



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The course of clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis : clinical features, imaging and genetics**

Steenbergen, H.W. van

### **Citation**

Steenbergen, H. W. van. (2016, November 8). *The course of clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis : clinical features, imaging and genetics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44019>

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/1887/44019>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44019> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Steenbergen, H.W. van

**Title:** The course of clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis : clinical features, imaging and genetics

**Issue Date:** 2016-11-08

**Nederlandse samenvatting**

**18**

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte van met name de kleine gewrichten van de handen en voeten. Het is een veelvoorkomende ziekte, wereldwijd bij 0.5-1% van de bevolking, en treft vooral vrouwen van middelbare leeftijd. De gewrichtsontstekingen (artritis) die kenmerkend zijn voor RA gaan gepaard met pijn, zwelling en stijfheid en kunnen, als de ziekte niet goed behandeld wordt, leiden tot destructie. RA is een systeemziekte wat inhoudt dat niet alleen de gewrichten, maar ook andere organen zoals de huid, ogen, hart en longen betrokken kunnen zijn bij de ziekte. Daarbij zijn systemische symptomen zoals vermoeidheid vaak aanwezig en is er bij RA een verhoogd risico op hart en vaatziekten.

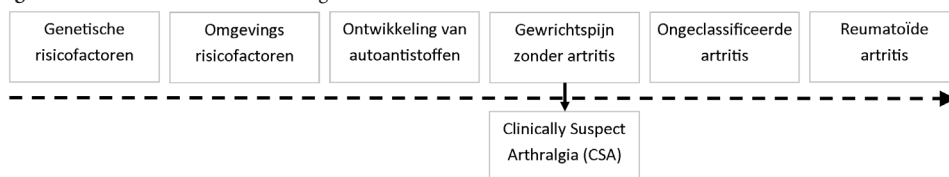
De oorzaken voor het ontstaan van RA zijn nog grotendeels onduidelijk, maar het wordt beschouwd als een auto-immuunziekte, omdat een groot deel van de patiënten autoantistoffen heeft. De autoantistoffen RF (reumafactor) en/of ACPA (anti-citrullinated peptide antibodies) komen bij ongeveer twee derde van de patiënten voor en vooral ACPA is kenmerkend voor RA. Waarom deze antistoffen aanwezig zijn en wat ze precies doen, is onbekend. Wel worden ACPA-positieve en ACPA-negatieve RA als twee subentiteiten van RA beschouwd met een verschillende genetische achtergrond en verschillend ziekteverloop, waarbij ACPA-positieve RA ernstiger is. Meer dan 100 genetische varianten zijn tot nu toe ontdekt die leiden tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van RA. Dit geeft het belang van erfelijke factoren aan voor het ontstaan van RA. De meeste genetische risicofactoren zijn ontdekt voor ACPA-positieve RA waarvan de belangrijkste een groep HLA-genen zijn (de zogenaamde shared epitope allelen). Ook omgevingsfactoren spelen waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van RA. Mensen die roken hebben een verhoogd risico op het krijgen van RA.

De behandeling van RA is de laatste twee decennia sterk verbeterd waardoor ernstige gewrichtsschade minder vaak voorkomt en het steeds vaker mogelijk wordt om remissie te bereiken en te behouden. Hieraan hebben zowel de ontwikkeling van nieuwe effectieve medicatie (disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) en biologicals) als de verschuiving van een afwachtend beleid naar een beleid van direct ingrijpen als de ziekte zich presenteert bijgedragen. De bevinding dat het vroeg starten van de behandeling gunstig is voor het ziekteverloop heeft ertoe geleid dat de nadruk tegenwoordig ligt op het zo vroeg mogelijk herkennen van RA.

