



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## The use of MRI in early inflammatory arthritis

Nieuwenhuis, W.P.

### Citation

Nieuwenhuis, W. P. (2018, September 11). *The use of MRI in early inflammatory arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/65382>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/65382>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/65382> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Nieuwenhuis, W.P.

**Title:** The use of MRI in early inflammatory arthritis

**Issue Date:** 2018-09-11

**Nederlandse Samenvatting**

**10**

## Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte die zich vooral kenmerkt door de ontsteking van de gewrichten (artritis). Deze ontstekingen worden veroorzaakt door een auto-immuun reactie en betreffen meestal de kleine gewrichten van de handen en voeten. Ongeveer 0,5-1% van de westerse bevolking heeft RA en vrouwen hebben 3 keer vaker RA dan mannen.

Naast de ontsteking van de kleine gewrichten van de handen en voeten kunnen ook andere, grotere, gewrichten ontstoken zijn. Vaak hebben patiënten ook last van stijfheid van de gewrichten in de ochtend en moeheid. Wanneer RA niet (adequaat) wordt behandeld leidt de chronische ontsteking tot blijvende, invaliderende beschadigingen aan de gewrichten. RA geeft een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en kan zich ook in de longen presenteren. De presentatie en het beloop van RA varieert sterk tussen patiënten, waarschijnlijk is RA niet één ziekte, maar een verzameling van verschillende ziekteprocessen met een min of meer gelijke klinische presentatie.

In de laatste decennia zijn er grote verbeteringen in de behandeling van RA geweest. We weten nu dat vroege behandeling met zogenoemde “disease modifying anti-rheumatic drugs” (DMARDs) de prognose van RA sterk verbeterd: patiënten krijgen minder vaak blijvende schade aan de gewrichten en steeds meer patiënten kunnen in remissie treden (hebben geen klachten meer). Sommige patiënten kunnen zelfs volledig stoppen met medicatie.

Voor het vroeg starten met behandeling is het ook nodig om RA-patiënten in een zo vroeg mogelijk stadium te identificeren. Daarom is het diagnosticeren (voor behandeling) en classificeren (voor wetenschappelijk onderzoek) de afgelopen jaren ook veranderd.

## Diagnose en classificatie

Er bestaat niet één test of een combinatie van testen die als gouden standaard gebruikt kan worden voor de diagnose RA. In de kliniek stelt een reumatoloog de diagnose op basis van het combineren van anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedtests en beeldvormend onderzoek (bijvoorbeeld röntgenfoto's en echo). Voor wetenschappelijk onderzoek wordt gebruik gemaakt van classificatie criteria om relatief homogene patiëntenpopulaties te krijgen zodat de resultaten van verschillende studies beter te vergelijken zijn.

De eerste classificatie criteria voor RA stammen uit 1956 en werden in 1958 gereviseerd. Door nieuwe inzichten in RA en in andere vormen van artritis werden in 1987 nieuwe criteria ontwikkeld. De 1987 criteria waren er vooral op gericht om meer specifiek te zijn dan de voorgaande criteria, zodat minder patiënten met andere diagnoses voldeden aan de classificatie criteria voor RA. Ze waren er vooral op gericht om patiënten met gevorderde RA te kunnen onderscheiden van andere reumatologische diagnoses en hier worden ze nog steeds voor gebruikt.

Een nadeel van de 1987 criteria is echter dat, hoewel patiënten met gevorderde RA goed geassocieerd worden, de identificatie van patiënten in vroege stadia van RA te wensen over laat. Met het ontdekken van de voordelen op het beloop van RA van vroege behandeling was er ook meer vraag naar verder klinische onderzoeken

naar de vroege stadia van RA. Daarvoor waren er ook classificatie criteria nodig die patiënten in een eerder ziekte stadium konden classificeren. Hiervoor zijn de 2010 ACR/EULAR classificatie criteria ontwikkeld. De 1987 en 2010 criteria worden vergeleken in tabel 1. De belangrijkste veranderingen waren dat bevindingen die vooral voorkomen bij gevorderde ziekte zoals reuma nodules of radiografische erosies geen deel meer uitmaakten van de criteria en dat acute fase eiwitten (CRP en BSE) en ACPA (anti-gecitrullineerde eiwit antilichamen) werden toegevoegd.

