

# Summary

# Samenvatting



Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease. Inflammation of the joints of the foot, especially of the metatarsophalangeal (MTP) joints of the forefoot, is frequent. Inflammation of joints and soft tissues can cause joint damage and structural deformities. This may lead to pain and alterations in the loading pattern of the foot during weight bearing. Because the foot supports the weight of the entire body, impairments of the foot have a negative impact on the ability to perform weight-bearing activities.

Despite the consequences of foot impairments on daily activities, the foot in RA has received limited attention in scientific research. The general aim of this thesis is to provide insight into foot impairments and consequent disability in daily weight-bearing activities. The focus is on impairments of the forefoot. Specific aims are (1) to determine the prevalence and course of forefoot impairments and walking disability, (2) to evaluate to what extent foot function (expressed as plantar pressure and gait characteristics) is a factor in foot pain and foot-related disability in daily activities, and (3) to determine the most appropriate measurement instruments for foot function, foot pain and foot-related disability in RA.

**Chapter 1** provides a brief introduction into the foot in RA. Current knowledge of the prevalence and course of forefoot impairments, the role of foot function, and the use of foot-specific measurements in RA are described. The research questions of the studies included in this thesis are provided at the end of chapter 1.

In **chapter 2<sup>a</sup>** data from the Early Arthritis Cohort (EAC) of the Jan van Breemen Institute is used to determine the prevalence and course of forefoot impairments and walking disability during the first 8 years of RA. High prevalence rates for forefoot impairments and walking disability were shown. The prevalence rates for pain and swelling of the MTP joints (as found via clinical examination) and walking disability (as measured with the walking subscale of the HAQ) were initially high and stabilized at around 40%, while the prevalence of forefoot erosion (as scored on radiographs) increased from 19% to 56% during the 8-year course of RA. The findings quantitatively emphasize the significance of forefoot involvement in patients with RA.

The results in **chapter 2<sup>b</sup>** are based on the data presented in chapter 2a. Forefoot disease activity was found in a substantial proportion of the patients in remission (DAS28<2.6); on average 40% of the patients in remission had at least one painful and/or swollen MTP joint during followup. Based on these results it was recommended to examine the forefoot joints in all patients, irrespective of being in remission according to the DAS28 criterion.

In **chapter 3** associations with and predictors of walking disability were investigated using the data of the EAC. The results showed that global pain and disease activity had the greatest impact on walking disability during the first 8 years of RA. Significant associations between walking disability and global pain and disease activity were found at almost every studied time point (i.e., baseline and 2, 4, 6 and 8 years follow-up). Walking disability, knee

pain, and global pain at 2 years after initial disease presentation predicted walking disability later in the disease. In addition, the risk of developing walking disability increased with longer disease duration and higher age at initial disease presentation. The presence of walking disability at 2 years followup was by far the strongest predictor of future walking disability. The identification of predictors may be useful to direct conservative treatment for lower extremity impairments and walking disability.

In **chapter 4** the reproducibility of different plantar pressure measurement protocols was determined using 20 patients with foot complaints due to chronic arthritis (the majority of the patients were diagnosed with RA). The results indicated that a 'one-step', 'two-step', and 'three-step' protocol of collecting plantar pressure measurements were all reliable for measuring contact time and peak pressure. However, the use of the 'two-step' protocol was recommended over the 'one-step' and 'three-step' protocols. The 'one-step' protocol produced a longer stance phase that did not resemble normal walking and when comparing the 'two-step' and 'three-step' protocols, the 'two-step' protocol was less time consuming and less strenuous for patients with painful feet than the 'three-step' protocol. Data of three consecutive measurements using the 'two-step' protocol was sufficient to obtain a reliable average measurement.

The study in **chapter 5** aimed at identifying relationships between foot impairments and disability. Sixty-two patients with RA-related foot complaints were assessed using plantar pressure measurements, a score for forefoot joint damage, questionnaires measuring pain and disability in weight-bearing activities, and a walking test. The extent of forefoot joint damage was found to be significantly associated with elevated pressure under the forefoot, especially pressure under the first and fourth MTP joints. Furthermore, elevated forefoot pressure was associated with pain during barefoot walking, and specific gait characteristics (i.e., a prolonged stance phase and a delayed heel lift) were related to disability in weight-bearing activities. Because the correlations found in this study were weak, the clinical relevance of plantar pressure measurements in RA needs further investigation.

In **chapter 6** the relationships of disease duration to foot function (i.e., pressure and gait characteristics), foot pain and foot-related disability were established using the data of the study described in chapter 5. Statistically significant correlations between disease duration and pressure and gait characteristics were found. These results were interpreted as an alteration in the roll-over process during the stance phase of the foot as the disease progresses. A prolonged stance phase, a delayed heel lift and shorter plantar loading of the lesser toes indicated a shift from a heel-to-toe roll-over process to a more shuffling gait. No associations between disease duration and pain and disability were found. It was recommended to measure foot function, foot pain and foot-related disability longitudinally in future studies in order to gain knowledge about the development of foot complaints in RA.

