

## Nederlandse samenvatting

---

Vanwege de veelvoorkomende prevalentie en stijgende incidentie, door de globale opwaartse trend in leeftijd en personen met obesitas, wordt knie artrose (KA) gezien als één van de belangrijkste chronische musculoskeletale pijn-aandoeningen ter wereld. De afgelopen decennia is KA getransformeerd van een 'kraakbeen-gerichte' naar een 'gehele gewrichts-gerichte' aandoening, maar recentere evidentie bevestigt dat een bredere 'gehele persoons-gerichte' aanpak nodig is om de complexiteit van KA te begrijpen. De oorsprong en oorzaak van KA zijn multifactorieel en heterogeen, wat leidt tot een gevarieerde klinische presentatie en reactie op behandeling. Daarom wordt tegenwoordig een 'gehele persoons-gerichte' aanpak voor het onderzoeken en behandelen van personen met KA aangeraden, waarbij alle aspecten van het biopsychosociale model worden in acht genomen. Bovendien is het van bijzonder belang om te focussen op de pijnervaring van een persoon met KA, aangezien pijn het hoofdsymptoom is van KA en ook benaderd moet worden vanuit een biopsychosociaal perspectief. Als gevolg hiervan is het hoofddoel van dit proefschrift beter inzicht te krijgen in de aanwezige heterogeniteit bij personen met KA, met een specifieke focus op degenen die een totale knie prothese (TKP) ondergaan, en te onderzoeken hoe dit invloed heeft op de behandelingsuitkomst vanuit een biopsychosociaal perspectief.

Om een bijdrage te leveren aan deze kennis was dit proefschrift ingedeeld in drie delen die verschillende hoofdstukken omvatten. **Deel 1** omvat **Hoofdstukken 2, 3 en 5** met data van een grote multicenter prospectieve cohortstudie uitgevoerd in vier Belgische en Nederlandse ziekenhuizen waarin 223 personen met KA een TKP operatie ondergingen, en **Hoofdstuk 4**, een systematische review over de evolutie van het somatosensorisch functioneren na nociceptief-gerichte chirurgie bij personen met musculoskeletale aandoeningen. **Deel 2** omvat **Hoofdstuk 6** met data van dezelfde grote multicenter prospectieve cohortstudie in vier Belgische en Nederlandse ziekenhuizen, en **Hoofdstuk 7** met data van een andere grote multicenter prospectieve cohortstudie in zes 'clinics in revalidatie' centra in Nederland waarin 599 personen met artrose (niet beperkt tot KA) een interdisciplinaire multimodale pijnbehandeling (IMP) ondergingen. Tenslotte, **deel 3** omvat **Hoofdstuk 8**, een systematische review over gestratificeerde en niet-gestratificeerde prehabilitatie en de lange termijn behandelingseffecten bij personen met KA die een TKP ondergingen.

### **DEEL 1: KA fenotypes en hun lange termijn behandelingsrespons na een TKP**

Een data-gedreven fenotype-analyse (d.w.z. subgroep-analyse) gebaseerd op verschillende preoperatieve variabelen die het volledige biopsychosociale model omvatte, werd gebruikt in **Hoofdstuk 2**. De resultaten toonden twee preoperatieve fenotypes aan bij personen met KA die in afwachting waren van een TKP. Deelnemers in het kleinste fenotype (28% van de deelnemers) vertoonden meer nociplastisch-achtige kenmerken, gecombineerd met minder structurele knieschade, een hogere body mass index, lagere m. Quadricepskracht, en betere fysieke functie vergeleken met de deelnemers in het grootste fenotype (72% van de deelnemers). Bovendien hadden deelnemers in fenotype 1 meer pijn één jaar na TKP vergeleken met deelnemers in het andere fenotype. Zoals verwacht, gezien pijn het belangrijkste symptoom is van KA, verschilden veel pijn-gerelateerde variabelen significant