## DE FASE MET CLINICALLY SUSPECT ARTHRALGIA

Onderzoek heeft uitgewezen dat de ontwikkeling van RA een proces van jaren kan zijn. Zo kunnen de autoantistoffen al lang voordat de ziekte zich manifesteert aanwezig zijn. Ook kan aan het ontstaan van een klinisch detecteerbare artritis (een gezwollen gewricht bij lichamelijk onderzoek) een periode voorafgaan waarin gewrichtsklachten aanwezig zijn, maar er nog geen artritis is (het gewricht is niet gezwollen) (Figuur). Het onderzoeken van deze vroegste fasen, voordat er artritis is, kan leiden tot een beter begrip van het ontstaan van RA en biedt een mogelijkheid om patiënten met RA nog vroeger te herkennen dan we nu doen. Het eerste deel van dit proefschrift richtte zich op de fase met gewrichtspijn zonder artritis.

**Figuur.** De fasen van RA-ontwikkeling



Hoewel het duidelijk is dat een periode met gewrichtspijn zonder artritis voorafgaat aan het ontstaan van een klinische artritis is het onbekend welk type klachten kenmerkend zijn voor deze zeer vroege fase. In dit proefschrift onderzochten wij deze fase door patiënten met Clinically Suspect Arthralgia (CSA), klinisch verdachte gewrichtspijn (arthralgie), te onderzoeken (Figuur). Dit is pijn van de kleine gewrichten die de reumatoloog vanwege het karakter van de symptomen verdacht vindt om zich ooit tot RA te ontwikkelen. Het besluit of een patiënt CSA heeft, is dus vooral gebaseerd op de klinische expertise, of het 'onderbuikgevoel' van de reumatoloog dat de symptomen een uiting van beginnende RA kunnen zijn. Sinds 2012 worden deze patiënten in een cohortonderzoek in het LUMC onderzocht en worden ze in de tijd gevolgd op het ontwikkelen van een klinische artritis/RA. Van de patiënten met CSA wordt een MRI gemaakt van de meest pijnlijke hand en voet om uit te zoeken of er ontsteking zichtbaar is op de MRI die (nog) niet met het lichamelijk onderzoek gedetecteerd kan worden; dit noemen we subklinische MRI-ontsteking. MRI is een zeer sensitieve methode om ontsteking van het gewrichtskapsel, bot en pezen weer te geven. Met behulp van een score worden de MRI's beoordeeld op de aanwezigheid van ontsteking. De studies die zijn beschreven in dit proefschrift zijn voor een groot deel uitgevoerd in het Leidse CSA-cohort.

In de eerste hoofdstukken van dit proefschrift werd het CSA-cohort geïntroduceerd en werden de baselinebevindingen van patiënten met CSA beschreven. De belangrijkste redenen die de reumatologen aangaven waarom ze de gewrichtspijn klinisch verdacht vonden om ooit RA te worden, was gewrichtspijn die in de ochtend het ergst was en minder werd gedurende de dag, de aanwezigheid van ochtendstijfheid van minimaal één uur en het voorkomen van RA in de familie van de patiënt. Subklinische MRI-ontsteking was aanwezig bij 44% van de patiënten met CSA. Patiënten met en zonder MRI-ontsteking hadden vergelijkbare symptomen en karakteristieken en deze patiënten waren dus niet goed op basis van hun symptomen en karakteristieken van elkaar te onderscheiden. MRI gaf dus aanvullende informatie over een patiënt met CSA.

Omdat MRI zeer sensitief is, was het belangrijk om te weten welke MRI-score als abnormaal beschouwd kon worden. Daarom hebben we een studie uitgevoerd waarin MRI's van de hand en voet van 193 personen zonder gewrichtsklachten zijn gemaakt. Dit liet zien dat MRI-ontsteking vaak voorkwam bij symptoomvrije personen en dus niet alleen bij patiënten met RA/CSA; 72% van de personen zonder klachten had een MRI-score van minimaal 1

voor ontsteking. MRI-ontsteking kwam vooral voor bij oudere personen en in bepaalde gewrichten (zoals MCP2 en MCP3 (wijs- en middelvinger) en MTP1 (grote teen)). Met behulp van deze data hebben we referentiewaarden opgesteld voor een 'normale' MRI. Deze referentiewaarden waren gespecificeerd voor leeftijd en type en locatie van de ontsteking. In vervolgonderzoek bij CSA-patiënten hebben we deze referentiewaarden gebruikt om een 'positieve' MRI voor ontsteking te definiëren. Hierdoor voorkwamen we dat de MRI's van CSA-patiënten onterecht als positief werden beschouwd.

