

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29578> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Krabben, Annemarie

Title: Predictive factors for the development and disease course of rheumatoid arthritis

Issue Date: 2014-10-30

Nederlandse samenvatting

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuun ziekte die wordt gekenmerkt door symmetrische polyartritis van vooral de kleine hand- en voet gewrichten. RA komt in 0,5-1% van de bevolking voor en kan grote consequenties voor het fysieke functioneren van de patiënt en zijn/haar dagelijkse leven hebben. Daarnaast kunnen de sociaal-economische consequenties voor de samenleving van significant belang zijn. De afgelopen jaren is de behandeling van RA drastisch verbeterd en is er veel nieuwe en effectieve medicatie beschikbaar gekomen. Verder hebben we uit eerdere studies geleerd dat vroege herkenning en behandeling resulteert in een betere uitkomst, dat tegenwoordig al wordt toegepast in de klinische praktijk. Deze behandelingen zijn echter niet zonder bijwerkingen en bepaald niet goedkoop. Daarom zijn er belangrijke vragen die beantwoord moeten worden, zoals: Hoe kunnen we patiënten/personen die RA gaan ontwikkelen onderscheiden van de patiënten/personen die geen RA ontwikkelen? Wat zijn voorspellende factoren voor het ontwikkelen van RA? Wat is de prognose van een patiënt met RA? Wat zijn voorspellende factoren voor het verloop van de ziekte?

DEEL I: ONGECLASSIFICEERDE ARTRITIS EN HET RISICO VOOR HET ONTWIKKELEN VAN RHEUMATOÏDE ARTRITIS

In 2010 is er nieuwe set van classificatie criteria voor RA tot stand gekomen, om RA patiënten in een eerder stadium van de ziekte te kunnen classificeren. Daarna kwamen er verschillende studies die zich richtten op het onderzoeken van de kenmerken en uitkomsten van deze nieuwe groep RA patiënten. De gemeenschappelijke conclusie was dat de 2010-criteria patiënten in een eerder stadium van de ziekte als RA kan classificeren, maar met als gevolg een grotere groep over-geclassificeerde patiënten met 'self limiting disease'. Als gevolg van de veranderingen in de nieuwe groep RA patiënten, verandert de groep ongeclassificeerde artritis (UA) patiënten ook.

In **hoofdstuk 2** hebben we de kenmerken en uitkomsten van UA volgens de 2010-criteria bekeken in de Leiden EAC. We vonden dat 2010-UA patiënten mildere baseline kenmerken hadden dan 1987-UA patiënten. Om de uitkomsten van de UA patiënten te evalueren, gebruikten we verschillende uitkomstmaten. Dit deden we omdat er geen ultieme uitkomst definitie voor RA bestaat. We gebruikten drie verschillende uitkomsten die kunnen worden gezien als surrogaten voor RA: Zij die voldoen aan de 1987 criteria gedurende het eerste jaar, zij die een DMARD starten gedurende het eerste jaar en zij die een blijvende ziekte

hebben op de langere termijn (geen remissie). Gedurende de follow-up, voldeden 24% van de 2010-UA patiënten alsnog aan de 1987 RA criteria, vergeleken met 32% van de 1987-UA patiënten. De 2010-UA patiënten startten minder vaak een DMARD behandeling en bereikten vaker een blijvende DMARD vrije remissie. Maar het percentage UA patiënten dat RA ontwikkelt gedurende het eerste jaar zou waarschijnlijk hoger zijn als we naar het natuurlijk verloop van de ziekte zouden kijken, aangenomen dat de behandeling voorkomt dat zij RA ontwikkelen. Ook al is de meerderheid van deze patiënten geïncubeerd in de tijd dat een agressieve DMARD behandeling nog niet gebruikelijk was.

Vervolgens keken we of de classificatie volgens de 2010 criteria congruent was aan de risicoschatting door het 'Van der Helm voorspel model'. Beide methoden werden toegepast op 1987-UA patiënten. Het merendeel van de 1987-UA patiënten dat niet voldeed aan de 2010 criteria viel in de laagrisicogroep van het voorspel model. Terwijl maar 30% van de 2010 criteria positieve patiënten in de laagrisicogroep. Deze groep patiënten bereikte vaker DMARD vrije remissie dan de andere 2010 criteria positieve patiënten. Wel moet worden gezegd dat evaluatie van congruentie tussen beiden methoden formeel niet correct is, omdat de 2010 criteria set bedoeld is voor classificatie en het voorspel model bedoeld is voor individuele voorspelling. Toch zullen de 2010 criteria ook worden toegepast op individuele patiënten in de kliniek. In het algemeen kan worden geconcludeerd dat UA in het perspectief van de 2010 criteria, minder vaak voorkomt en milder is in voorkomen en in uitkomst, maar dat nog steeds 24% van de 2010-UA patiënten binnen 1 jaar aan de 1987 criteria voldoet. Dit betekent dat 2010-UA patiënten klinisch goed vervolgd moeten worden.