**Tabel 1 Vergelijking van de 1987 en 2010 classificatie criteria**

1987 ACR criteria	2010 ACR/EULAR criteria	Punten
• Ochtend stijfheid >1 uur	• Gewricht betrokkenheid	
• Artritis in ≥3 gewrichten	◦ 1 groot gewricht	0
• Artritis van de hand gewrichten	◦ 2-10 grote gewrichten	1
• Symmetrische artritis	◦ 1-3 kleine gewrichten	2
• Reuma nodules	◦ 4-10 kleine gewrichten	3
• Serum reumafactor	◦ >10 kleine gewrichten	5
• Radiografische veranderingen	• Serologische tests	
	◦ Negatieve RF en ACPA	0
	◦ Zwak positieve RF/ACPA	2
	◦ Sterk positieve RF/ACPA	3
	• Acute fase eiwitten	
	◦ Normale CRP en BSE	0
	◦ Verhoogde CRP/BSE	1
	• Symptoomduur	
	◦ <6 weken	0
	◦ ≥6 weken	1

Voor de classificatie van RA moeten tenminste 4 van de 7 criteria positief zijn.

Tenminste 6 van de 10 punten zijn nodig voor classificatie van RA

RF, Reuma Factor. ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies. CRP, c-reactive protein. BSE, bezinkingsnelheid erythrocyten. Populatie waarop de 2010 criteria toe te passen zijn: patiënten met tenminste 1 gewricht met klinische synovitis waarbij de synovitis niet door een andere ziekte beter verklaard wordt.

Studies hebben inderdaad laten zien dat de 2010 criteria een hogere sensitiviteit hebben (d.w.z. meer patiënten met RA zo classificeren) dan de 1987 criteria ten koste van een kleine afname van de specificiteit (d.w.z. iets vaker patiënten die geen RA hebben toch zo classificeren). Dat doel lijkt dus gerealiseerd. Het is wel belangrijk om in gedachten te houden dat met het gebruik van nieuwe classificatie criteria andere studiepopulaties worden geselecteerd. In de 2010 criteria wordt bijvoorbeeld de aanwezigheid van met RA geassocieerde antilichamen (RF en ACPA) zwaarder meegewogen; dit maakt het verschil tussen RA met aanwezigheid van die auto-antilichamen (seropositief) en RA zonder aanwezigheid van die auto-antilichamen (seronegatief) groter. Terwijl seropositieve patiënten met RA kunnen worden geclassificeerd met artritis van 1 klein gewricht, hebben seronegatieve patiënten artritis in meer dan 10 gewrichten nodig om geclassificeerd te worden als RA.

Er is ook een groep patiënten met inflammatoire artritis die bij de eerste presentatie niet als RA of een andere vorm van artritis kan worden geclassificeerd; deze patiënten hebben ongedifferentieerde artritis (UA). Hoewel bij de meerderheid van deze patiënten de artritis spontaan verdwijnt, ontwikkelen sommige van deze patiënten alsnog RA tijdens de follow-up. Dit maakt UA-patiënten een interessante populatie om te bestuderen, want idealiter zou je de UA-patiënten die doorgaan om RA te ontwikkelen zo vroeg mogelijk identificeren.

Het gebruik van de classificatie criteria uit 1987 of 2010 resulteert ook in een andere populatie van patiënten met UA (hierna 1987UA en 2010UA). Eén van de belangrijke verschillen is de aanwezigheid van ACPA bij deze patiënten. Studies in 1987UA hebben aangetoond dat ACPA een sterke voorspeller is voor het ontwikkelen van RA. Omdat ACPA daarna is opgenomen in de 2010 criteria en daarin zwaar wordt gewogen, bestaat 2010UA voornamelijk uit seronegatieve patiënten. Ook andere voorspellende factoren voor RA-ontwikkeling in 1987UA zijn minder discriminerend voor patiënten met 2010UA. Toch laten studies zien dat tot 25% van de 2010UA-patiënten nog steeds RA ontwikkelen tijdens de follow-up. Een deel van het werk in dit proefschrift richtte zich op het gebruik van MRI (magnetic resonance imaging) om deze patiënten te identificeren.

### **Beeldvorming in RA**

Beeldvorming van de gewrichten wordt in RA voor verschillende doeleinden gebruikt: diagnose, prognose, ziektemonitoring en als uitkomstmaat in trials. Hoewel röntgenfoto's van de handen en voeten nog steeds de meest gebruikte beeldvormingsmodaliteit zijn op het gebied van RA, worden MRI en echografie (US) in toenemende mate gebruikt. Röntgenfoto's tonen structurele schade aan botten, inclusief erosies en vernauwing van gewrichtsruimte. MRI en US visualiseren echter ook inflammatoire veranderingen van de weke delen zoals synovitis en tenosynovitis, daarnaast zijn ze ook sensitiever voor de detectie van kleine erosies.

