenslijtage, is een veelvuldig voorkomende gewrichtsaandoening, met name bij ouderen. Het maatschappelijk belang van artrose wordt vooral bepaald door het grote aantal mensen dat artrose krijgt en minder door de ernst van de aandoening. De momenteel beschikbare behandelingen zijn beperkt 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 inzichten in de mechanismen van kraakbeenafbraak wekken de indruk, dat de lacune tussen pijnstilling en gewrichtsvervanging in de toekomst kan worden opgevuld door nieuwe geneesmiddelen.

Gezond gewrichtskraakbeen

Gewrichtskraakbeen bevat weinig cellen (chondrocyten) en relatief veel water (65–80%). Toch is dit waterige weefsel relatief sterk dankzij de specifieke samenstelling van de extracellulaire matrix, die voornamelijk bestaat uit proteoglycanen en collageen-eiwitten. De proteoglycanen bestaan uit gesulfateerde suikerketens (glycosaminoglycanen), gekoppeld aan het 'kerneiwit'. Grote aantallen proteoglycanen zijn door middel van het zogenaamde 'link eiwit' gebonden aan hyaluronzuurketens. Proteoglycanen zijn aanwezig als zeer grote aggregaten (molecuulgewicht > 10⁶ Da; 'aggrecan' genoemd). Ook zijn kleine hoeveelheden laagmoleculaire proteoglycanen aanwezig. De collageen-eiwitten, ongeveer 60% van het drooggewicht, bestaan voor 90% uit collageen type II gerangschikt als een driedimensionaal netwerk met dwarsverbindingen (crosslinks).

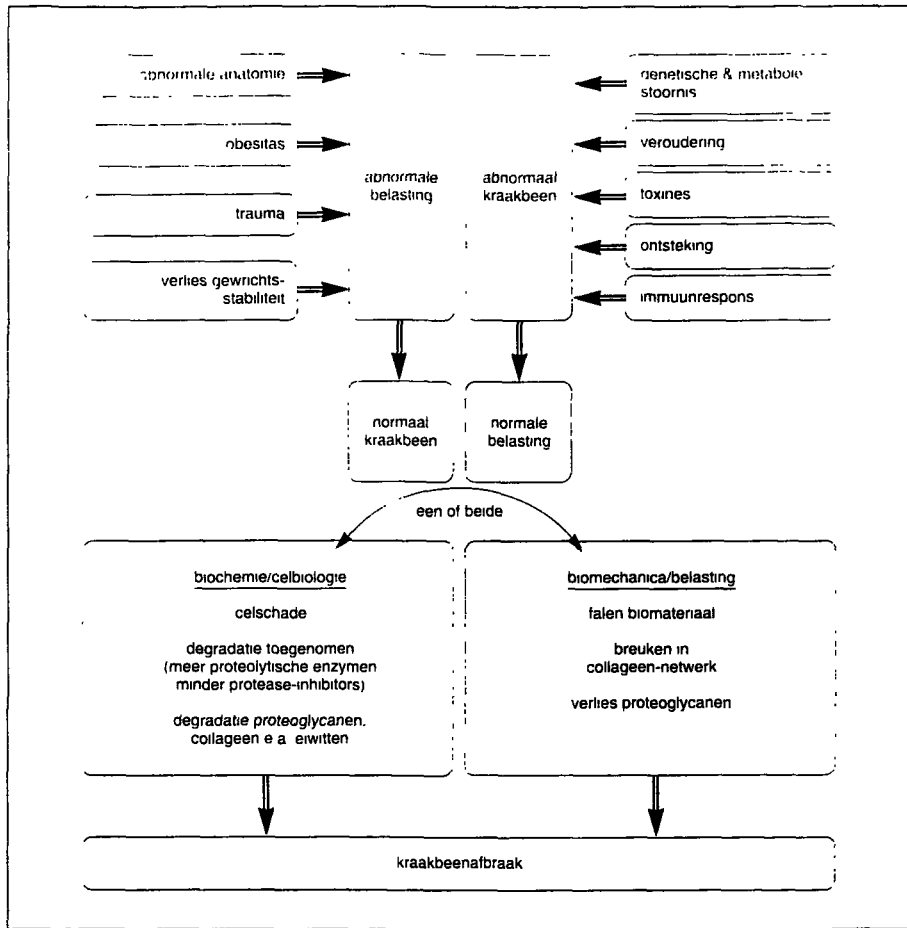
De karakteristieke samenstelling van de extracellulaire matrix is cruciaal voor de mechanische

eigenschappen van gewrichtskraakbeen. De gesulfateerde proteoglycanen zijn sterk negatief geladen (± 10.000 negatieve ladingen per aggrecan molecuul), en trekken water aan. Deze osmotische zwelling wordt gelimiteerd door de beperkte rekbaarheid van het collageen-netwerk (vooral ten gevolge van de aanwezige crosslinks). Bij normaal gebruik van het gewricht wordt door compressie

water uit het kraakbeen geperst. Het collageen-netwerk limiteert de samendrukbaarheid. Bij opheffing van de belasting wordt weer water aangezogen. Ofwel, proteoglycanen 'binden het water', waarbij het collageen-netwerk de limiterende factor is wat zwelling en compressie betreft.