We waren nogal verrast over het feit dat een zo hoog percentage 2010-UA patiënten nog RA ontwikkelt gedurende het eerste jaar. Daarom hebben wij in **hoofdstuk 3** ook in andere cohorten gekeken naar het percentage 2010-UA patiënten dat RA ontwikkelt gedurende follow-up. We keken naar 2010-UA patiënten uit vroege artritis cohorten van Leiden, Birmingham (UK) en Amsterdam. Daaruit bleek dat respectievelijk 24%, 26% en 12% van de 2010-UA patiënten aan de 1987 criteria voldeed na 1 jaar. Een deel van deze patiënten voldeed echter al aan deze 1987 criteria op baseline. Van de patiënten die zowel 1987- en 2010-UA waren, voldeed na 1 jaar nog respectievelijk 15%, 21% en 9%, aan de 1987 criteria. Omdat deze vroege RA patiënten worden gemist op baseline, probeerden wij voorspellende factoren voor RA ontwikkeling te vinden. In deze context evalueerden wij de voorspellende accuraatheid van anti-cyclisch gecitrullineerde proteïnen (ACPA) en 'het Van der Helm voorspel model' in 2010-UA patiënten. Van de 1987-en 2010-UA patiënten die 1987 RA ontwikkelden gedurende het eerste jaar, was 0-6% ACPA positief en 0-1% had een hoge score volgens het voorspel model. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het grootste deel van de UA patiënten die een slechte uitkomst hebben, niet worden herkend door deze voorspellende factoren. Daarom hebben ACPA en het voorspel model geen toegevoegde waarde in het identificeren van deze patiënten. Omdat een dusdanig

hoog percentage 2010-UA patiënten RA ontwikkelt en deze voorspellende factoren geen toegevoegde waarde hebben bij deze patiënten, concluderen wij dat er andere voorspellende factoren voor RA ontwikkeld moeten worden.

DEEL II: GENETISCHE EN SEROLOGISCHE FACTOREN VOOR HET VOORSPELLEN VAN TOENAME VAN RADIOLOGISCHE GEWRICHTSSCHADE IN RHEUMATOÏDE ARTRITIS

Als er bij een patiënt RA wordt gediagnosticeerd is het ziekte verloop nog onbekend, want RA kent een grote variatie in ziekte verloop. Sommige patiënten hebben een zeer progressief ziekteverloop, naar een erosieve en immobiliserende ziekte, terwijl anderen remissie bereiken. Een objectieve en vaak gebruikte methode om de ziekte toename in RA te meten is doormiddel van de toename van radiologische gewrichtsschade. De meest accurate methode om dit te meten is met röntgenfoto's van zowel handen als voeten die op meerdere tijdstippen zijn gemaakt en gescoord volgens een gevalideerde en kwantitatieve scoring methode.

Allereerst worden in **hoofdstuk 4** biomarkers voor toename van radiologische gewrichtsschade besproken in een review. Hierin bespreken we gepubliceerde (en deels ongepubliceerde) data van genetische, serologische en beeldvormende biomarkers voor de ernst van gewrichtsschade in RA. In de genetica zorgt de combinatie van lage prevalentie van variaties en een klein effect ervoor dat grote datasets nodig zijn. Helaas zijn grote datasets met longitudinale radiologische gewrichtsschade data op lange termijn zeldzaam. Verder is een interessante vraag: wanneer is een genetische associatie waar. Het eerste mogelijke bewijs is de p-waarde, die alleen niet voldoende aantoont dat een variant waar is. Betrouwbaarder is replicatie. Als een variant statistische significant geassocieerd is in meerdere onafhankelijke cohorten, is de kans dat de bevinding op toeval berust drastisch verkleind. Nog overtuigender is data die de bevinding op een ander niveau ondersteunt, zoals op mRNA of eiwit niveau. In de meest ideale situatie wordt ook het 'pathway' of het mechanisme begrepen via welke de genetische risicofactor de ziekte beïnvloedt. In dit review worden genetische varianten in 28 genen geëvalueerd; varianten in 10 genen (*CD40*, *IL2RA*, *IL4R*, *IL15*, *OPG*, *DKK1*, *SOST*, *GRZB*, *MMP9*, *SPAG16*) werden gerepliceerd in onafhankelijke data sets en voor vijf varianten (*IL2RA*, *DKK1*, *GRZB*, *MMP9*, *SPAG16*) werd ook bewijs gevonden voor een associatie op functioneel niveau. We evalueerden zeven serologische varianten, zoals; auto-antilichamen (RF, ACPA, anti-CarP), markers gerelateerd aan inflammatie (BSE, CRP) en proteasen of componenten van de extracellulaire matrix van bot en kraakbeen (MMP3, CTX-I, CTX-II, COMP, TIMP1, PYD, RANKL/OPG, CXCL13). Tenslotte hebben we ook gekeken naar markers die zichtbaar gemaakt kunnen worden door echo of MRI, zoals; erosies, beenmerg oedeem, synovitis en tenosynovitis.

Meerdere studies hebben laten zien dat beenmerg oedeem en synovitis zichtbaar op MRI sterke voorspellers zijn voor toename van radiologische gewrichtsschade en anderen laten zien dat inflammatie op echo hier ook voor voorspelt. Tijdens het evalueren van al deze biomarkers zagen wij dat serologische en beeldvormende markers grotere effecten hadden dan genetische markers. Dit kan komen doordat serologische en beeldvormende biomarkers dicht bij het fenotype staan. Tot op heden wordt het merendeel van deze bekende risicofactoren niet toegevoegd aan risicomodellen. Toekomstige studies zullen moeten aantonen of het toevoegen en combineren van deze verschillende biomarkers de voorspellende accuraatheid van risicomodellen die de toename van radiologische gewrichtsschade in RA voorspellen, zal verbeteren. Maar voordat een voorspellende marker kan worden toegevoegd, moet de marker ook kosteneffectief zijn; de marker moet klinisch relevante voorspelling toevoegen, maar ook niet te duur zijn, te veel tijd in beslag nemen of te invasief zijn.

