



**Universiteit  
Leiden**  
The Netherlands

## **Predictive factors for outcome of rheumatoid arthritis**

Linden, M.P.M. van der

### **Citation**

Linden, M. P. M. van der. (2011, September 15). *Predictive factors for outcome of rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17836>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17836>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische en progressieve ziekte die bij ongeveer 1% van de wereldbevolking voorkomt en wordt gekenmerkt door symmetrische ontsteking van met name de kleine hand en voet gewrichten. Het is een complexe, multifactoriële ziekte en wordt beschouwd als een auto-immuun ziekte door de aanwezigheid van autoantilichamen, zoals tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA), die reageren met het lichaamseigen weefsel. Karakteristiek voor RA is het sluipend ontstaan van de gewrichtsontsteking die kan leiden tot lokale gewrichtsschade (boterosie). Klinisch uit RA zich meestal in progressieve klachten van ochtendstijfheid en functionele beperkingen met mogelijk zelfs invaliditeit tot gevolg indien RA niet tijdig behandeld wordt. Een vroege herkenning gevolgd door een snelle en adequate behandeling zou derhalve kunnen helpen het ontwikkelen alsmede het ernstig verlopen van RA te beperken en mogelijk zelfs te voorkomen. Daarnaast zou de mogelijkheid het verloop van de ziekte te kunnen voorspellen, kunnen leiden tot het opstellen van een persoonlijk risicoprofiel met een daarop afgestemde behandeling voor de individuele patiënt. In dit proefschrift wordt gekeken naar deze voorspellende factoren met als doel het identificeren van nieuwe factoren die kunnen worden gebruikt voor het voorspellen van het verloop van RA.

### Vroege herkenning

Om RA te kunnen classificeren werd tot recentelijk gebruik gemaakt van een set criteria uit 1987, bestaande uit aanwezigheid van ochtendstijfheid (>1 uur), symmetrische artritis in >3 gewrichtsgebieden met in ieder geval >1 gezwollen handgewricht, aanwezigheid van reumanoduli, een positieve reumafactor test (autoantilichaam) en erosieve afwijkingen op een röntgenfoto. Voor de classificatie van artritis als RA moest worden voldaan aan 4/7 criteria en moesten enkele criteria langere tijd (>6 weken) aanwezig zijn. Voortschrijdend inzicht heeft recentelijk geleid tot de ontwikkeling van de '2010 revised ACR/EULAR criteria for RA', een nieuwe set criteria met als oogmerk een vroege classificatie van RA in vergelijking met de oude criteriaset. Een directe vergelijking in hoofdstuk 13 met de criteria uit 1987 laat zien dat volgens de 2010 criteria de ziekte inderdaad in een vroeger stadium als RA kan worden geclassificeerd.

Ondanks een toegenomen bewustwording van de noodzaak tot vroege behandeling door een reumatoloog was over de oorzaken en het effect op de uitkomst van RA die wordt veroorzaakt door een vertraging in het bezoeken van een reumatoloog na het optreden van gewrichtsklachten weinig bekend. Zoals is te zien in hoofdstuk 9 wordt slechts 31% van de patiënten binnen 12 weken door een reumatoloog gezien en is een langere vertraging in het bezoeken van de reumatoloog geassocieerd met een slechtere uitkomst van RA, onafhankelijk van de behandeling die de patiënt uiteindelijk kreeg. De vertraging is op te delen in twee onderdelen, namelijk de tijd van het begin van de klachten tot het bezoek van de patiënt aan de huisarts en de tijd tussen het bezoek aan de huisarts en het bezoek aan de reumatoloog. Het blijkt dat in Nederland de patiënt

redelijk snel hulp zoekt (~2-3 weken) maar dat de grootste vertraging zit bij het doorsturen van de patiënt door de huisarts (~8 weken). Enkele belangrijke factoren die samenhangen met het laat doorsturen zijn een oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, het langzaam ontstaan van gewrichtsklachten en aanwezigheid van antilichamen; de laatste twee factoren reflecteren het typische beeld van RA. Dit wijst op een noodzaak voor betere herkenning van de kenmerken van RA door de huisarts met als beoogd doel een snellere doorverwijzing van de patiënt bij een klinische verdenking op RA.

### Voorspellende factoren

Met het oog op het opstellen van een risicoprofiel en het kunnen voorspellen van de ziekte zijn met name in het afgelopen decennium meerdere risicofactoren geïdentificeerd voor het ontwikkelen van RA. Naast omgevingsgerelateerde factoren zoals roken en alcoholgebruik kunnen ook genetische factoren en aanwezigheid van stoffen die kunnen worden gemeten in het bloed van patiënten (serologie), in het bijzonder autoantilichamen, samenhangen met een verhoogd risico. Over de invloed van zulke factoren op de uitkomst op lange termijn en met name het optreden van gewrichtsschade is echter tot nu toe minder bekend.

Een van de vragen in dit proefschrift is wat de invloed is van genetische variatie in gebieden die recent zijn geïdentificeerd als risicofactoren voor het ontwikkelen van autoantilichaam positieve (ACPA-positieve) RA op de progressie van gewrichtsschade. Onze analyses laten zien dat mutaties in *TNFAIP3* (hoofdstuk 6) en *CD40* (hoofdstuk 7) zijn geassocieerd met een slechtere uitkomst van ACPA-positieve RA; de onderzochte genetische variatie in *PTPN22* (hoofdstuk 8) heeft echter geen invloed op de progressiesnelheid van gewrichtsschade. Deze resultaten zijn een indicatie dat risicofactoren voor het ontwikkelen van RA niet perse ook een hoger risico geven op een ernstiger beloop.

