



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis: advances in imaging and impact on daily life

Boer, A.C.

Citation

Boer, A. C. (2020, June 9). *Clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis: advances in imaging and impact on daily life*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/97600>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/97600>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/97600> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Boer, A.C.

Title: Clinically suspect arthralgia and early rheumatoid arthritis : advances in imaging and impact on daily life

Issue Date: 2020-06-09

11

Nederlandse samenvatting



In deze thesis, bespreken we in **deel I** de rol en implicaties van inflammatie gedetecteerd door beeldvormende technieken, in het specifiek door MRI maar tevens middels echografie om Reumatoïde Artritis (RA) vroeg op te kunnen sporen. Voor dit doel maken we gebruik van data van twee cohorten: het Clinically Suspect Arthralgia (CSA) cohort en de Leiden Early Arthritis Clinic (EAC) cohort. Verder nemen we ook MRI data van symptoom vrije controles mee. In **deel II**, kijken we meer naar de door patiënten zelf gerapporteerde uitkomsten in de fase van een klinisch voor RA verdachte artralgie en in de vroege ziekte fase van RA. We analyseren de prevalentie en het verloop van symptomen en we trachten het begrip van verschillende symptomen te verbeteren door de relatie met lokale (MRI gedetecteerde) gewrichtsontsteking te onderzoeken.

DEEL I: Vooruitgang in beeldvormende technieken voor de vroege detectie van RA

In **Hoofdstuk 2**, onderzoeken we de toepassing van een referentie gebaseerd op symptoom vrije controle personen om een MRI op aanwezigheid van ontsteking te definiëren in patiënten met een klinisch voor RA verdachte artralgie voor de ontwikkeling van een klinisch detecteerbare inflammatoire artritis en ook in patiënten met ongedifferentieerde artritis voor de ontwikkeling van RA. In deze patiënt populaties is de waarde van gewrichtsontsteking gedetecteerd door MRI (synovitis, tenosynovitis en beenmerg oedeem) eerder gedemonstreerd en de aanwezigheid van inflammatie was geassocieerd met een verhoogd risico op RA. MRI is een gevoelige methode, derhalve is er een risico 'vals positieve MRI resultaten' te verkrijgen. Daarom kwam de vraag op of de gewrichtsontsteking gedetecteerd door MRI ook aanwezig zou kunnen zijn in een gezonde controle populatie. Dit was slechts beperkt onderzocht, en daarom heeft Mangnus et al voor dit doel 193 symptoom vrije personen uit de algemene populatie onderzocht. Deze studie wees inderdaad uit dat bepaalde vormen van laaggradige inflammatie op MRI ook aanwezig zijn in symptoom vrije controle personen, op bepaalde voorkeurs locaties en toenemend met leeftijd. Bijvoorbeeld, beenmerg oedeem in het lunatum was aanwezig in 19% van de personen tussen 40-59 jaar en ook graag 1 synovitis in de pols kwam vaak voor, 35% van de personen ouder dan 60 had synovitis in het radiocarpale gewricht. Tenosynovitis kwam niet vaak voor in de gezonde controles. In dit hoofdstuk onderzochten we de implicaties van de bevindingen in de gezonde controles door te analyseren of het meenemen van de prevalentie van de afwijkingen in gezonde vrijwilligers de voorspellende waarde van MRI zou kunnen verbeteren. Voor dit doel hebben we twee verschillende afkap punten onderzocht en hebben we de bevindingen vergeleken met de waarde van MRI zonder het meenemen van de afkappunten. De afkapwaarden welke we hebben onderzocht werden de '1% gecorrigeerde definitie' en de '5% gecorrigeerde definitie' genoemd. Dit hield in dat bijvoorbeeld voor de '5% gecorrigeerde definitie' een bepaald type inflammatie op een bepaalde locatie binnen een bepaalde leeftijdscategorie (<40, 40-59, ≥60) aanwezig was in minder dan 5% van de gezonde controles binnen dezelfde leeftijdscategorie, dan was het gezien als 'positief' voor door MRI gedetecteerde inflammatie, maar als het aanwezig was in 5% of meer dan werd het beoordeeld als 'negatief'. De toepassing van deze afkapwaarde was voordelig. Het leidde tot een afname in het aantal vals positieve resultaten, dit ging dus samen met een toename in specificiteit terwijl de