In de volgende vier hoofdstukken worden vier genetische en één serologische biomarker voor toename van radiologische gewrichtsschade geëvalueerd. In **hoofdstuk 5-7** onderzochten we vier kandidaat genen op hun associatie met radiologische gewrichtsschade. Alle vier de genen werden onderzocht volgens een kandidaat gen studiebenadering. Dit houdt in dat alle genen zijn geselecteerd op basis van de individuele hoge vooral kans op het hebben van een associatie met radiologisch gewrichtsschade. Volgens de literatuur hebben deze genen een verhoogde kans op een associatie met radiologische gewrichtsschade. Het doel van deze studies was niet het vinden van elke mogelijke associatie, maar het vinden van ware associaties van genetische varianten. Aan de ene kant resulteerde dit in een kleine kans op het vinden van fout-positieve associaties, maar aan de andere kant een grote kans op het vinden van fout-negatieve associaties. Hoewel dit laatste ook niet het doel van de studies was. Voor elk gen zijn die SNPs gekozen die het hele gen taggen. Verder gebruikten we in alle studies dezelfde strategie. Allereerst testten we alle SNPs in een eerste (identificatie) cohort. Zoals al eerder genoemd (in hoofdstuk 4); een significante genetische associatie in één cohort is niet voldoende om aan te tonen dat een genetische associatie ook een ware associatie is. Voor meer overtuigendere data heb je minimaal replicatie nodig en nog overtuigender is data dat de associatie op functioneel niveau onderschrijft. De volgende stap was daarom ook om de SNPs die significant geassocieerd waren met de toename van radiologische gewrichtsschade te testen in een ander (replicatie) cohort. Wanneer een SNP ook significant geassocieerd was met radiologische gewrichtsschade in het replicatie cohort, was de kans op een fout-positieve associatie verkleind. In de sommige gevallen hebben we de associatie nog kunnen bevestigen met functionele data.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de associatie van genetische varianten in *IL15* met de snelheid van toename in radiologische gewrichtsschade in RA. Verschillende studies laten zien dat IL-15 een rol speelt in het onderhouden van inflammatie en beïnvloeden van

osteoclastogenese. Bij patiënten met RA, zijn de IL-15 levels in het serum, het synovium en in het beenmerg verhoogd. Verder zijn IL-15 levels sterk gecorreleerd aan ziekte activiteit. Daarom onderzochten wij of genetische varianten in *IL-15* geassocieerd zijn met de ernst van gewrichtsschade in RA. Vijf SNPs waren significant geassocieerd met de snelheid van radiologische gewrichtsschade in de eerste fase (Leiden EAC) en werden dan ook 'gegenotypeerd' in drie andere cohorten (Groningen, Lund (Sw) en Sheffield (UK)). Onafhankelijke replicatie werd niet behaald, waarschijnlijk door het ontbreken van genoeg power in de replicatie cohorten. Maar een meta-analyse van alle vier de cohorten resulteerde in een significant resultaat voor alle vier de SNPs (rs7667746, rs7665842, rs4371699, rs6821171). Deze SNPs bleven significant na correctie voor 'multiple testing'. Dit suggereert dat deze vier genetische varianten in *IL15* geassocieerd zijn met toename van radiologische gewrichtsschade in RA. Verdere studies zouden nog moeten aantonen of de aanwezigheid van deze varianten ook daadwerkelijk leidt tot een verschil op functioneel niveau van IL15.