Met de erkenning van het belang van vroege initiatie van DMARD-behandeling, en dus ook vroegtijdige identificatie van RA-patiënten en de aanwezigheid van weinig of geen radiologische schade in vroege ziektestadia, zijn MRI en US als beeldvormingsmodaliteiten van toenemend belang. Bovendien is erosieve gewrichtsdestructie bij RA aanzienlijk verminderd vanwege de verbeteringen in de behandeling van RA. In klinische onderzoeken is er tegenwoordig zeer weinig toename van radiografische gewrichtsschade in de verschillende behandelingsarmen, waardoor het gebruik van de uitkomstmaat toename van gewrichtsschade wordt gehinderd. Daarom zijn beeldvormingsmodaliteiten die ontstekingslaesies kunnen weergeven, in plaats van de gevolgen van inflammatoire laesies, op de lange termijn interessant voor de vergelijking van behandelingsarmen in klinische onderzoeken.

Een uniek kenmerk van MRI is het vermogen om beenmergveranderingen te detecteren die worden beschreven als beenmergoedeem (BME) of osteïtis. In gevorderde RA is histologisch aangetoond dat vet in het beenmerg wordt vervangen door inflammatoir cellulair infiltraat in BME-laesies op MRI. Inflammatoire veranderingen op MRI zoals synovitis, tenosynovitis, maar vooral

BME, zijn in eerder onderzoek sterke voorspellers gebleken voor de ontwikkeling van erosieve schade.

Hoewel het gebruik van MRI en US al wordt aanbevolen voor de eerder genoemde doeleinden door de imagingrichtlijnen van EULAR, is het bewijsniveau voor deze aanbevelingen laag. Verder onderzoek is nodig om onze kennis over het gebruik van MRI bij inflammatoire artritis te vergroten.

## Samenvatting van dit proefschrift

Dit proefschrift richt zich hoofdzakelijk op het verder uitzoeken van de waarde van MRI bij vroege (reumatoïde) artritis. Alle studies in dit proefschrift zijn uitgevoerd in de populatie van de Leiden Early Arthritis Clinic (EAC). Dit observationele cohort is in 1993 gestart toen men zich toenemend bewust werd van het belang om zo vroeg mogelijk te starten met DMARDS bij patiënten met reumatoïde artritis. De EAC bevat achtereenvolgens geïnccludeerde patiënten die zich presenteren op de reumatologie-polikliniek van het Leids Universitair Medisch Centrum met artritis bevestigd door lichamelijk onderzoek en daarbij een symptoomduur van minder dan 2 jaar hebben. Deze polikliniek reumatologie voorziet een gebied van > 400.000 inwoners. Bij deze patiënten werden vragenlijsten, uitgebreide klinische informatie en serummonsters verzameld. Het cohort heeft geen behandelingsprotocol en patiënten krijgen reguliere reumatologische zorg. Patiënten worden gevolgd tot ontslag uit de polikliniek. Sinds 2010 werd er ook een MRI van de hand- en voetgewrichten uitgevoerd bij alle daarvoor instemmende patiënten. MRI ontsteking en erosieve schade worden beoordeeld met behulp van het RA MRI-scoresysteem (RAMRIS).

De oorspronkelijke RAMRIS-methode bevatte scores voor erosies, BME en synovitis. Later werd een aanvullend scoresysteem voor tenosynovitis ter hoogte van de pols- en MCP-gewrichten ontwikkeld. De prevalentie, onderscheidende waarde en prognostische waarde van MRI-gedetecteerde tenosynovitis bij vroege artritis was echter nog maar beperkt bestudeerd. In Hoofdstuk 2 hebben we tenosynovitis bij de pols- en MCP-gewrichten bestudeerd met deze methode. Wij onderzochten de prevalentie van tenosynovitis bij de presentatie op de polikliniek van 178 patiënten van de EAC. Verder onderzochten we of patiënten met RA vaker tenosynovitis hadden dan patiënten met andere vormen van artritis en of de aanwezigheid van tenosynovitis is geassocieerd met een slechtere prognose van RA. We hebben niet alleen gekeken of een patiënt wel of geen tenosynovitis had, maar ook de afzonderlijke peesgroepen geanalyseerd.

De prevalentie van MRI-gedetecteerde tenosynovitis was hoog (65% van de patiënten met vroege artritis had tenosynovitis). De prevalentie was significant hoger bij RA-patiënten dan bij andere patiënten met vroege artritis (75% versus 59%). De meeste afzonderlijk gescoorde peeslocaties waren echter niet specifiek voor RA, maar ook aangedaan bij patiënten met andere artritiden. Pezen die wel vaker waren betrokken bij RA-patiënten waren de flexor-pezen bij MCP 5, de extensorpezen bij MCP 2 en 4, en de pezen in de pols extensor compartimenten I, II en IV. Desondanks was de discriminerende waarde van tenosynovitis op deze specifieke locaties beperkt: de specificiteit was hoog (> 90%), maar de sensitiviteit was laag (<20%). Dit betekent dat de meerderheid van RA-patiënten op een van

deze locaties geen tenosynovitis had, maar dat tenosynovitis op deze locaties bij niet RA patiënten niet vaak voorkwam.