De eerste longitudinale studie van patiënten met CSA toonde aan dat 17% van de patiënten in het eerste jaar een klinische artritis had ontwikkeld. Deze overgang van CSA naar artritis gebeurde vooral in de eerste paar maanden. Het gevoel van de reumatoloog dat een patiënt een verhoogd risico had om RA te krijgen, was dus voor een deel van de patiënten terecht. Patiënten die een positieve MRI hadden, hadden een extra verhoogd risico om artritis te krijgen; 31% van hen ontwikkelde artritis in het eerste jaar. Ook patiënten die ACPA-positief waren, hadden een verhoogd risico op artritis en zowel binnen de ACPA-positieve als de ACPA-negatieve CSA-patiënten voorspelde de aanwezigheid van een positieve MRI het ontstaan van artritis. Dit gaf aan dat MRI een toegevoegde waarde had in het identificeren van degenen die artritis gingen krijgen. Hiernaast had MRI ook een rol in het identificeren van de CSA-patiënten die juist een kleine kans hadden om artritis te ontwikkelen. De kans om artritis te ontwikkelen was namelijk slechts 6% als de MRI negatief was voor ontsteking. Deze studie toonde dus aan dat MRI waardevol was om binnen de totale groep CSA-patiënten onderscheid te maken tussen patiënten met een hogere kans en met een lage kans op toekomstige RA.

De laatste hoofdstukken van het eerste deel gingen over de definitie van CSA. Het besluit of een patiënt CSA had, was gebaseerd op de klinische expertise van de reumatoloog. De klinische expertise wordt vaak gebruikt in de geneeskunde, bijvoorbeeld door huisartsen die het klinische beeld 'pluis' of 'niet pluis' vinden. Ook voor het besluit of er CSA was, bleek de klinische expertise een nuttig middel. Patiënten met gewrichtspijn die door de reumatoloog werden beschouwd als CSA hadden ongeveer 55 keer meer kans om RA te krijgen dan gewrichtspijn patiënten zonder CSA.

Behalve dat gewrichtspijn klinisch verdacht moest zijn om RA te worden, hadden we geen verdere criteria gedefinieerd waaraan CSA moest voldoen. Echter, als we interventiestudies in de CSA-fase zouden willen uitvoeren om te onderzoeken of het starten van behandeling in de CSA-fase gunstig is, is het belangrijk dat een homogene patiëntengroep met CSA geselecteerd kan worden. Hiervoor waren duidelijke criteria nodig. Daarom hebben we met een groep van 18 reumatologen uit heel Europa een definitie voor CSA ontwikkeld. Deze definitie, bestaande uit 7 klinische parameters, representeert de gedeelde opvattingen van wat de reumatologen beschouwden als gewrichtspijn die verdacht was om RA te worden, dus CSA. Of deze definitie daadwerkelijk voorspellend is voor het ontwikkelen van RA moet

nog onderzocht worden.

## HET VERLOOP VAN REUMATOIDE ARTRITIS - GENETISCHE RISICOFACTOREN

In het tweede en derde deel van dit proefschrift werden patiënten met RA onderzocht. In tegenstelling tot de patiënten met CSA in het eerste deel van dit proefschrift, hadden deze patiënten dus al de diagnose RA.

Het ziekteverloop van RA kan veel verschillen tussen patiënten. Sommige patiënten hebben een invaliderend en persisterend verloop met veel gewrichtsschade terwijl bij anderen de ziekte milder verloopt. Waarom de ene patiënt een ernstiger ziekteverloop heeft dan de andere patiënt is onbekend; we kunnen dit ook niet goed voorspellen. Dus om beter inzicht te krijgen in mechanismen die verantwoordelijk zijn voor ziekteprogressie en om behandeling te individualiseren is het belangrijk om risicofactoren te identificeren voor een ernstig ziekteverloop. Het tweede deel van dit proefschrift richtte zich op genetische risicofactoren voor een ernstig verloop van RA.