In **hoofdstuk 6** keken we naar de associatie tussen *IL4* en *IL4R* tagging SNPs en de snelheid van radiologische gewrichtsschade in RA. Eerdere studies lieten zien dat IL-4 een anti-inflammatoir en anti-osteoclastisch effect heeft. Het effect van IL-4 wordt voornamelijk gemedieerd door de IL-4 receptor alpha keten (IL4-Ralpha). Er zijn al verschillende genetische studies naar *IL4* en *IL4R* en gewrichtsschade gedaan, maar geen van de varianten die zijn gevonden zijn gerepliceerd. Daarom hebben wij een multi-cohort kandidaat studie gedaan. In de eerste fase (Leiden EAC) waren geen van de *IL4* SNPs en zeven van de *IL4R* SNPs significant geassocieerd met de snelheid van radiologische gewrichtsschade. Deze zeven significante SNPs werden geanalyseerd in vier (Groningen, Lund (Sw), Sheffield (UK), NARAC (US)) of zes (Groningen, Lund (Sw), Sheffield (UK), NARAC (US), Wichita (US), NDB (US)) andere cohorten (afhankelijk van de beschikbaarheid van de genotypes van de verschillende SNPs in de cohorten). In deze kandidaat gen studie waren meer cohorten beschikbaar in de tweede fase. Daarom konden we nu wel onafhankelijke replicatie bewerkstelligen, die bestond uit een meta-analyse van alleen de extra cohorten in de tweede fase. In de replicatie fase waren twee SNPs in het *IL4R* gen significant geassocieerd met de snelheid van radiologische gewrichtsschade. Eén van deze twee SNPs bleef ook significant na correctie voor 'multiple testing'. Deze SNP (rs1119132) was recessief geassocieerd met radiologische gewrichtsschade toename. Dit betekent dat het dragen van beiden minor allelen resulteert in meer ernstige gewrichtsschade toename en dat maar een klein deel van de RA patiënten deze homozygote recessieve variant zal dragen. Desondanks vonden we zowel onafhankelijke replicatie in sommige replicatie cohorten als in de meta-analyse van de zes replicatie cohorten. Concluderend, identificeerden en repliceerden we een genetische variant in *IL4R*, die geassocieerd is met radiologische gewrichtsschade in RA. Verdere studies naar IL-4R op functioneel niveau zijn nodig om deze bevinding te bevestigen en beter te begrijpen wat de rol is van deze variant in de pathogenese van RA.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we Granzyme B (*GZMB*) als kandidaat gen voor radiologische gewrichtsschade in RA. *GZMB* is een serine protease dat in lytische granules van 'natural killer'(NK) cellen en cytotoxische T lymfocyten zit en cel dood kan induceren. Eerdere studies suggereerden al een rol voor *GZMB* in RA gewrichtsdestructie, vanwege de toename van *GZMB*-positieve cellen in synovium en tussen chondrocyten op de plek van een pannus laesie. Daarom onderzochten wij of er genetische varianten in *GZMB* geassocieerd zijn met toename van radiologische gewrichtsschade. Twee SNPs waren significant geassocieerd met radiologische gewrichtsschade in de eerste fase (Leiden EAC). Deze twee SNPs waren sterk gecorreleerd en daarom werd alleen de sterkste SNP (rs8192916) getest in de tweede fase. Omdat de data in de tweede fase onvoldoende was voor onafhankelijke replicatie, werd deze SNP getest in een meta-analyse van alle vier de datasets (Leiden EAC, Groningen, Lund (Sw) en Sheffield (UK)). Dit resulteerde in een significante associatie met radiologische gewrichtsschade. Deze associatie bleef ook significant na correctie voor 'multiple testing'. De minor allel van deze SNP was geassocieerd met een hogere snelheid van gewrichtsschade. Ook de associatie tussen RNA expressie en de genomische regio van *GZMB* werd geanalyseerd. Dit resulteerde in een hogere expressie van *GZMB* RNA bij aanwezigheid van de minor allel van deze SNP. Geconcludeerd kan worden dat dit suggereert dat deze genetische variant in *GZMB* geassocieerd is met de toename van radiologische gewrichtsschade en RNA expressie in het bloed in RA.

In **hoofdstuk 8** evalueerden we de voorspellende waarde van serum pyridinoline (PYD) levels in gewrichtsdestructie. PYD is een belangrijke schakel in collageen van kraakbeen, bot en synovium. Eerdere studies lieten zien dat PYD levels verhoogd zijn in RA patiënten vergeleken met gezonde personen en dat PYD levels verhoogd zijn in geval van actieve of ernstige ziekte. De meeste eerdere studies zijn uitgevoerd met urine PYD levels. Grote longitudinale studies met serum PYD levels en radiologische gewrichtsschade in RA zijn er niet. Wij evalueerden de voorspellende waarde van serum PYD voor toekomstige gewrichtsschade, zowel op baseline voor lange termijn voorspelling als gedurende de ziekte voor korte termijn voorspelling. Evaluatie van de baseline PYD serum levels toonde aan dat de baseline levels significant geassocieerd zijn met de snelheid van radiologische gewrichtsschade over zeven jaar en ook onafhankelijk van bekende risico factoren voor gewrichtsschade, zoals; leeftijd, geslacht, behandeling, ACPA status, CRP level, BMI en roken. Ook waren de PYD levels gedurende follow-up significant geassocieerd met de snelheid van radiologische gewrichtsschade voor het eerst volgende jaar en ook onafhankelijk van bekende risico factoren. Ook al vonden we dat een hoog PYD serum level een onafhankelijke risico factor was, de accuraatheid (gemeten doormiddel van de AUC) van PYD level als voorspeller voor de snelheid van radiologische gewrichtsschade was matig. Daarom kan geconcludeerd worden dat een verhoogd PYD serum level, zowel op baseline als gedurende de ziekte, geassocieerd is met een hogere snelheid van radiologische gewrichtsschade gedurende het volgende jaar/de volgende jaren, maar de voorspellende

accuraatheid als een losse voorspeller is matig. Daarom kan het belangrijk zijn om serum PYD toe te voegen aan een voorspel model met meerdere voorspellers om radiologische gewrichtsschade in RA patiënten te voorspellen.

DEEL III: MAGNETIC RESONANCE IMAGING VAN PATIËNTEN MET ARTRALGIE EN VROEGE ARTRITIS

Magnetic Resonance Imaging (MRI) wordt steeds belangrijker in het onderzoek naar RA. De weergave van hoog anatomisch detail samen met de afbeelding van inflammatie maken MRI een interessante nieuwe modaliteit bij het onderzoek naar vroege detectie van RA. Naast de detectie van inflammatie in de gewrichten, is inflammatie in het bot zichtbaar en van potentiële meerwaarde ten opzichte van conventioneel onderzoek en echografie. In dit deel onderzochten we diverse MR parameters in de (deels klinisch onzichtbare) vroege ziekte fases van RA. Verder onderzochten we of MRI RA patiënten kan onderscheiden van andere patiënten met vroege artritis.