Synovitis (ontsteking van het gewrichtskapsel) naast de aangedane pezen werd waargenomen bij 70-100% van de aangedane pezen. De meerderheid van de locaties van tenosynovitis die geassocieerd zijn met RA, waren ook geassocieerd met RA gecorrigeerd voor lokale synovitis. De associatie tussen tenosynovitis en RA lijkt dus niet te worden veroorzaakt door onderliggende synovitis. De ernst van tenosynovitis was niet significant geassocieerd met ernstigere RA (radiografische toename van erosieve gewrichtsschade of ACPA-positiviteit). Een interessante observatie bij RA was dat hoewel de extensor pezen geen synoviale peesschede op het niveau van de MCP-gewrichten hebben, we wel ontsteking rond deze pezen vonden. Een eerdere studie noemde dit periextensor ontsteking. Het zou moeilijk kunnen zijn om synovitis en periextensor ontsteking te onderscheiden en de vraag kan worden gesteld of periextensor ontsteking eigenlijk geen synovitis van het onderliggende gewicht betreft. Interessant is dat we periextensor-ontsteking ook vonden zonder synovitis van het specifieke MCP-gewricht. Hoewel de aantallen klein waren, vonden we dit alleen bij patiënten met RA. Het kan een effect van RA op ander weefsel suggereren dan het tenosynovium, bijvoorbeeld een direct effect op de pezen.

Deze studie heeft aangetoond dat tenosynovitis een veelvoorkomende bevinding is bij vroege (reumatoïde) artritis en dat de aanwezigheid van MRI-gedetectede tenosynovitis enig diagnostisch nut kan hebben. We waren niet in staat om een relatie aan te tonen met meer radiografische gewrichtsschade. Toch kan tenosynovitis pijn, bewegingsverlies en (grip) zwakte veroorzaken wat toch invaliderend kan zijn voor patiënten. Daarom kan de aanwezigheid van MRI gedetecteerde tenosynovitis van belang zijn in vroege RA.

MRI heeft potentieel ook een prototypische waarde. Het was al aangetoond dat patiënten met hoge BME- en synovitiscores meer erosieve schade ontwikkelen tijdens de follow-up. Tot nu toe werd dit echter bestudeerd op patiëntniveau, d.w.z. de totale BME-, synovitis- en erosiescores van een patiënt. In Hoofdstuk 3 hebben we BME- en synovitis-laesies op botniveau beoordeeld, d.w.z. we hebben per bot beoordeeld of BME in dat bot of synovitis rond dat bot (lokale synovitis) aanwezig was en of er tijdens de follow-up toename was van erosieve schade in dat bot. We gebruikten patiënten waarbij MRI op drie tijdstippen was uitgevoerd: bij inclusie in de EAC, na 4 maanden en na 12 maanden follow-up. Dit stelde ons in staat om niet alleen de associatie tussen baseline-bevindingen en toename van erosieve schade te bestuderen, maar ook om het beloop van BME- en synovitis-laesies te bestuderen en of het beloop van deze laesies geassocieerd was met toename van erosieve schade.

De aanwezigheid van BME en de aanwezigheid van lokale synovitis bij aanvang waren geassocieerd met toename van erosieve schade in dat bot na follow-up in univariabele analyses. Omdat BME en synovitis vaak tegelijkertijd voorkomen, zijn gestratificeerde analyses en multivariabele “generalized estimating equation” (GEE) analyses uitgevoerd. In deze analyses was BME bij baseline nog steeds geassocieerd met toename van erosieve schade, maar bij correctie voor BME was de associatie van synovitis met toename van erosieve schade zwakker of verloren. De follow-up MRI's toonden aan dat het beloop van BME en lokale synovitis vergelijkbaar waren: deze waren meestal op elk tijdstip aanwezig of afwezig.