The systematic review of the literature in **chapter 7** provides an overview of available foot-specific measurement instruments in RA. Additionally, recommendations for instruments with a good clinimetric quality were made. However, as only a limited number of clinimetric studies could be included, recommendations were made cautiously. When using an EMED platform, different walkmat systems or 3D-movement analysis systems, pressure and gait parameters of the foot and/or ankle were found to be measured reliably. Foot pain and foot-related disability were measured using multidimensional questionnaires. The Foot Function Index (FFI) and Leeds Foot Impact Scale (LFIS) appeared to have good clinimetric quality in RA patients. In addition to self-reported measures, it was recommended to measure the patients' level of functional ability with a performance-based test, for example a short-distance walking test. It was concluded that an extension of studies investigating the clinimetric quality of foot-specific measurement instruments in RA is needed.

Finally, an overall discussion of the findings in this thesis is presented in **Chapter 8**. Implications for clinical practice and directions for future research regarding the foot in RA are provided.

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte van de gewrichten. Ontstekingen in de voetgewrichten, met name in de metatarsophalangeale (MTP) gewrichten van de voorvoet, komen veel voor. Ontstekingsactiviteit in gewrichten en omringend weefsel kan gewrichtsschade en structurele deformiteiten tot gevolg hebben. Dit kan leiden tot pijn en een afwijkende belasting van de voet tijdens gewichtsdragende activiteiten, zoals lopen. Omdat de voeten het totale lichaamsgewicht dragen, kunnen stoornissen in de voet het dagelijks functioneren van patiënten met RA negatief beïnvloeden.

De reumatische voet heeft tot op heden weinig aandacht gekregen in de wetenschappelijke literatuur, ondanks het feit dat stoornissen in de voet grote gevolgen kunnen hebben voor het dagelijks functioneren. Het algemene doel van dit proefschrift is het verschaffen van inzicht in stoornissen in de voet en daaraan gerelateerde beperkingen in het dagelijks functioneren. De focus ligt op stoornissen in de voorvoet. De specifieke doelstellingen zijn (1) het bepalen van de prevalentie en het beloop van stoornissen in de voorvoet en beperkingen in het lopen, (2) het evalueren van de rol van voetfunctie (uitgedrukt als druk- en gangbeeldkenmerken die met drukmetingen zijn verkregen), en (3) het bepalen van de meest aangewezen instrumenten voor het meten van voetfunctie, voetpijn en voetgerelateerde beperkingen bij patiënten met RA.

**Hoofdstuk 1** geeft een korte inleiding op voetklachten bij patiënten met RA. Vervolgens zijn de huidige kennis met betrekking tot de prevalentie en het beloop van stoornissen in de voorvoet, de rol van voetfunctie en het gebruik van voetspecifieke meetinstrumenten beschreven. Het hoofdstuk eindigt met de vraagstellingen van het proefschrift.

In **hoofdstuk 2<sup>a</sup>** zijn data van het Early Arthritis Cohort (EAC) van het Jan van Breemen Instituut gebruikt om het vóórkomen van stoornissen in de voorvoet en problemen met lopen te bepalen tijdens de eerste 8 jaar van RA. In de eerste 2 jaar van de ziekte werden hoge prevalenties gevonden voor pijn en zwelling van de MTP gewrichten (bij lichamenlijk onderzoek) en loopproblemen (gemeten met de subschaal 'lopen' van de Health Assessment Questionnaire). Na 2 jaar stabiliseerden deze prevalenties rond 40%. De prevalentie van voorvoeterosie (gescoord op röntgenfoto's) steeg van 19% in het begin van de ziekte tot 56% na 8 jaar. Uit de hoge prevalentiecijfers blijkt dat stoornissen in de voorvoet een grote rol spelen bij RA.

De resultaten in **hoofdstuk 2<sup>b</sup>** zijn gebaseerd op de data die in hoofdstuk 2a zijn beschreven. Een substantieel deel van de patiënten in remissie volgens het DAS28-criterium had bij lichamenlijk onderzoek pijn en/of zwelling van één of meer gewrichten in de voorvoeten, wat duidt op ziekteactiviteit. Tijdens de follow-up had gemiddeld 40% van de patiënten in remissie ten minste één pijnlijk en/of gezwollen MTP gewricht. Om ziekteactiviteit in de

voeten niet te missen, lijkt het van belang om bij alle patiënten, ongeacht de score op de DAS28, de voeten te onderzoeken.

In **hoofdstuk 3** zijn associaties met en voorspellers van ervaren loopproblemen onderzocht, gebruik makend van de EAC data. Uit de resultaten bleek dat globale pijn en globale ziekteactiviteit de grootste invloed op het lopen hadden tijdens de eerste 8 jaar van de ziekte. Op vrijwel elk bestudeerd tijdpunt werden significante associaties tussen loopproblemen en globale pijn en ziekteactiviteit gevonden. Loopproblemen, pijn in de knie en globale pijn 2 jaar na het eerste bezoek aan de reumatoloog voorspelden loopproblemen later in de ziekte. Bovendien steeg het risico op loopproblemen naarmate de ziekte vorderde en met een hogere leeftijd. De aanwezigheid van loopproblemen op 2 jaar follow-up was de sterkste voorspeller voor loopproblemen later in de ziekte. De identificatie van risicofactoren voor loopproblemen kan mogelijk bijdragen aan het gericht en vroegtijdig verwijzen van een patiënt voor (conservatieve) behandeling.