Van eerdere studies weten we dat ACPA, RF en acute fase eiwitten al jaren voor de eerste symptomen van RA tot uiting komen, aanwezig zijn. Dit suggereert dat er een pre-klinische fase in RA bestaat. Het was alleen nog onduidelijk of er ook lokale inflammatie in de gewrichten plaats vindt in deze pre-klinische fase. Een MRI studie van knie gewrichten van 13 ACPA positieve artralgie patiënten liet geen subklinische inflammatie zien. Maar hoogst waarschijnlijk begint RA niet in de knie gewrichten en dus laat dit de vraag open of er lokale inflammatie aanwezig is in de pre-klinische fase van ACPA positieve RA. In **hoofdstuk 9** onderzochten we de kleine gewrichten van 21 ACPA positieve artralgie patiënten op lokale subklinische inflammatie. De inflammatie gedetecteerd met MRI werd vergeleken tussen kleine gewrichten van controles (n=19)(zonder gewrichtsklachten), kleine gewrichten van ACPA positieve artralgie patiënten en kleine gewrichten van ACPA positieve RA patiënten (n=22). Deze studie liet meer inflammatie op MRI in de PIP/MCP en pols gewrichten zien in ACPA positieve artralgie patiënten in vergelijking tot controles zonder gewrichtsklachten en minder dan in de gewrichten van ACPA positieve RA patiënten. Deze data suggereren dat lokale subklinische inflammatie aanwezig is in ACPA positieve artralgie patiënten. Waarschijnlijk is er al een inflammatie proces gaande in de kleine gewrichten, voordat deze gewrichten klinisch ontstoken zijn en opgemerkt worden als gezwollen gewrichten bij lichamelijk onderzoek.

De volgende vraag was of inflammatie in de gewrichten van artritis patiënten, die gedetecteerd wordt met MRI, overeenkomt met inflammatie die gedetecteerd wordt bij lichamelijk onderzoek. In **hoofdstuk 10** onderzochten we de associatie en congruentie tussen inflammatie van de kleine gewrichten gemeten met MRI en door middel van lichamelijk onderzoek. We onderzochten 1.790 gewrichten van 179 patiënten van de Leiden

EAC. In deze gewrichten waren zowel synovitis als tenosynovitis op MRI onafhankelijk geassocieerd met klinische zwelling, in tegenstelling tot beenmerg oedeem (BME). In het merendeel (~90%) van de gezwollen MCP pols gewrichten was enige inflammatie te zien op MRI. In 27% van de niet gezwollen MCP gewrichten en 66% van de niet gezwollen polsen was enige inflammatie te zien. Daar tegenover staat dat van alle MCP, pols en MTP gewrichten met enige inflammatie op MRI, respectievelijk 64%, 61% en 77%, niet gezwollen waren. BME, zowel kleine als grotere laesies, kwam vaak voor in klinisch niet gezwollen gewrichten. Bovendien vonden we soortgelijke resultaten voor pijnlijke gewrichten. Geconcludeerd kan worden dat inflammatie op MRI niet alleen aanwezig is in klinisch gezwollen gewrichten, maar ook in niet gezwollen gewrichten. Van belang is dat BME ook voorkomt in klinische niet gezwollen gewrichten. Van eerdere studies weten we dat BME een onafhankelijke voorspeller is voor radiologische gewrichtsschade. Echter of alle met MRI gedetecteerde BME klinische relevant is voor het verloop van de ziekte, is onbekend.

In **hoofdstuk 11** onderzochten we de relevantie van deze MRI gedetecteerde subklinische inflammatie in relatie tot radiologische gewrichtsschade gedurende het eerste jaar. De belangrijkste redenen voor het kiezen van radiologische gewrichtsschade als een uitkomst, is omdat dit veel gebruikt wordt in RA, het een objectieve maat is en omdat de score op joint niveau apart kan worden bekeken. Fysieke functie en ziekte activiteit zijn natuurlijk ook interessante uitkomstmaten, maar niet te gebruiken op gewrichtsniveau. Deze uitkomstmaten kunnen wel een belangrijke rol spelen bij het vertalen naar de klinische praktijk in de toekomst. In deze studie probeerden we allereerst te repliceren wat anderen al vonden, om er zeker van te zijn dat deze data zich het zelfde gedragen en dat dus de vooraf bedachte aannames ook van toepassing zijn op deze data. Wij vonden inderdaad ook dat BME, synovitis en tenosynovitis geassocieerd zijn met radiologische gewrichtsschade, onafhankelijk van bekende risico factoren. Daarna onderzochten we de relevantie van de subklinische inflammatie. Ongeveer 26% van alle niet gezwollen gewrichten had subklinische inflammatie. Radiologische gewrichtsschade was aanwezig in 4% van alle niet gezwollen gewrichten met subklinische inflammatie, in vergelijking tot 1% van alle niet gezwollen gewrichten zonder subklinische inflammatie. Soortgelijke bevindingen vonden we voor de inflammatie parameters apart; BME 7% versus 1%, synovitis 5% versus 1% en tenosynovitis 4% versus 1%. Daarom kan worden geconcludeerd dat, ook al komt radiologische gewrichtsschade bijna niet voor, gewrichten met subklinische inflammatie wel een verhoogde kans op radiologische gewrichtsschade hebben binnen het eerste jaar. Dit laat de relevantie zien van MRI gedetecteerde subklinische inflammatie. Vooralsnog is het lastig te vertalen in de klinische praktijk, omdat deze analyses op gewrichtsniveau zijn gedaan. Een reumatoloog behandelt een patiënt en niet een gewricht en bovendien waren de gewrichten met subklinische inflammatie verdeeld over 91% van de patiënten. Daarom

kan deze studie vooralsnog vooral iets bijdragen aan het beter begrijpen van de connectie tussen inflammatie en structurele schade in de vroege ziekte.