Laesies verschijnen of verdwenen minder vaak en slechts zeer zelden verdwenen laesies en verschijnen later weer (of andersom). Dit suggereert dat deze inflammatoire laesies niet veel fluctueren. Om het verband tussen het beloop van BME en synovitis en toename van erosieve schade te bepalen, werd het aantal MRI-scans waarbij BME of lokale synovitis aanwezig was bepaald voor elk bot (als BME bijvoorbeeld op alle 3 MRI-tijdstippen in een bepaald bot aanwezig was, was de belasting van BME voor dit bot 3). GEE-analyses toonden aan dat zowel hogere BME belasting, als synovitis belasting univariabel geassocieerd waren met erosieve progressie. Multivariabele analyses met zowel BME als synovitis belasting toonden echter aan dat alleen BME onafhankelijk geassocieerd was met toename van erosieve schade. Aanwezigheid van BME op 2 of 3 tijdstippen was sterk geassocieerd met toename van erosieve schade (OR > 55). Hoewel het absolute aantal botten met BME op alle drie de tijdstippen met toename van erosieve schade niet erg hoog was (15%), toonde deze studie aan dat persistente BME voorspellend is voor toename van erosieve schade in hetzelfde bot. Hoewel je niet zo maar assumpties met betrekking tot de pathogenese van boterosies op basis van dit onderzoek alleen kan maken, zouden de bevindingen echter kunnen passen bij de hypothese dat synovitis van een gewricht leidt tot ontsteking van het bot, te zien op MRI als BME, wat weer kan leiden tot erosieve botveranderingen. Dit zou kunnen verklaren waarom synovitis univariabel geassocieerd is met toename van erosieve schade, maar deze associatie verliest wanneer gecorrigeerd wordt voor de aanwezigheid van BME. Toename van erosieve schade kwam zelden voor bij afwezigheid van BME. Het zou interessant zijn om de aanwezigheid van BME als een prognostische factor verder te bestuderen. BME zou een rol kunnen spelen bij de keuze van behandeling. Dit zou kunnen leiden tot meer gepersonaliseerde geneeskunde.

De waarde van MRI bij de diagnostisering van RA werd beoordeeld in Hoofdstuk 4 en Hoofdstuk 5. Omdat een vroege start van de behandeling de kans op een betere ziekte-uitkomst vergroot, is vroege identificatie van patiënten met RA belangrijk. De 2010 ACR/EULAR classificatie criteria voor RA zijn ontwikkeld om de vroege identificatie van RA-patiënten te verbeteren. Toch kan een deel van de RA-patiënten niet worden geclassificeerd bij de eerste presentatie. Tot 25% van de patiënten met UA (artritis die niet kan worden geclassificeerd volgens de 2010 RA classificatie criteria of als een andere ziekte) gaan RA ontwikkelen. MRI zou van waarde kunnen zijn om deze patiënten vroegtijdig te identificeren. In Hoofdstuk 4 werd de toevoeging van MRI bevindingen in de pols- en MCP-gewrichten aan de 2010-criteria, zoals beschreven door Tamai et al., gerepliceerd en geëvalueerd. Tamai et al. onderzochten of MRI-bevindingen de diagnostische prestaties van de classificatiecriteria uit 2010 verbeterden bij 166 patiënten met vroege artritis die niet voldeden aan de 1987 classificatie criteria voor RA of criteria voor andere reumatologische aandoeningen (1987UA). Twee uitkomstmaten werden gebruikt voor het ontwikkelen van RA tijdens de follow-up: binnen een jaar aan de criteria van 1987 voldoen en de start van behandeling met DMARDs binnen een jaar. De testkarakteristieken van alleen voldoen aan de 2010-criteria werden vergeleken met de testkarakteristieken van of voldoen aan de 2010-criteria of de aanwezigheid van specifieke MRI-bevindingen. Hun meest interessante bevinding was de toevoeging van de aanwezigheid van BME aan de 2010-criteria, dit toonde een toename in sensitiviteit, negatief voorspellende

waarde (NPV) en nauwkeurigheid. Hierbij was er echter wel een afname van de specificiteit en positief voorspellende waarde (PPV). In onze studie leidde de toevoeging van MRI-gedeteteerde BME aan de 2010-criteria ook tot een toename van de sensitiviteit en NPV. Dit ging echter gepaard met een aanzienlijke afname van de specificiteit en PPV. Over het algemeen leidde dit niet tot een toename van de nauwkeurigheid. Onze resultaten suggereerden dat het gebruik van MRI voor diagnostische doeleinden bij patiënten die niet voldoen aan de 1987 classificatie criteria, met deze methode, van beperkte diagnostische waarde is. Bovendien zijn met de gebruikte methoden de resultaten sterk afhankelijk van de prevalentie van RA in de studiepopulatie en is het vooral belangrijk hoe foutpositieve en foutnegatieve testresultaten worden gewogen.