Oorzaken van artrose

Voor een beperkt deel van de artrosegevallen is een duidelijke oorzaak aan te wijzen (secundaire artrose). Hierbij zijn genetische, omgevings- en leefstijlfactoren te onderscheiden. Wat leefstijlfactoren betreft valt te denken aan: gewrichtsbeschadiging ten gevolge van overmatige belasting (werk, sport), meniscectomie en overgewicht. Als genetische factoren zijn bekend: gewrichtsincongruenties en metabole stoornissen (zoals collageen-mutaties). 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



Figuur 1: Pathogenese van artrose: rol van belasting en samenstelling van gewrichtskraakbeen.⁶

artrose. De veranderingen in gewrichtskraakbeen bij artrose en veroudering zijn sterk verschillend, vaak zelfs tegengesteld. Artrose en veroudering zijn dan ook zeker geen synoniemen. Extreem gesteld betreffen de etiologische factoren bij het ontstaan van artrose, of een abnormale belasting van normaal kraakbeen, of een normale belasting van abnormaal kraakbeen (Fig. 1). 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 bijvoorbeeld uit de rol van veroudering in het optreden van artrose. De veranderde biomechanische eigenschappen van verouderd gewrichtskraakbeen kunnen het gevolg zijn van 'mechani-

sche slijtage' ('kraakbeenmoetheid' als gevolg van micro- en macrotrauma). Maar ook cellulaire en biochemische verouderingsprocessen kunnen een substantiële rol spelen en resulteren in veranderde biomechanische eigenschappen. Tot dusver is het niet mogelijk geweest onderscheid te maken tussen 'kraakbeenmoetheid' en biochemische/celbiologische veroudering in het optreden van artrose. Artrose dient –net als vele andere ziektes– dan ook beschouwd te worden als de uiteindelijke resultante van een groot aantal factoren, die per individu in verschillende mate van belang kunnen zijn.

Artrotisch kraakbeen: pathogenetische veranderingen
Chondrocyten

Na het ontstaan van laesies in het gewrichtskraakbeen trachten de chondrocyten de schade te her-

stellen. Hun delingsactiviteit neemt toe, zoals blijkt uit de toename van het aantal chondrocyten. In artrotisch kraakbeen liggen de hypertrofe chondrocyten vaak in clusters: ze maken grotere hoeveelheden matrixcomponenten aan. Ook worden verhoogde hoeveelheden proteolytische enzymen uitgescheiden, een normaal verschijnsel bij herstelprocessen: proteolytische enzymen moeten de oude beschadigde matrix verwijderen voordat de nieuwe matrix kan worden gedeponeerd. Daarnaast ondergaan de chondrocyten 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.¹

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 collageen-netwerk, waardoor lokaal minder weerstand wordt geboden aan de osmotische wateropname. Omdat het collageen-netwerk beschadigd is geraakt kunnen de proteoglycanen vervolgens wegdifunderen. Ten gevolge van de verhoogde proteolytische activiteit in artrotisch kraakbeen worden matrixcomponenten verder afgebroken. Dit resulteert in voortgaand verlies van proteoglycaanbrokstukken, een van de histologische karakteristieken 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.¹

Terwijl de totale hoeveelheid proteoglycanen in artrotisch kraakbeen afneemt, zijn er geen indicaties, dat de hoeveelheid collageen afneemt. Dit is begrijpelijk omdat het collageen-netwerk crosslinks bevat: ondanks proteolyse van de collageen-fibrillen is wegdiffrunderen niet mogelijk. Het collageen-netwerk is duidelijk aangedaan bij artrose: de fibrillen zijn dunner dan normaal en hebben hun normale oriëntatie verloren. Het collageen-netwerk in artrotisch kraakbeen blijkt, met name aan de oppervlakte, breuken te vertonen.²

Proteïnases

In gezond kraakbeen zijn in de extracellulaire matrix proteïnases aanwezig voor (fysiologische) remodelering van het weefsel. Met name de zogenaamde 'matrix metalloproteïnases' (MMPs) zijn hierbij van belang. Afbraak van de collageen triple helix geschiedt selectief door MMP-1 (collagenase), terwijl MMP-3 (stromelysine) onder meer het kerneiwit van de proteoglycanen afbreekt. MMPs worden door chondrocyten uitgescheiden als inactieve pro-enzymen, die extracellulair moeten worden geactiveerd door afsplitsing van een N-terminaal fragment. Chondrocyten produceren ook MMP-remmers (TIMPs: 'tissue inhibitors of matrix metalloproteïnase'). De uiteindelijke proteolytische activiteit is een resul-

tante van de mate van activatie van pro-enzym tot actief MMP en remming door TIMP.³

De toegenomen proteolyse van de extracellulaire matrix ten gevolge van de verhoogde produktie van proteïnases 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. Van belang daarbij is, dat zowel de hoeveelheden actieve proteïnases als de hoeveelheden TIMPs zijn toegenomen. De toename in TIMPs is echter minder groot dan de toename in actieve MMPs zodat in artrotisch kraakbeen een tekort aan 'neutraliserend TIMP' bestaat, resulterend in een verhoogde netto proteolytische activiteit. Een groot aantal farmaceutische industrieën richt haar pijlen om geneesmiddelen tegen artrose te ontwikkelen op synthetische remmers van MMPs om de proteolytische activiteit te verminderen.