De EULAR taskforce heeft recent gesuggereerd dat MRI kan helpen bij onzekerheid over de diagnose RA. Omdat deze aanbevelingen neigen naar het gebruik van MRI in de dagelijkse praktijk, zijn goede studies naar de waarde van MRI nodig. Tot nog toe is er geen grote studie gedaan, waarin wordt gekeken naar de accuraatheid van MRI voor differentiatie van vroege RA van andere vroege artritis patiënten. In **hoofdstuk 12** hebben we een grote cross-sectionele studie gedaan, om te bepalen of patiënten die klinisch geclassificeerd worden als RA andere MRI eigenschappen hebben dan patiënten met andere diagnoses. We vonden dat tussen alle patiënten met vroege artritis, RA patiënten een hogere score voor synovitis, tenosynovitis en BME hadden ten opzichte van de patiënten zonder RA. Ook al was de negatief voorspellende waarde van alle MRI inflammatie parameters voor RA goed ($>0,80$), de positief voorspellende waarde voor RA was laag ($<0,50$). Voor alle MRI parameters waren de AUCs $<0,70$. Ook hebben we gekeken naar ACPA positieve en negatieve UA en RA patiënten en vonden dat de ACPA positieve patiënten meer BME hadden dan de ACPA negatieve patiënten. Van eerdere studies weten we dat BME een sterke onafhankelijke voorspeller is voor toename van gewrichtsschade en dat komt overeen met het feit dat ACPA positieve RA een ernstiger ziektebeeld kent. Verder hebben we patiënten die voldeden aan de 2010 criteria voor RA vergeleken met patiënten die voldeden aan de 1987 criteria voor RA. Dit deden we door de patiënten in vier groepen in te delen; of ze voldeden aan beide criteria sets, of aan één of aan geen van beiden. We vonden dat patiënten die aan de 2010 criteria voldeden maar niet aan de 1987 criteria minder synovitis hadden. Dit suggereert dat patiënten die alleen aan de 2010 criteria voldoen een mildere ziekte hebben, wat overeenkomt met resultaten van eerdere studies. Geconcludeerd kan worden dat ook al hebben RA patiënten hogere inflammatie scores op MRI en ACPA positieve patiënten meer BME, de ernst van de MRI inflammatie kan niet accuraat RA patiënten differentiëren tussen andere vroege artritis patiënten. Een interessante vraag zou zijn of MRI een toegevoegde waarde kan hebben in een groep patiënten die UA hebben en RA gaan ontwikkelen. Hiervoor zijn grote longitudinale studies nodig die kunnen laten zien of MRI een toegevoegde waarde kan hebben in het classificeren van patiënten die klinisch ongeclassificeerd zijn.

DEEL IV: MRI SCAN PROTOCOL HERZIEN

In dit deel hebben we het MRI scan protocol herzien. De OMERACT MRI in RA werkgroep ontwikkelde en valideerde een semi-kwantitatieve scoringsmethode systeem (RAMRIS). In het protocol wordt aanbevolen om minimaal de volgende vijf sequenties te maken: in twee richtingen (coronaal en axiaal) T1-gewogen sequenties voor en na intraveneus

(Gadolinium-Chelaat) contrast en een T2-gewogen vet onderdrukte sequentie in één richting. Deze set van sequenties neemt veel tijd in beslag en is daarom zeer kostbaar en niet erg patiëntvriendelijk. Het verkorten van dit protocol zou kunnen leiden tot een betere kosten-effectiviteit verhouding en zou patiënt vriendelijker zijn.

Op MRI is BME zichtbaar door plaatselijke toename van watergehalte in het beenmerg, door gedeeltelijk of geheel vervangen van het beenmerg vet. Daarom is de signaalintensiteit van BME laag op T1-gewogen sequenties en hoog op T2 gewogen vet onderdrukte sequenties. BME licht ook op met intraveneus gadolinium op T1 gewogen vet onderdrukte sequenties en dit ziet er bijna net zo uit als op T2 gewogen vet onderdrukte sequenties.

In **hoofdstuk 13** onderzochten we of voor de beoordeling van BME de T1 gewogen post-gadolinium sequenties (T1Gd) de T2 gewogen sequenties (T2) zou kunnen vervangen. We zagen dat totale BME scores niet verschilden tussen de twee sequenties (T1Gd en T2). Intrareader ICCs tussen de scores op T2 en T1Gd sequentie waren allemaal uitstekend (0,80-0,99). De sensitiviteit en specificiteit van BME op T1Gd vergeleken met T2 was hoog. Interreader ICCs waren uitstekend, ongeacht de beelden set die werd gebruikt (allemaal >0,83).

Geconcludeerd kan worden dat T1Gd sequenties dezelfde scores voor BME opleverden als de standaard T2 sequenties. Daarom zou voor het scoren volgens de RAMRIS een kort protocol met T1 en T1 vet onderdrukte post- gadolinium sequenties voldoende moeten zijn. Dit zou dan resulteren in 20% reductie van de scan tijd. Daarnaast zijn T2 gewogen sequenties gevoeliger voor artefacten dan de T1 gewogen sequenties door magnetisch veld heterogeniteit en beweging. Vooral wanneer in één sessie meerdere gewrichten afgebeeld moeten worden, zorgt een verkorting van de scan tijd in combinatie met robuustere sequenties voor een kleinere kans dat de MRI beelden mislukken.