In hoofdstuk 5 kozen we voor een andere benadering: we wilden de waarde van MRI bepalen om die artritis patiënten te identificeren die zich presenteren met UA, maar later RA ontwikkelen. Eerdere studies hadden enkele belangrijke beperkingen die de klinische toepassing belemmerden. De meeste studies werden uitgevoerd vóór de introductie van de 2010-criteria in relatief kleine populaties met selectiecriteria die ertoe hadden geleid dat een onderzoekspopulatie niet leek op de dagelijkse praktijk. Daarom voerden wij ons onderzoek uit in de grote onderzoekspopulatie van de EAC met behulp van alle achtereenvolgens geïnccludeerde patiënten (n = 589). Eerdere studies hebben aangetoond dat het moeilijk is om verschillende vormen van artritis te onderscheiden met MRI. Wij hadden de hypothese dat foutpositieve MRI-bevindingen zouden kunnen worden verminderd door de MRI-bevindingen in symptoomvrije controles als een referentie te gebruiken voor het definiëren van een abnormale MRI. Bij symptoomvrije controles kwam in een eerdere studie van onze groep namelijk ook vrij veel laaggradige ontsteking op MRI voor; vooral bij oudere proefpersonen en op bepaalde (voorkeurs)locaties. We gebruikten in dit onderzoek twee uitkomstmaten: binnen het eerste jaar van de follow-up voldoen aan de criteria uit 1987 en initiatie van DMARD-therapie binnen het eerste jaar.

Eerst hebben we de discriminerende waarde van MRI onderzocht door patiënten die zich presenteerden met classificeerbare RA te vergelijken met symptoomvrije controles en patiënten die zich met andere artritiden presenteerden. We observeerden dat patiënten met andere artritiden dan RA ook hoge MRI-inflammatiescores hadden. In vergelijking met BME en synovitis onderscheidde tenosynovitis het beste tussen patiënten die zich presenteerden met classificeerbare RA en symptoomvrije controles en patiënten die zich presenteerden met andere artritiden.

Daarna onderzochten we de waarde van een abnormale MRI in de klinisch relevante groep patiënten: de 201 die zich presenteerden met UA. Na 1 jaar follow-up voldeden 29 (14%) UA patiënten aan de RA-criteria van 1987 (RA-ontwikkeling) en bij 75 (37%) UA patiënten werd gestart met een behandeling met DMARDs. Een abnormale MRI op basis van welk type ontsteking dan ook was geassocieerd met RA-ontwikkeling. Van de individuele ontstekingstypen waren synovitis en tenosynovitis geassocieerd met RA-ontwikkeling, maar BME niet. UA-patiënten hadden vaak een abnormale MRI voor verschillende soorten ontstekingen. Alleen een abnormale MRI voor tenosynovitis werd geassocieerd met de ontwikkeling van RA, gecorrigeerd voor andere typen van ontsteking. Ook na correctie voor leeftijd, het aantal gezwollen gewrichten en CRP was een

abnormale MRI voor tenosynovitis significant geassocieerd met RA-ontwikkeling. Het beoordelen van de testkarakteristieken van een abnormale MRI voor tenosynovitis liet een PPV van 25% en een NPV van 95% zien. Dus 95% van de UA-patiënten met een normale MRI voor tenosynovitis ontwikkelt geen RA en 25% van de UA-patiënten met een abnormale MRI voor tenosynovitis ontwikkelde wel RA.

Als laatste hebben we ook de testkarakteristieken onderzocht van een abnormale MRI voor tenosynovitis bij UA-patiënten met mono-, oligo- of polyarthritis (1, 2-4 of >4 ontstoken gewrichten). Omdat de differentiaal diagnose bij deze patiënten kan verschillen, kan de waarde van MRI hier ook verschillen. Dit toonde aan dat een abnormale MRI voor tenosynovitis alleen geassocieerd was met RA-ontwikkeling bij patiënten met oligoarthritis. Van de 83 UA-patiënten die zich met oligoarthritis presenteerden, ontwikkelde 15 (18%) RA. Bij deze patiënten was de PPV van MRI 36% en de NPV 98%.

De uitkomst DMARD-initiatie onthulde soortgelijke bevindingen.

De bevindingen van deze studie suggereren dat MRI kan bijdragen aan de vroege identificatie van UA-patiënten die RA ontwikkelen. Hoewel een abnormale MRI geen super hoog risico op de ontwikkeling van RA geeft, was bij afwezigheid van inflammatie op MRI ontwikkeling van RA hoogst onwaarschijnlijk.

Omdat MRI een zeer gevoelige beeldvormende modaliteit is, zou MRI ook een rol kunnen spelen bij de beoordeling van de ziekteactiviteit bij RA-patiënten.