sensitiviteit stabiel bleef en de accuraatheid van MRI steeg ook. Derhalve suggereert dit overtuigend dat een afkap voor de bepaling van een positieve MRI gebaseerd op gezonde controles voordelig is voor de bepaling van een positieve MRI in patiënten met vroege of pre-RA. We onderzochten naast de afkap van 5% ook een afkapwaarde van 1%. Hier werd een MRI gezien als positief indien het aanwezig was in minder dan 1% van de gezonde controles. Echter lied deze afkapwaarde zien dat de specificiteit wederom wel steeg, maar nu ten koste van een daling in sensitiviteit. Dit betekent dat er dus patiënten worden gemist, als het gaat om de vroege detectie van RA. Concluderend laten de bevindingen dus zien dat inflammatie in gezonde controles leiden tot een valide afkapwaarde, met name de afkapwaarde van 5%, daar deze leidde tot een verbetering in test karakteristieken. Dit werd weerspiegeld door een afname in vals positieve resultaten, zonder een aanzienlijke verandering van de sensitiviteit en dus de detectie van terecht positieve resultaten.

In het volgende hoofdstuk, in **Hoofdstuk 3**, onderzochten we de toegevoegde waarde van beeldvorming in een andere toepassing. We onderzochten het voor het bepalen van het aantal betrokken gewrichten voor de classificatie van patiënten als RA. Omdat vroege classificatie van RA belangrijk is, met name voor het zo vroeg mogelijk includeren van patiënten met RA, zijn de 2010 ACR/EULAR classificatie criteria ontwikkeld. Tijdens de ontwikkeling van deze criteria was het gesuggereerd dat beeldvormende methoden, in aanvulling tot pijnlijke en gezwollen gewrichten, gebruikt zouden kunnen worden om het aantal betrokken gewrichten te bepalen. Hoe deze aanvulling toegepast zou moeten worden, was niet duidelijk gespecificeerd. Derhalve hebben wij de aanvullende waarde van inflammatie gedetecteerd door MRI, in het bijzonder voor synovitis, bepaald om het aantal betrokken gewrichten te bepalen voor de 2010 ACR/EULAR classificatie criteria. Deze aanvulling lijkt zinvol, omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat inflammatie op MRI is geassocieerd met ontwikkeling van RA en tevens dat inflammatie in patiënten met vroege inflammatoire artritis aanwezig kan zijn in een aanzienlijke hoeveelheid gewrichten die niet gezwollen of pijnlijk waren bij lichamelijk onderzoek. We hebben patiënten met een klinische diagnose met UA of RA geselecteerd en hen gevolgd gedurende 1 jaar voor de uitkomst DMARD start. DMARD start impliceert dat de behandelend reumatoloog overtuigd is dat de patiënt persisterende klachten zal hebben van de artritis. Deze uitkomst was gebruikt als proxy voor RA, gelijk aan uitkomsten gebruikt voor andere studies. We lieten zien dat de toevoeging van synovitis gedetecteerd door beeldvorming resulteerde in een toename in het aantal betrokken gewrichten van 48%, welke daarop leidde tot een toename in het aantal punten voor het item 'involved joints' in 25% en dus een additie van 10% toename in patiënten die nu voldeden aan de 2010 ACR/EULAR criteria. Deze toename betrof zowel vals positieven als terecht positieve resultaten. De AUC steeg tevens ook niet. Wanneer we de afkap voor een positieve MRI op basis van gezonde vrijwilligers gebruikten, bleef de toevoeging van MRI niet voordelig. Dit suggereert dat er tot op heden geen overtuigend bewijs is dat de toevoeging van beeldvorming om het aantal betrokken gewrichten te bepalen voor de 2010 classificatie criteria van toegevoegde waarde is. Derhalve moet men voorzichtig zijn met het toepassen van deze notie omdat het leidt tot een specifieke toename van patiënten die voldoen aan de 2010 ACR/EULAR classificatie criteria voor RA.