In **hoofdstuk 4** is de reproduceerbaarheid van verschillende protocollen voor het uitvoeren van een drukmeting op blote voeten bepaald. Twintig patiënten met voetklachten ten gevolge van chronische artritis (de meerderheid van de patiënten had de diagnose RA) werden gemeten. Het één-staps, twee-staps en drie-staps protocol waren alle betrouwbaar voor het meten van de contacttijd (de duur van de standfase tijdens lopen) en de piekdruk (de hoogst gemeten plantaire druk). De aanbeveling in deze studie was om het twee-staps protocol te gebruiken bij RA patiënten met voetklachten. Bij het één-staps protocol werd een gemiddeld langere contacttijd gemeten dan bij het twee- en drie-staps protocol. Omdat bij een drukmeting wordt beoogd de plantaire druk tijdens het lopen op een comfortabele loopsnelheid te meten, viel het één-staps protocol af. Vergeleken met het drie-staps protocol was het twee-staps protocol minder tijdrovend en minder belastend voor RA patiënten met pijnlijke voeten. Drie opeenvolgende metingen met het twee-staps protocol volstonden om een betrouwbare gemiddelde meting te verkrijgen.

**Hoofdstuk 5** beschrijft een studie waarin relaties tussen stoornissen in de voet en beperkingen in het dagelijks functioneren onderzocht zijn. Tweeënzestig RA patiënten met voetklachten werden gemeten met behulp van een plantaire drukplaat, een score voor gewrichtsschade in de voorvoet, vragenlijsten om pijn en beperkingen in gewichtsdragende activiteiten vast te leggen en een looptest. Gewrichtsschade in de voorvoet was significant geassocieerd met een verhoogde druk onder de voorvoet, vooral druk onder MTP1 en MTP4. Bovendien was een verhoogde druk onder de voorvoet geassocieerd met pijn tijdens staan en lopen op blote voeten. Specifieke gangbeeldkenmerken (d.w.z. een verlengde standfase en een vertraagde hiellift) waren gerelateerd aan beperkingen in gewichtsdragende activiteiten. De correlaties die in deze studie werden gevonden, waren zwak. De klinische relevantie van plantaire drukmetingen bij patiënten met RA is daarom nog onvoldoende duidelijk.

In **hoofdstuk 6** zijn relaties bestudeerd tussen ziekte duur enerzijds en voetfunctie (d.w.z. druk- en gangbeeldkenmerken), voetpijn en voet-gerelateerde beperkingen anderzijds. De data die in hoofdstuk 5 beschreven zijn, werden gebruikt voor het berekenen van correlaties. Er bleken statistisch significante correlaties tussen ziekte duur en druk- en gangbeeldkenmerken te bestaan. Deze resultaten zijn geïnterpreteerd als een verandering in de voetafwikkeling bij een toenemende ziekte duur. Een verlengde standfase, een vertraagde hiellift en een kortere plantaire belasting van de kleine tenen wijzen op een verschuiving van een hiel-teen afwikkeling naar een meer schuifelend looppatroon. Ziekte duur was niet gerelateerd aan ervaren pijn en beperkingen. De aanbeveling in deze studie was om voetfunctie, voetpijn en voetgerelateerde beperkingen longitudinaal te meten om zodoende de kennis over de ontwikkeling van voetklachten bij patiënten met RA te vergroten.

Het systematische literatuuronderzoek in **hoofdstuk 7** geeft een overzicht van de beschikbare voetspecifieke meetinstrumenten bij RA. Bovendien zijn in dit hoofdstuk aanbevelingen gedaan voor het gebruik van meetinstrumenten met een goede klinimetrische kwaliteit. Aangezien slechts een beperkt aantal klinimetrische studies geïnccludeerd kon worden, betroffen het slechts voorzichtige aanbevelingen. Druk- en gangbeeldparameters konden betrouwbaar worden gemeten met een EMED drukplatform, verschillende loopmatsystemen en systemen voor 3D-bewegingsanalyse. Voor het meten van pijn in de voeten en voetgerelateerde beperkingen in activiteiten bestaan diverse multidimensionele vragenlijsten. De Foot Function Index (FFI) en de Leeds Foot Impact Scale (LFIS) bleken van voldoende klinimetrische kwaliteit. Naast zelf-gerapporteerde metingen werd geadviseerd om het functionele capaciteitsniveau van patiënten te meten met een op prestaties gebaseerde test, bijvoorbeeld een looptest. Er werd geconcludeerd dat het noodzakelijk is om de klinimetrische kwaliteit van voetspecifieke meetinstrumenten voor patiënten met RA verder te onderzoeken om tot betere aanbevelingen te kunnen komen.

De bevindingen van dit proefschrift zijn bediscussieerd in **hoofdstuk 8**. In dit hoofdstuk zijn bovendien implicaties voor de klinische praktijk en richtingen voor toekomstig onderzoek gegeven.