Volgens het RAMRIS protocol en het extra protocol voor tenosynovitis score door Haavardsholm, is intraveneus contrast toediening nodig om synovitis en tenosynovitis te scoren op T1 gewogen post-contrast beelden. Synovitis en tenosynovitis geven echter zowel op T1 gewogen post-contrast beelden als op T2 gewogen beelden een hoog signaal. In **hoofdstuk 14** onderzochten we of intraveneuze contrast toediening weggelaten kan worden in het MRI scan protocol, zodat de scan tijd kan worden verkort, de kosten omlaag gaan en de invasiviteit voor de patiënt afneemt.

We vergeleken de scores voor synovitis en tenosynovitis op T2 gewogen vet onderdrukte sequenties (T2) met de scores op de volgens het protocol T1 gewogen sequenties na toediening van contrast (T1Gd). Op individueel gewricht/pees niveau was de sensitiviteit om synovitis op sequenties zonder contrast te detecteren 72% en 91% voor beide lezers en de specificiteit 52% en 81%, vergeleken met sequenties na contrast. Voor tenosynovitis was de sensitiviteit 54% en 67% en de specificiteit 88% en 91%. Een review van de literatuur liet zien dat bij het scoren van beelden zonder contrast, synovitis een hoge sensitiviteit en lage specificiteit heeft en tenosynovitis een lage sensitiviteit en hoge specificiteit. Een

verklaring voor de hoge sensitiviteit en lage specificiteit voor het scoren van synovitis op beelden zonder contrast, zou kunnen zijn dat op T2 gewogen sequenties hypervasculaire synoviale woekering en vocht in het gewricht niet goed te onderscheiden zijn. Geconcludeerd kan worden dat bij het weglaten van de toediening van contrast de specificiteit van synovitis en de sensitiviteit van tenosynovitis omlaag gaan en dat onderstreept dat intraveneus contrast toedienen essentieel blijkt voor een optimale beoordeling.

Een extra opmerking over het vergelijken van de scores op de verschillende MRI sequenties is hierbij wel op zijn plaats. Het scoren van BME, synovitis en tenosynovitis volgens de RAMRIS methode houdt niet altijd in dat de inflammatie die wordt gezien ook daadwerkelijk pathologisch is. MRI staat bekend als een erg gevoelig meetinstrument en daarom kan aangenomen worden dat lage scores van sommige parameters ook fysiologisch normale variaties kunnen zijn. Daarom is het ook niet automatisch zo dat de resultaten van het scoren op andere sequenties, dan volgens de RAMRIS methode, slechtere resultaten opleveren. Belangrijker is wat de klinische consequentie van de score is. Ook is het belangrijk om te weten wat de sensitiviteit voor verandering is, wat een belangrijke maat in klinische trials kan zijn.

In **hoofdstuk 15** onderzochten we het mogelijke effect van mechanische belasting van de voorvoet op MRI bevindingen. Omdat het dragen van hoge hakken de druk naar de voorvoet en de kopjes van de metatarsalia verplaatst, veronderstelden wij dat dit zou kunnen resulteren in afwijkingen aan het bot of de weke delen. We deden een 'single-blind cross-over studie' om dit te bepalen. Op de eerste dag droegen de proefpersonen platte schoenen en op de tweede dag droegen ze hoge hakken. De MRI's werden op beide dagen twee keer per dag gemaakt; aan het begin en aan het einde van de dag. Er werden geen BME of diepe weke delen afwijkingen gezien, veroorzaakt door het dragen van hoge hakken voor een dag. De enige afwijking was op alle MRI beelden aan het einde van dag twee (na het dragen van hoge hakken) te zien: plantair subcutaan oedeem, altijd in de mediale voorvoet proximaal van de MTP gewrichten. Deze data laten zien dat het dragen van hoge hakken niet geassocieerd is met korte termijn structurele afwijkingen. De lange termijn effecten van het dragen van hoge hakken blijft echter onduidelijk. Deze resultaten zijn relevant bij het interpreteren van MRI beelden van de voorvoet van reumatische en orthopedische patiënten.

ALGEMENE CONCLUSIE

In dit proefschrift probeerden we de volgende vragen te beantwoorden:

- 1) Hoe kunnen we patiënten/personen die RA gaan ontwikkelen onderscheiden van de patiënten/personen die geen RA ontwikkelen? Wat zijn voorspellende factoren voor de ontwikkeling van RA?

2) Wat is de prognose van een RA patiënt? Wat zijn voorspellende factoren voor het zieke verloop van RA?

1) In hoofdstuk 12 vonden we dat RA patiënten hogere MRI inflammatie scores hadden dan andere vroege artritis patiënten. Helaas was de accuraatheid om RA patiënten van andere vroege artritis patiënten te differentiëren laag. In de klinische praktijk worden patiënten eerst geclassificeerd op basis van klinische en serologische bevindingen. De overgebleven groep bestaande uit UA patiënten kunnen mogelijk onderscheiden worden met MRI bevindingen. In hoofdstuk 2 en 3 keken we naar de differentiatie van deze UA patiënten. We zagen dat zelfs na het toepassen van de meer gevoelige 2010 criteria voor RA, nog 24% RA ontwikkelden gedurende het eerste jaar. Dit laat zien dat de 2010 criteria tekort schiet bij het classificeren van RA op baseline. We probeerden voorspellende factoren te vinden voor UA patiënten die RA ontwikkelen. Helaas konden ACPA status en het 'Van der Helm voorspel model' deze patiënten niet differentiëren.