De aanwezigheid van autoantilichamen vervult een zeer prominente rol bij de pathogenese van RA. Zo is bekend dat aanwezigheid van reumafactor (RF) en de meer recent ontdekte anticitrullineerde antilichamen (ACPA) een zeer sterke associatie hebben met een verhoogd risico op het ontwikkelen van RA en het ontstaan van gewrichtsschade. In hoofdstuk 3 zijn verschillende autoantilichaam testen, namelijk een RF test en drie ACPA testen (anti-gecitrullineerd cyclisch peptide (anti-CCP2&3) en anti-gecitrullineerd vimentine (anti-MCV)) naast elkaar gezet en hun voorspellende eigenschappen vergeleken. Zowel voor het risico op het krijgen van RA als de mate van het ontwikkelen van gewrichtsschade lijkt de aanwezigheid van ACPA, en dan met name de aanwezigheid van anti-CCP2, het meest voorspellend te zijn. Een vergelijking van ACPA met RF laat bovendien zien dat RF op zichzelf weinig lijkt bij te dragen aanvullend op ACPA, een bevinding die wordt ondersteund door de resultaten uit hoofdstuk 4.

Ontsteking vormt een weerspiegeling van een complex samenspel tussen verschillende ontstekingscellen, zoals B en T cellen. Van de stoffen die zij produceren kunnen naast (auto) antilichamen ook andere serologische factoren zoals cytokines mogelijk worden gebruikt bij het voorspellen van het ziekteverloop van RA. In hoofdstuk 5 identificeren we een cytokine die

selectief B cellen aantrekt, CXCL13, als een nieuwe risicofactor voor RA, waarbij een hogere concentratie CXCL13 samenhangt met het ontwikkelen van meer gewrichtsschade.

### **Ontsteking en schade**

Het optreden van gewrichtsontsteking is een van de karakteristieke kenmerken van RA en het optreden ervan wordt gezien als katalysator voor het verstoren van de balans tussen botaanmaak en botafbraak (bothomeostase), die uiteindelijk kan leiden tot het optreden van gewrichtsschade in de vorm van boterosies. Van oudsher is de algemeen geaccepteerde gedachte dat deze vorm van gewrichtsschade irreversibel is en herstel ('repair') niet kan optreden. De recente gedachtenverandering dat 'repair' wel kan optreden, maar slechts infrequent optreedt wordt ondersteund door data in hoofdstuk 11, waar 'repair' wordt gezien bij 7.2% van de bestudeerde RA patiënten. Een van de observaties in de studie was dat deze patiënten 'repair' vertoonden in individuele gewrichten maar tegelijkertijd in de andere gewrichten ook toename van erosies lieten zien, met als gevolg meer progressie in totale schade in vergelijking tot patiënten zonder 'repair'. Dit en het afwezig zijn van zwelling in de gewrichten in de twee jaar voorafgaand aan het optreden van de 'repair' illustreren het lokale karakter van de balans tussen botaanmaak en afbraak.

Het klassieke dogma is dat gewrichtsontsteking de directe oorzaak is van het optreden van de gewrichtsschade. Ondanks dat ontsteking en schade meestal tegelijk worden gezien zijn er echter steeds meer aanwijzingen dat zij niet onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn, zogenaamde 'ontkoppeling' en er verschillende oorzakelijke mechanismen aan ten grondslag liggen. In hoofdstuk 12 hebben we patiënten geïdentificeerd die voldoen aan de criteria voor ontkoppeling, te weten patiënten met continu veel gewrichtsontsteking maar na 5 jaar nauwelijks erosies (4%) en patiënten met zeer weinig ontsteking maar veel gewrichtsschade (11%). In vergelijking met de hoog erosieve patiënten kenmerken de laag erosieve patiënten zich door een meer acuut ontstaan van klachten en een verminderde aanwezigheid van autoantilichamen. Het bestuderen van bijvoorbeeld verschillen in genetische factoren bij deze patiënten zou meer inzicht kunnen geven in de relatie tussen ontsteking en schade.

### **De stand van zaken**

In hoofdstuk 14 wordt een samenvatting gegeven van een groot gedeelte van de resultaten die bij de totstandkoming van dit proefschrift zijn verkregen en de implicaties die zij hebben voor het kunnen voorspellen van zowel het ontwikkelen van RA als de uitkomst op langere termijn. Het blijkt dat de risicofactoren voor beide groepen grotendeels overeenkomen, waarvan de aanwezigheid van autoantilichamen het grootste effect heeft op een slechte uitkomst. Daarnaast dragen ook o.a. ontstekingsgerelateerde factoren, zoals gewrichtszwelling en CRP, maar ook het te laat bezoeken van een reumatoloog, zoals beschreven in hoofdstuk 9, bij aan zowel een verhoogd risico voor het ontwikkelen van RA als een ernstig verloop. Combineren we al deze individuele risicofactoren, dan kan ongeveer 32% van de variantie in progressie van gewrichtsschade worden verklaard.

## **Conclusie**

De enorme vooruitgang in het begrip en de behandeling van RA in de laatste decennia heeft geresulteerd in sterk verbeterde perspectieven voor patiënten met RA. Het uiteindelijke doel van op maat gemaakte, persoonlijke geneeskunde is echter nog niet gerealiseerd. Alhoewel in dit proefschrift maar een klein deel van RA als ziektebeeld is belicht zijn de resultaten die worden beschreven wel een stap in de goede richting voor bereiken van geïndividualiseerde behandeling. Toekomstige studies, gewijd aan de identificatie van meer en nieuwere risicofactoren zouden aan het bereiken van het uiteindelijke doel kunnen bijdragen.