In **Hoofdstuk 4**, is het huidige MRI protocol dat wordt toegepast voor de detectie van RA kritisch geëvalueerd. Het protocol bevat naast beeldvorming van de handgewrichten (MCP 2-5 en pols) ook de gewrichten van de voeten (MTP 1-5). Hoewel MRI van de voeten waardevol kan zijn, leidt het tot een toename in scan tijd en kosten. Daarom hebben we de toegevoegde waarde van MRI van de voeten in 357 patiënten met CSA onderzocht. Alle patiënten ondergingen een met contrast versterkte 1.5T MRI op baseline en werden gevolgd tot de ontwikkeling van klinisch evidente inflammatoire artritis (IA). Eerst hebben we de voorspellende waarde van ontsteking aan de voetgewrichten bepaald. We vonden dat, gelijk als voor de handen, dat ook voor de voeten, tenosynovitis de meest voorspellende waarde had van de verschillende typen van door MRI gedetecteerde inflammatie. Deze associatie was onafhankelijk van ACPA en CRP, de HR was 3.13 (1.48; 6.64). De volgende stap bestond uit het evalueren van de toegevoegde waarde van MRI van de handen. We observeerden dat de toevoeging van MRI van de voeten tot MRI van de handen niet leidde tot een toename in de voorspellende waarde en accuraatheid van de MRI. De sensitiviteit bleef tevens stabiel 77% (64%-86%), terwijl de specificiteit tevens niet verbeterde daar deze veranderde van 66% (60%-71%) naar 62% (56%-67%) voor de uitkomst IA ontwikkeling binnen het eerste jaar. Sensitiviteitsanalyses met RA ontwikkeling als uitkomst liet vergelijkbare resultaten zien. Tevens werd er een net re classificatie index berekend, welke -3.9% was voor MRI-gedetecteerde inflammatie. Deze liet dus tevens geen voordelige effecten zien voor de additie van MRI van de voeten. We verwachten dat de afwezigheid van een additief effect meest waarschijnlijk verklaard kan worden door het feit dat er slechts weinig patiënten waren die klinische IA ontwikkelden, die enkel inflammatie van de voetgewrichten hadden, dus zonder enige inflammatie aan de handen. Daarop hebben we de prevalentie van inflammatie van de gewrichten in alle CSA patiënten bekeken, 11% had inflammatie in de handen en de voeten, 29% alleen in de handen, 3% alleen in de voeten. Derhalve concludeerde we dat, tenosynovitis in de voorvoeten in patiënten met CSA de ontwikkeling van IA en RA voorspelde. Desalniettemin, een MRI van de voeten in aanvulling tot een MRI van de handen zorgde niet voor een toename van de waarde van MRI. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt doordat patiënten zelden inflammatie hadden aan de voetgewrichten alleen, zonder inflammatie aan de handgewrichten. Deze uitkomst werd ondersteund door de test karakteristieken, de net re classificatie index en onze uitkomsten waren tevens in lijn met een eerder gepubliceerde studie in patiënten met UA, welke tevens onze observatie ondersteunt. Daarom concludeerden wij dat een voet MRI achterwege gelaten kan worden om scan tijd en kosten te beperken en hiermee de haalbaarheid van een MRI te verbeteren.

In **Hoofdstuk 5**, adresseren we het probleem van de voor de vroege detectie van RA frequent gebruikte beeldvormende technieken, MRI en echografie. Beiden worden momenteel aangeraden voor de vroege detectie van RA, zonder onderscheid te maken welke modaliteit het best gebruikt kan worden. Daar het voor beide beeldvormende modaliteiten is gebleken dat tenosynovitis en synovitis voorspellende waarde heeft, kan het worden verwacht dat beiden dezelfde laesies detecteren, maar dit is nooit onderzocht op gewrichtsniveau. Daarom hebben we onderzocht of echo en MRI