De onderzoeken in dit deel van het proefschrift zijn grotendeels uitgevoerd in het Leidse Early Arthritis Clinic (EAC) cohort. De EAC is een cohortonderzoek dat in 1993 is gestart en waarin sindsdien alle patiënten die zich op de polikliniek reumatologie van het LUMC presenteren met een nieuwe artritis geïnccludeerd worden. Echter, aangezien binnen de wetenschap, en speciaal binnen het veld van de genetica, replicatie van bevindingen essentieel is, bevatten veel studies in dit proefschrift resultaten van meerdere cohorten met RA-patiënten, afkomstig uit Frankrijk, Zweden, Spanje en de Verenigde Staten.

De ernst van RA kan met verschillende maten gemeten worden. De belangrijkste langetermijntuitkomst is de ernst van schade aan de hand- en voetgewrichten die bepaald kan worden op radiologische foto's. Deze uitkomstmaat heeft enkele voordelen: (1) gewrichtsschade geeft de ziektegeschiedenis weer, aangezien er wordt aangenomen dat schade zich niet of nauwelijks herstelt, (2) gewrichtsschade is sterk geassocieerd met andere uitkomstmaten zoals functionaliteit en (3) er zijn net als voor MRI gevalideerde scoringsmethoden beschikbaar om gewrichtsschade te scoren. De meest gebruikte scoringsmethode is de Sharp-van der Heijde score waarbij erosies en gewrichtsspleetvernauwing in de handen en voeten worden beoordeeld.

Er zijn al verscheidene risicofactoren bekend voor de ernst van gewrichtsschade. De belangrijkste is de aanwezigheid van autoantistoffen. Onderzoek heeft aangetoond dat erfelijkheid ook een belangrijke rol speelt in het ontstaan van schade: 45-58% in de variantie van ernst in schade is erfelijk. Hoewel er al meerdere genetische risicofactoren voor schade geïdentificeerd en gerepliceerd zijn, is een groot deel van het genetische effect nog onverklaard.

Er zijn verscheidene voorspelmodellen voor de ernst van gewrichtsschade ontwikkeld. Deze modellen, gebaseerd op kenmerken zoals aantal gezwollen gewrichten, antistoffen

en ontstekingswaarden, voorspelden echter de ernst van de schade in slechts 50% van de patiënten correct. Ze worden daarom niet in de klinische praktijk gebruikt. Wij onderzochten of de voorspelling beter zou worden als ook rekening gehouden werd met genetische risicofactoren voor gewrichtsschade. Ons model met alleen klinische factoren classificeerde 56% van de patiënten correct en een model met ook genetische factoren 62%. Hoewel dit een verbetering in voorspellend vermogen was, werd nog steeds bij 38% van de patiënten de ernst van de gewrichtsschade incorrect voorspeld. Daarom beoordeelden wij het model dat rekening hield met genetische factoren nog steeds als onvoldoende.

Dit proefschrift beschreef enkele kandidaat-gen studies naar genetische risicofactoren voor de ernst van het verloop van RA. Een kandidaat-gen studie betekent dat je hypothese gedreven een bepaald (deel van een) gen gaat onderzoeken. We identificeerden twee genetische risicofactoren voor gewrichtsschade in ACPA-negatieve RA-patiënten; dit ging om variaties in de genen *SPPI* en *C5-TRAF1*. Deze bevindingen zijn relevant, aangezien de meeste genetische risicofactoren voor schade geïdentificeerd zijn in ACPA-positieve of een gepoolde ACPA-positieve en ACPA-negatieve populatie. Bovendien waren beide variaties geassocieerd met expressie van RNA of eiwit. Dit versterkte het bewijs dat de geïdentificeerde varianten (of de regio waarin ze liggen) mogelijk relevant zijn voor processen die betrokken zijn bij ziekteprogressie. Verder onderzoek hiernaar is nodig.