Er is geen gouden standaard om ziekteactiviteit te meten. Eerder werden radiografische toename van erosieve schade en klinische besluitvorming gebruikt als surrogaatmaten om klinische samengestelde scores te ontwikkelen voor de bepaling van ziekteactiviteit en hierop de therapie aan te passen. In Hoofdstuk 6 gebruikten we de gegevens van patiënten die bij inclusie in de EAC al RA hadden om nieuwe ziekteactiviteitscores te repliceren die waren ontwikkeld door correlatie met MRI-bevindingen.

De nieuwe ziekteactiviteitscores van Baker et al. werden ontwikkeld met behulp van onderzoekspopulaties uit 2 verschillende klinische onderzoeken. In de eerste populatie (GO-BEFORE studie) werden MRI-gedeteteerde synovitis en BME gebruikt om gemodificeerde ziekteactiviteit scores (M-DAS) te ontwikkelen. Dit werd gedaan door de regressiecoëfficiënten van de gecorrigeerde voorspellers van MRI-synovitis te gebruiken. Deze voorspellers werden geselecteerd uit andere veel gebruikte componenten van andere ziekteactiviteitscores (de DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI en CDAI). De tweede populatie (GO-FORWARD studie) werd gebruikt om de M-DAS te valideren en om te beoordelen of de M-DAS de predictie van toename van erosieve schade verbeterde. De M-DAS correleerden sterker met MRI-gedeteteerde synovitis dan de andere veel gebruikte ziekteactiviteitscores (DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI en CDAI). Verder waren de M-DAS ook sterker geassocieerd met toename van erosieve schade in het eerste jaar. Echter, replicatie in de RA patiënten van de EAC toonde geen sterkere associatie van de verschillende M-DAS ten opzichte van de standaardscores (DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI en CDAI) met MRI-gedeteteerde synovitis, MRI-gedeteteerde BME of radiografische progressie. Verder correleerden zowel de standaard als de gemodificeerde ziekteactiviteitscores slechts matig tot zwak met MRI-bevindingen en voorspelde ze radiografische progressie slecht, vergelijkbaar met de

bevindingen in de studie van Baker et al. Deze bevindingen zijn illustratief voor de moeilijkheid om de ziekteactiviteit te bepalen en verschillende ziektemetingen met elkaar te vergelijken. Een andere replicatie van deze studie in het Franse vroege artritiscohort ESPOIR vond ook geen verschil tussen M-DAS en DAS. Niettemin zou ook het gebruik van verschillende studiepopulaties hier een rol kunnen spelen. Verder onderzoek is nodig om te achterhalen of MRI kan worden gebruikt om de beoordeling van ziekteactiviteit te verbeteren (en eventuele therapeutische keuzes op te baseren).

In 193 gezonde, symptoomvrije controles hadden we eerder aangetoond dat de MRI-gedetecteerde ontsteking toeneemt met de leeftijd. In Hoofdstuk 7 bestudeerden we het effect van leeftijd op MRI-gedetecteerde ontsteking bij alle 589 vroege artritispatiënten en in een subgroep van 229 die bij presentatie voldeden aan de 2010 ACR/EULAR-classificatiecriteria. Vervolgens hebben we onderzocht of het effect van leeftijd op MRI inflammatie bij artritis patiënten anders was dan dat bij gezonde controles. Tenslotte hebben we de meest aangedane anatomische locaties vergeleken bij RA patiënten in verschillende leeftijdscategorieën.

Zowel bij alle patiënten met vroege artritis als bij alleen patiënten met RA was de totale MRI-ontstekingsscore hoger bij patiënten die zich op hogere leeftijd presenteerden. Het effect van leeftijd bij presentatie op de totale ontstekingsscore bij alle patiënten met vroege artritis en bij RA-patiënten was vergelijkbaar met het effect van leeftijd gevonden bij symptoomvrije controles (3% toename per jaar). Hoewel het leeftijdseffect vergelijkbaar was, was de totale MRI-ontstekingsscore bij alle vroege artritispatiënten en RA-patiënten hoger (respectievelijk 2,6 en 3,7 keer hoger). Een vergelijking van de anatomische lokalisaties van inflammatie bij RA-patiënten die zich presenteerde in verschillende leeftijdscategorieën (<40 jaar, 40-60 jaar en > 60 jaar) toonde dat op hogere leeftijd meer verschillende locaties waren aangedaan. De locaties die het vaakst ontstoken waren, waren echter vergelijkbaar op jongere en oudere leeftijd (bijvoorbeeld synovitis op MCP 2 of BME in de eerste rij carpalia).