dezelfde inflammatoire laesies detecteerd in 70 opeenvolgende patiënten met vroege IA of CSA op een gewrichts/pees-niveau. MRI wordt in het algemeen gezien als een zeer sensitieve en valide methode om lokale gewrichtsinflammatie. Je kunt de drie dimensionale opname maken van het gewricht en de resultaten zijn reproduceerbaar. Daarnaast is echografie een makkelijker beschikbaar in verschillende centra door lagere kosten en doordat het minder tijdsrovend is. Echo heeft ook nadelen, namelijk dat de resultaten soms moeilijk zijn te reproduceren doordat het operator en machine afhankelijk is. In deze thesis werden de beeldvormende technieken vergeleken door middel van gevalideerde semi kwantitatieve scorings methoden. Deze methoden verschillen voor echo en MRI. Elke graad heeft verschillende voorwaarden voor beide modaliteiten. Voor MRI hebben we gebruik gemaakt van de OMERACT-RAMRIS methode voor synovitis en tenosynovitis. Voor echo hebben we twee scoringsmethoden gebruikt, de methode volgens Szkudlarek et al, voor grey scale (GS) en Power doppler (PD) synovitis en tenosynovitis, en de recentelijke ontwikkelde EULAR-OMERACT methode voor GS synovitis. Dit was de eerste studie welke de recent ontwikkelde EULAR-OMERACT methode voor echografie heeft gebruikt in vergelijking tot MRI in patiënten met vroege IA en CSA. Directe vergelijking van de beide echografie scoringsmethoden wees aan dat de 'modified Szkudlarek' methode de hoogste scores genereerde ten opzichte van de EULAR-OMERACT methode. De 'modified Szkudlarek' methode combineert synoviale effusie en hypertrofie. Derhalve genereerde deze methode meer vals positieve resultaten. Daar de scoringsmethode verschillen voor echografie en MRI, hadden we ook niet verwacht dat de scores 1 op 1 zouden correleren. Daarom was het vergeleken of toenemende scores voor MRI werden samengegaan door toenemende scores van echo en ook of de aanwezigheid van synovitis of tenosynovitis, met behulp van verschillende afkapwaarden, gedetecteerd door MRI, tevens werden geïdentificeerd door echografie op gewrichts- en peesniveau. In het algemeen liet onze data inderdaad zien dat een toename van scores voor MRI parallel liep met toenemende scores voor echografie. Na dichotomisering van de scores, had echografie een goede specificiteit, maar het was minder sensitief wanneer MRI als referentie werd genomen op een gewrichts- en pees-niveau. Desalniettemin liet echo soms ook inflammatie zien op locaties welke negatief waren voor inflammatie op MRI (tenosynovitis of synovitis). Het is wel van belang om op te merken dat de verschillende semi-kwantitatieve scoringsmethoden directe vergelijking van echo en MRI in de weg staan. Toch suggereren de huidige bevindingen overtuigend dat MRI niet simpelweg kan worden verplaatst door echo met behoud van sensitiviteit op gewrichts- en peesniveau. Desalniettemin was dit een cross-sectionele analyse en longitudinaal onderzoek is beter geschikt om uit te wijzen welke modaliteit met de meeste voorkeur aanbevolen dient te worden. Daarnaast is replicatie van de huidige bevindingen ook nodig.

PART II: Impact van RA op het dagelijks leven

Het tweede deel van deze thesis richt zich meer op het meten van de impact van RA middels andere uitkomst maten dan de traditionele uitkomsten, welke van belang zijn vanuit het perspectief van de patiënt. De traditionele uitkomsten zoals schade zijn minder belangrijk geworden wegens een afname van de prevalentie van structurele schade, als consequentie van de verbeterde therapeutische behandelstrategieën in RA.