Onderzoek dat zich niet zozeer richt op de proteolytische enzymen zelf maar op de ontstane afbraakprodukten, heeft geleid tot verrassende inzichten. Zo bleek de primaire knipplaats van aggrecan tussen de aminozuren 373 en 374 te liggen. Hydrolyse op deze specifieke positie komt niet overeen met de specificiteit van de dusver bekende proteolytische enzymen. Momenteel wordt dan ook naarstig gezocht naar dit onbekende

enzym, 'aggrecanase' genoemd.⁴ Studies naar beschadiging van het collageen-netwerk in gewrichtskraakbeen toonden aan, dat bij artrose de beschadiging vooral aan het gewrichtsoppervlak is gelokaliseerd (zie onder).²

Artrose versus veroudering

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 in veranderde 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 blijkt verouderd kraakbeen een afgenomen mechanische sterkte te hebben. 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 en dedifferentiatie van de chondrocyt, resulterend in synthese van verkeerde, niet-kraakbeenspecifieke matrixcomponenten.⁵

Artrose versus reumatoïde artritis

De meest opvallende verschillen tussen artrose en reumatoïde artritis zijn 1) de afwezigheid van

een (primaire) ontstekingscomponent bij artrose: en 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 verschilt 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 collageen-netwerk bij artrose is vooral gelokaliseerd aan het gewrichtsoppervlak. Bij reumatoïde artritis daarentegen is juist het diepgelegen 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 kraakbeen.² Dit in tegenstelling tot artrose: in plaats van erosie treedt sclerose van het subchondraal bot 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 meest gebruikte farmaca tegen artrose zijn palliatief. Pijnstilling geschiedt primair door paracetamol. Mocht dit niet voldoende effectief blijken, dan worden NSAIDs voorgeschreven. Ook worden intra-articulair toege-

diende steroïden toegepast om de pijn en ontsteking te onderdrukken. Minder eenduidig is de geclaimde chondroprotectieve werking van: arteparon 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 (inactieveert superoxide radicalen die ontstaan bij ontstekingen; intra-articulair); tranexaminezuur (remt de plasminogeen activatie, en derhalve de plasmin- of MMP-gemedieerde kraakbeendestructie); chloroquin (remt proteolytische enzymen zoals collagenase); S-adenosyl-L-methionine. Intra-articulaire toedoeing van smeermiddel (siliconenolie) en 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 MMPs in de kraakbeendestructie vastgesteld. De min of meer toevallige ontdekking, dat het tetracycline antibioticum doxycycline met redelijke selectiviteit MMPs remt, heeft geresulteerd 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.⁶ De eerste studies met mensen worden momenteel uitgevoerd.

Door een aantal farmaceutische bedrijven worden nieuwe MMP-remmers ontwikkeld om toegepast te worden tegen artrose: dit onderzoek bevindt zich al in een redelijk gevorderd stadium.

Dr. J.M. te Koppele

Literatuur:

1. Gardner DL. Osteoarthritis and allied diseases. In: Gardner DL: *Pathological basis of the connective tissue diseases*. 1992, Edward Arnold, London: 842-923.
2. Poole AR, Mort JS, Roughley PJ. Methods for evaluating mechanisms of cartilage breakdown. In: Woessner JF, Howell DS: *Joint cartilage degradation. Basic and clinical aspects*. 1993, Marcel Dekker Inc., New York: 225-260.
3. Werb Z, Alexander CM. Proteinases and matrix degradation. In Kelley WN et al: *Textbook of rheumatology*. Saunders Company, Philadelphia. 1993: 248-268.
4. Sandy JD, Flannery CR, Neame PJ, 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: 1512-6.
5. Koppele JM te, Beekman B, Meulenbelt I, Bank RA, Slagboom PE. Artrose en veroudering van gewrichtskraakbeen. In: Knook DL, Goedhard WJA. *In beweging blijven artrose bij ouderen*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten. 1993, p. 34-55.
6. Yu LP, Smith GN, Brandt KD, Myers SL, O'Connor BL, Brandt DA. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthr Rheum* 1992; 35: 1150-9.
7. Howell DS. Pathogenesis of osteoarthritis. *Am J Med* 1986; 80: 24-8.

Dr. J.M. te Koppele is als onderzoeker verbonden aan het Gaubius Laboratorium, TNO Preventie en Gezondheid in Leiden.