De bevindingen van deze studie suggereren dat er een algemeen effect van leeftijd op MRI-ontsteking is dat niet specifiek voor ziekte is, d.w.z. het effect bij patiënten met artritis is vergelijkbaar met dat bij symptoomvrije controles. Verder waren de meest betrokken anatomische locaties vergelijkbaar bij RA-patiënten die zich presenteren op verschillende leeftijden. Interessant is dat deze locaties ook het vaakst zijn aangetast bij symptoomvrije controles. Deze studie onderstreepte het belang van het meenemen van de leeftijd bij de interpretatie van MRI bevindingen.

De EAC is gestart in 1993. Bij de start van de EAC, maar ook in de jaren na de start, werd het belang van vroege behandeling van vroege artritispatiënten extra onder de aandacht gebracht door campagnes en richtlijnen in de eerste lijn (zoals huisartsen). In Hoofdstuk 8 hebben we onderzocht of RA-patiënten inderdaad met een kortere symptoomduur werden geïdentificeerd in de loop van het bestaan van de EAC en of dit gepaard ging met minder ernstige RA bij de eerste presentatie op de polikliniek. We zagen dat patiënten eerder werden geïdentificeerd en dat dit gepaard ging met minder ernstige ontsteking (minder aangetaste gewrichten en lagere waarden van acute fase eiwitten in het bloed). De ernst van de door de patiënt gemelde uitkomstmaten ("patient reported outcome measures", PROMS:

vermoeidheid, pijn, ochtendstijfheid en ziekteactiviteit) namen in dezelfde periode echter geleidelijk toe. Deze bevindingen lijken paradoxaal: waarom neemt de ernst van PROMs toe, terwijl patiënten zich met minder ontsteking presenteren? Blijkbaar zijn deze PROMs multidimensionaal: er zijn niet alleen inflammatoire, maar ook psychosociale factoren bij betrokken. Dit wordt ook door andere onderzoeken aangetoond: er is bijvoorbeeld aangetoond dat vermoeidheid slechts beperkt verklaard wordt door inflammatoire variabelen, maar sterk gecorreleerd is met variabelen zoals pijn. Vermoedelijk weerspiegelt de toename van de ernst van PROMs een algemene toename van de maatschappelijke sociale druk, waarbij kleinere gezondheidsproblemen ervaren kunnen worden als meer invaliderend. Ook kunnen hogere gezondheidsverwachtingen leiden tot een verschuiving van het referentiekader van patiënten bij het rapporteren van PROM's. De bevindingen in deze studie brengen mogelijke moeilijkheden aan het licht bij het vergelijken van (verschillen in) PROMs tussen verschillende studiepopulaties; niet alleen bij het vergelijken van populaties uit verschillende landen, maar ook bij het vergelijken van populaties uit dezelfde landen maar uit verschillende tijdsperiodes.

## Conclusies

In de afgelopen decennia is de reumatologie drastisch veranderd. Met 1) het groeiende besef van het belang van vroege behandeling van RA patiënten en dus ook het belang van de vroege identificatie van RA patiënten en 2) nieuwe behandelopties die gewrichtsdestructie bij de meeste patiënten kan voorkomen en welke lage ziekte activiteit en zelfs remissie realistische behandeldoelen maken, zijn er instrumenten nodig die inflammatoire en structurele veranderingen veroorzaakt door RA adequaat kunnen beoordelen. De studies in dit proefschrift hebben de MRI-bevindingen in de belangrijke onderzoekspopulatie van patiënten met vroege artritis onderzocht en hebben aangetoond dat MRI waardevolle informatie verschaft

Toch moet de toegevoegde waarde van MRI ten opzichte van andere instrumenten verder worden onderzocht. Toekomstige studies zullen moeten aantonen of de informatie toegevoegd door MRI nuttig is in de klinische praktijk. Er zal moeten worden aangetoond of MRI bevindingen relevant zijn naast (of in plaats van) andere bevindingen. Het is nu nog niet duidelijk hoe MRI-bevindingen de klinische besluitvorming zouden moeten beïnvloeden en of dit zou leiden tot een betere ziekte-uitkomst voor patiënten. MRI detecteert (de mate van) ontsteking bijvoorbeeld gevoeliger dan lichamelijk onderzoek; toch is het nog niet duidelijk hoe deze aanvullende informatie de behandeling zou moeten beïnvloeden. Meer agressieve behandeling kan leiden tot een beter ziekte beloop, maar ook tot overbehandeling zonder een beter beloop. In klinische onderzoeken kan MRI helpen om kleinere verschillen tussen behandelingsarmen te detecteren, maar er moet rekening mee worden gehouden dat deze kleine verschillen mogelijk niet klinisch relevant zijn.