De belangrijkste genetische risicofactoren voor gewrichtsschade zijn, net als voor RA ontwikkeling, de *HLA-DRB1* shared epitope (SE) allelen, die coderen voor dezelfde aminozuurvolgorde op positie 70-74 van het *HLA-DRB1* molecuul. Deze associatie wordt gemiddeld door ACPA wat inhoudt dat de SE-allelen leiden tot ACPA wat leidt tot de ontwikkeling van RA en ernstige schade als er RA is. Recent was aangetoond dat variaties in positie 11 van het *HLA-DRB1* gen sterker dan en onafhankelijk van de SE-allelen associeerden met de ontwikkeling van RA. Wij toonden aan dat positie 11 op *HLA-DRB1* ook associeerde met gewrichtsschade en dat dit tevens onafhankelijk was van de aanwezigheid van SE-allelen. De associatie was echter net als de associatie van SE niet onafhankelijk van ACPA.

Een andere belangrijke langetermijnuitskomst is het bereiken van DMARD-vrije remissie. Dit houdt in dat na het staken van medicatie er bij het lichamelijk onderzoek geen artritis meer is en is dus het tegenovergestelde van persisterende ziekte. RA werd altijd gezien als een chronische ziekte die niet te genezen was. Echter, het bereiken van DMARD-vrije remissie kan beschouwd worden als een sterke benadering van genezing en wij lieten zien dat deze uitkomst met de huidige behandelstrategieën steeds vaker behaald kon worden. Ook vanuit het perspectief van de patiënt was dit een na te streven uitkomst, omdat patiënten in remissie geen symptomen en functiebeperking meer ervoeren. Met het afnemen van ernstige gewrichtsschade zal het bereiken van DMARD-vrije ziekte waarschijnlijk een steeds belangrijkere uitkomst worden.

Om meer inzicht te krijgen in de vraag waarom de ene patiënt een persisterende



chronische ziekte heeft en de andere patiënt in remissie gaat, hebben we een kandidaat-gen studie gedaan naar DMARD-vrije remissie. Een variant in *IL2RA* bleek geassocieerd met deze uitkomst. Ook het level IL2R $\alpha$  wat meetbaar is in het bloed was geassocieerd met remissie. Tot nu toe is *IL2RA* naast *HLA-DRB1* de enige genetische risicofactor voor het ontwikkelen van RA, de ernst van gewrichtsschade en het bereiken van remissie. Gezien de potentiële relevantie van *IL2RA* voor RA, zou het interessant zijn om te onderzoeken of medicatie die aangrijpt in het IL2 mechanisme en effectief is gebleken in andere auto-immuunziekten effectief is voor de behandeling van RA.

## CONCLUSIES

Vroege herkenning van patiënten met RA is belangrijk. De studies over de fase met Clinically Suspect Arthralgia (CSA) die beschreven zijn in dit proefschrift dragen bij aan inzicht in de vroegste fasen van RA-ontwikkeling. Patiënten met klinisch verdachte gewrichtspijn (CSA) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van artritis. Subklinische MRI-ontsteking gaat een aantal maanden aan de ontwikkeling van artritis vooraf. Verder onderzoek zal meer inzicht geven in de processen die een rol spelen bij progressie van CSA naar RA, de toepasbaarheid van MRI in de klinische praktijk en de effectiviteit van behandeling in de CSA-fase.

Het ziekteverloop van patiënten met RA kan erg verschillen en we weten niet goed welke factoren hieraan bijdragen. In het tweede deel van dit proefschrift identificeerden we drie genetische risicofactoren voor gewrichtsschade en één voor persisterende ziekte. Aangezien gewrichtsschade tegenwoordig minder vaak voorkomt door de huidige behandelstrategieën en het bereiken van DMARD-vrije remissie een haalbare uitkomst is geworden, zal deze uitkomst steeds belangrijker worden in RA.