tussen de gevonden fenotypes in **Hoofdstuk 2**. Dit is ook de reden waarom **Hoofdstukken 3 tot 5** voornamelijk gericht zijn op pijn en somatosensorisch functioneren. In **Hoofdstuk 3** werd het klinisch beoordelingssysteem van de 'International Association 288ort he Study of Pain (IASP)' toegepast om predominante nociplastische pijn te identificeren bij personen met KA in afwachting van TKP. Daarnaast werden er ook suggesties voorgesteld om de criteria te verfijnen. Afhankelijk van de interpretatie van de stap 'regionale/multifocale/wijdverspreide pijn', werd 15% (vier pijnlocaties – aanpak 1) of 23% (drie pijnlocaties – aanpak 2) van de deelnemers geclassificeerd in de predominante 'waarschijnlijk' nociplastische pijn subgroep. Ongeacht de interpretatie van de pijnlocatie, vertoonden deelnemers in de 'waarschijnlijk' nociplastische pijn subgroep (**Hoofdstuk 3**) vergelijkbare kenmerken als deelnemers in fenotype 2 (**Hoofdstuk 2**). Dit omvatte preoperatief meer pijn locaties, hogere lokale druksensitiviteit, hogere temporele summatie (TS), hogere thermale allodynia gemeten aan de mediale gewrichtslijn van de knie, meer angst, meer depressie, meer zelf-gerapporteerde symptomen van centrale sensitatie (CS), en één jaar postoperatief meer pijn in vergelijking met de personen in de 'mogelijke of geen' nociplastische pijn subgroep (**Hoofdstuk 3**), en personen in fenotype 1 (**Hoofdstuk 2**), respectievelijk.

**Hoofdstuk 4**, samen met een meer recentere update van 1 maart 2024, omvatte alle studies die de evolutie van het somatosensorisch functioneren van pre- tot postoperatief onderzochten bij personen met musculoskeletale aandoeningen die een nociceptief-gerichte chirurgie ondergingen. Specifiek voor personen met KA die een TKP ondergingen, kon er een sterke conclusie worden getrokken over geen lange termijn verandering van de druk tolereerbaarheidsdrempel en over een positieve lange termijn verandering in TS. Andere conclusies over lange termijnveranderingen waren zwak of geconflicteerd in deze populatie. Een gemiddelde conclusie toonde een positieve associatie aan van pijnverbetering en een verbetering in drukpijndrempel (DPD), geconditioneerde pijnmodulatie (CPM) en oefentherapie-geïnduceerde analgesie na TKP. De afwezigheid van duidelijke en consistente bevindingen werd toegeschreven aan het ontbreken van subgroepen op basis van pijnevolutive, postoperatieve pijn of somatosensorisch functioneren in de geïnccludeerde studies. **Hoofdstuk 5** werd opgezet om te onderzoeken of de evolutie van pijnintensiteit anders was tussen een groep met normaal somatosensorisch functioneren (normaal pre- en één jaar post-TKP), een groep met hersteld somatosensorisch functioneren (verstoord pre-, maar normaal één jaar post-TKP, hypothese voor perifeer aangedreven verstoord somatosensorisch functioneren), en een groep met een aanhoudend verstoord somatosensorisch functioneren (verstoord pre- en één jaar post-TKP, hypothese voor centraal aangedreven verstoord somatosensorisch functioneren) van personen met KA die een TKP ondergingen. Het bestaan van een centraal aangedreven verstoord somatosensorisch functioneren groep kon worden bevestigd wanneer de groepen werden geclassificeerd op basis van zelf-gerapporteerde symptomen van CS. De groep met aanhoudend verstoord somatosensorisch functioneren vertoonde geen verbetering van pijn na TKP en had ook meer pijn vergeleken met de andere twee groepen. Bovendien vertoonde de groep met aanhoudend verstoord somatosensorisch functioneren, geclassificeerd op basis van lokale warmte-allodynie en zelf-gerapporteerde symptomen van CS, minder verbetering van pijn van pre- tot één jaar post-TKP in vergelijking met de groep met normaal somatosensorisch

functioneren, en vertoonde de groep met aanhoudend verstoord somatosensorisch functioneren, geclassificeerd op basis van lokale DPD en warmte allodynie, en TS, meer pijn één jaar na TKP in vergelijking met de groep met normaal somatosensorisch functioneren.