In hoofdstuk 9 deden we onderzoek met patiënten in een nog eerdere fase dan UA; in ACPA positieve artralgie patiënten. We zagen in deze vroege fase van de ziekte al lokale subklinische inflammatie op MRI. Dit bevestigt de aanwezigheid van een pre-klinische fase van RA en het belang van MRI daarin. In deze fase van de ziekte zou MRI kunnen helpen in het voorspellen welke patiënten RA zullen ontwikkelen.

2) In hoofdstuk 10 en 11 zagen we met behulp van MRI subklinische inflammatie in de klinisch niet gezwollen gewrichten in vroege artritis patiënten. Om de relevantie van deze subklinische inflammatie in de klinisch niet gezwollen gewrichten te onderzoeken, keken we naar radiologische toename van gewrichtsschade na één jaar. We vonden dat gewrichten met subklinische inflammatie een verhoogd risico hadden op radiologische gewrichtsschade toename. Dit suggereert dat MRI gedetecteerde subklinische inflammatie relevant is en kan voorspellen voor een ernstiger zieke beloop.

In hoofdstuk 5 tot 7 vonden we vier IL15, één IL4R en één GZMB SNPs die geassocieerd zijn met een ernstiger zieke beloop. In hoofdstuk 8 vonden we ook een serologische marker, pyridinoline, die geassocieerd is met een ernstiger zieke beloop.

Ten slotte onderzochten we in hoofdstuk 13 tot 15 het huidige MRI scan protocol, met als doel; dit protocol efficiënter en accurater te maken. We vonden dat beenmerg oedeem (BME) ook gescoord kan worden op een T1 gewogen sequentie na contrast toediening en daarom kan nu het scan protocol verkort worden door de T2 gewogen sequenties weg te laten. Ook vonden we dat sequenties na toediening van contrast essentieel zijn om synovitis en tenosynovitis goed te kunnen scoren. Ook hebben we laten zien dat het dragen van hoge hakken niet zorgt voor structurele afwijkingen op de korte termijn.

TOEKOMST PERSPECTIEVEN/UITDAGINGEN

Gedurende de afgelopen decennia is de behandeling van RA zeer effectief geworden, wat heeft geresulteerd in een minder ernstige uitkomst van RA, met zeer weinig radiologische gewrichtsschade toename. Verder hebben we uit eerdere onderzoeken geleerd dat vroege interventie het natuurlijk ziekte beloop van RA kan stoppen. Daarom zou de behandeling van RA zich in de toekomst nog meer moeten richten op het de **vroege detectie van RA patiënten**, om hen vervolgens te behandelen of mogelijk eerst goed te monitoren in het geval van heel vroege RA. Daarom zou het onderzoek gericht moeten zijn op het identificeren van voorspellende factoren voor het ontwikkelen van RA. Dit is al veel gedaan in UA patiënten, maar de kansen liggen in de eerdere fases van de ziekte. We weten van eerdere studies dat anti-lichamen en acute fase eiwitten al jaren aanwezig zijn, voordat de eerste symptomen zich openbaren. Dit suggereert dat er een pre-klinische fase bestaat in RA. Het lastige is dat voorspellende factoren voor RA ontwikkeling in een heel vroege fase van de ziekte erg specifiek kunnen zijn, maar de uitdaging zit hem in om ook sensitief te blijven. Een voorbeeld in artralgie patiënten en dan vooral ACPA en/of RF positieve artralgie patiënten is dat zij een verhoogd risico hebben om RA te ontwikkelen, maar als deze patiënten ook artritis hebben (UA patiënten) is de kans op RA nog veel hoger. Hoe verder je af zit van het daadwerkelijke RA fenotype, hoe kleiner de kans op ontwikkeling van RA en hoe moeilijker het is om te differentiëren.

Een andere belangrijke pijler in RA onderzoek zou **'personalized medicine'** moeten zijn. De ene RA patiënt is de ander niet. Allereerst zou het onderzoek zich meer moeten richten op het voorspellen van het ziekte beloop in de individuele patiënt. Ten tweede, zou het onderzoek zich moeten richten op het voorspellen van de effectiviteit van een behandeling (en de bijwerkingen) in de individuele patiënt. Deze twee zouden dan gecombineerd moeten worden om een persoonlijke behandelkeuze te maken in iedere RA patiënt. Ik verwacht dat er in de nabije toekomst handige tools zullen zijn om te berekenen welke behandel stap genomen moet worden in iedere patiënt, gebaseerd op de voorspelling van zijn ziekte beloop en effectiviteit van elke behandeling.

Een ander belangrijk onderwerp in RA onderzoek is **MRI**. MRI is nu al een belangrijk onderwerp in RA onderzoek, maar zal mogelijk in de toekomst alleen nog maar belangrijker worden. MRI is een sensitief instrument om (sub)klinische inflammatie te meten. MRI is het één van de weinige niet invasieve instrumenten waarmee BME, een sterke voorspeller voor progressieve ziekte, kan worden gemeten. MRI zou een belangrijk instrument kunnen worden in het maken van behandel keuzes en het voorspellen van de prognose van de patiënt. In klinische trials zal MRI steeds belangrijker worden voor het meten van de effectiviteit van ziekte onderdrukkende behandelingen, op het verloop van synovitis en beenmerg oedeem. Zo zijn er al studies die hebben aangetoond dat er sprake kan zijn van subklinische inflammatie op MRI in patiënten in klinische remissie.

Om al deze uitdagingen in het onderzoek naar RA aan te gaan, is er nog veel onderzoek nodig en wie weet komt het ooit zo ver dat de ziekte RA niet meer bestaat.