## **DEEL 2: Voorspellende factoren voor (in)effectieve behandelingsuitkomsten bij personen met artrose**

In **Hoofdstuk 6** werden preoperatieve variabelen die het volledige biopsychosociale model omvatten, getest als potentieel voorspellende factoren voor pijnintensiteit één jaar na TKP bij personen met KA, gebaseerd op multivariabele lineaire regressieanalyses. Meer pijn één jaar na TKP en een verslechtering van pijn of kleinere verbetering van voor tot één jaar na TKP werden voorspeld door hogere geglyceerde hemoglobine waarden, meer pijnlocaties, lagere tevredenheid over pijn, minder structurele knieschade, zelf-gerapporteerde symptomen van CS en betere persoonlijke controle. Lagere preoperatieve pijnintensiteit, betere functionaliteit en het uitvoeren van een zelfstandig beroep waren aanvullende voorspellende factoren voor een verslechtering van de pijn of kleinere verbetering van voor tot één jaar na TKP. Het is interessant op te merken dat het 'aantal pijnlocaties' en 'zelf-gerapporteerde symptomen van CS' consistente belangrijke factoren waren die geassocieerd waren met pijn één jaar na TKP in **Hoofdstukken 2, 3, 5 en 6**. In **Hoofdstuk 7** werd een klinisch predictiemodel ontwikkeld en intern gevalideerd om de kans op een succesvolle behandeling te voorspellen, wat inhield dat er een positieve evolutie van beperkingen door pijn was van voor tot na de behandeling, na een 10-weken IMP-programma bij personen met artrose (niet beperkt tot KA). Potentieel voorspellende factoren werden gekozen op basis van literatuurreview en een consensusbijeenkomst van experts. Deze factoren omvatten het volledige biopsychosociale model en worden standaard gemeten bij personen die een IMP-programma starten. Variabelen die voorspellend waren voor een succesvolle behandeling, waren een vrouw zijn, minder pijnlocaties, lagere pijnintensiteit op zijn ergst, lagere negatieve ziektepercepties over de tijdslijn en identiteit, hogere pijnbeperking, betere zelf-gerapporteerde werkcapaciteit, meer pijncatastrofen, betere zelfeffectiviteit, hogere negatieve ziektepercepties over de gevolgen van de aandoening, hogere positieve ziektepercepties over behandelingscontrole, het gebruik van pijnmedicatie en alcohol, en roken. Het intern gevalideerde model vertoonde een acceptabel discriminerend vermogen van 71% en kan worden gebruikt voor het nemen van gedeelde beslissingen met betrekking tot IMP.

## **DEEL 3: Gestratificeerde en niet-gestratificeerde prehabilitatie bij personen met KA die een TKP ondergaan**

Tenslotte vatte **Hoofdstuk 8**, samen met een meer recentere update op 1 maart 2024, alle studies samen die gericht waren op prehabilitatie en hun lange termijnuitkomsten bij personen met KA die een TKP ondergingen. Zeven van de 22 studies pastten een meer gestratificeerde prehabilitatie toe, wat betekende dat ze specifiekere in- en exclusiecriteria gebruikten waarvan werd verwacht dat prehabilitatie effect op zou hebben of andersom. Alle studies vergeleken hun (niet-)gestratificeerde prehabilitatie met een controle groep, maar maakten geen directe vergelijking tussen gestratificeerd en niet-gestratificeerde prehabilitatie. Alleen zwakke conclusies, of conclusies waaruit bleek dat prehabilitatie geen lange termijn effect had na TKP op pijn, tevredenheid, levenskwaliteit of functie (los van kracht

van de onderste ledematen) konden worden getrokken. Alleen een sterke conclusie kon worden getrokken over het positieve effect van een niet-gestratificeerde prehabilitatie gericht op oefentherapie op kracht van de onderste ledematen één jaar na TKP.

In conclusie kunnen we stellen dat dit proefschrift verdere inzichten biedt in de heterogeniteit van de klinische presentatie en behandelingsrespons bij personen met KA die een TKP ondergingen, door het identificeren van fenotypes en hun verschil in behandelingsrespons. Specifieke biopsychosociale onafhankelijke voorspellende factors voor behandelingseffect (TKP or IMP) werden ook geïdentificeerd. Echter, vanwege het exploratieve karakter van sommige studies, is verder onderzoek noodzakelijk om de huidige bevindingen te bevestigen. Daarnaast is verder onderzoek naar gestratificeerde prehabilitatie en de lange termijnuitkomsten ook noodzakelijk om robuuste aanbevelingen voor de klinische praktijk te kunnen geven.