Hoofdstuk 6 behandelt patient reported outcomes (PROs) inclusief fysiek functioneren en werkuitval in 982 patiënten met RA, recent gediagnosticeerd en behandeld conform huidige behandelstrategieën. Ons doel was om de twee verschillende subsets van RA te vergelijken, namelijk patiënten met anticitrullinated protein antibodies (ACPA-positief) en zonder (ACPA-negatief). ACPA-positieve RA wordt in het algemeen gezien als de meest ernstige subset van RA omdat het geassocieerd is met ernstige gewrichtsschade en een hogere mortaliteit. Echter, door hedendaagse verbeterde therapeutische strategieën, bestaand uit vroege initiatie van metotrexaat en ziekte activiteit (DAS)-gestuurde behandelstrategieën, is gewrichtsschade minder frequent aanwezig. Desalniettemin heeft hedendaags onderzoek nog steeds de neiging om zich meer op ACPA-positieve, dan ACPA-negatieve RA te focussen. Daar gewrichtsschade infrequent is geworden, zijn andere uitkomsten meer relevant geworden. Voor deze reden hebben we getracht te onderzoeken of de focus op ACPA-positieve RA tevens kan worden gerechtvaardigd wanneer andere uitkomsten worden onderzocht. Een studie heeft bepaald welke parameters belangrijk zijn voor patiënten zelf. Pijn, moeheid en onafhankelijkheid warden gezien als de belangrijkste parameters vanuit het perspectief van de patiënt, om de ziekte impact te meten. Onafhankelijkheid is sterk gerelateerd aan fysiek functioneren en ook de mogelijkheid om te werken en dagelijkse activiteiten te vervullen. In deze studie hebben we pijn, moeheid en algemeen welzijn gemeten, maar ook vragen over productiviteit op het werk en thuis. Onze data liet zien dat de PROs op baseline iets ernstiger waren voor ACPA-negatieve, in vergelijking tot ACPA-positieve patiënten. Dit in tegenstelling tot de huidige verwachting. De verschillen waren echter klein en mogelijk warden ze veroorzaakt door de manier waarop de 2010-criteria zijn opgesteld. Namelijk binnen de 2010-criteria hebben ACPA-negatieve patiënten >10 gewrichten nodig om aan de 2010-criteria voor RA te voldoen en dit zou de ernst van de klachten kunnen verklaren. We hebben daarop tevens patiënten met RA geselecteerd middels de 1987-criteria in plaats van de 2010-criteria. Met deze selectie methode zagen we inderdaad geen verschillen meer tussen ACPA-negatieve en ACPA-positieve patiënten. De longitudinale data van 4 jaar follow up, liet zien dat ACPA-negatieve en ACPA-positieve patiënten beiden op dezelfde wijze verbeterden gedurende follow up. De grootste verbetering van PROs werd gezien gedurende het eerste jaar na diagnose. We zagen enkel een klein verschil voor moeheid, welke iets ernstiger was voor ACPA-negatieve patiënten. Dit was 0.5 op een schaal van 0-10. Naast deze uitkomsten hebben we in een deel van de patiënten andere uitkomsten bekeken. Vanaf 2010 hebben patiënten tevens een vragenlijst over arbeidsparticipatie ingevuld. De baseline resultaten waren vergelijkbaar voor ACPA-positieve en ACPA-negatieve patiënten. Longitudinaal onderzoek wees uit dat de beide subsets tevens voor deze uitkomsten een vergelijkbaar verloop hadden over de eerste 4 jaar na diagnose. We zagen echter voor deze uitkomsten ook wat kleine verschillen ten nadele van ACPA-negatieve RA patiënten (2010-criteria). Na het toepassen van additionele correcties voor baseline verschillen tussen ACPA-negatieve en ACPA-positieve RA (bijvoorbeeld het aantal gezwollen gewrichten), lieten multivariabele analyses geen verschillen meer zien. Analyse van data van eerdere tijdsperioden (1993-1999) liet zien dat ACPA-positieve RA wel een ernstigere ziekte was in vergelijking tot ACPA-negatieve RA, wanneer deze

gemeten werden door PROs en werkverlies. In conclusie zagen we geen ernstigere ziekteverloop voor ACPA-positieve, in vergelijking tot ACPA-negatieve RA patiënten, wanneer ze volgens huidige behandelstrategie, bestaand uit vroege initiatie van een DMARD (bij voorkeur methotrexaat) en DAS-gestuurde behandelstrategieën werden behandeld, wanneer deze werd vergeleken met de betreffende PROs, inclusief restricties op het werk en thuis. Daarom zou huidig onderzoek zich evenveel moeten richten op het verbeteren van ACPA-positieve en ACPA-negatieve RA, daar beiden een even ernstige ziekte last laten zien.

Een ander frequent geobserveerd fenomeen in RA is ochtendstijfheid (OS). Dit symptoom omvat de sensatie van stijfheid van het gewricht, welke meestal optreedt in de vroege ochtend of na langere perioden van rust. Ondanks dat het symptoom prevalent is, is de pathofysiologie nog steeds slecht begrepen. In **Hoofdstuk 7**, wordt de relatie tussen OS en lokale MRI-gedetecteerde inflammatie onderzocht in 286 patiënten met RA (2010-criteria) en UA (verdacht voor RA maar voldoet niet aan 2010-criteria) van het EAC cohort. OS is onderdeel geweest van classificatie en remissie criteria, wat illustreert dat het wordt gezien als een belangrijk symptoom. Het symptoom werd gerelateerd aan het circadiaanse ritme en de centrale regulatie van cytokines via de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as en het autonome zenuwstelsel. Het is zelfs aangetoond dat de toediening van laaggedoseerde prednison gedurende de nacht, de ernst van OS zou kunnen verminderen. Maar omdat OS een lokaal symptoom is, welke in essentie het meest wordt ondervonden aan de gewrichten van de hand, kan het worden gehypothetiseerd dat lokale ontsteking ook sterk gerelateerd aan OS zou kunnen zijn. Ondanks de relatie met circulerende inflammatoire factoren, de relatie met lokale inflammatoire factoren is slechts minimaal onderzocht. Derhalve hebben we deze studie uitgevoerd met als doel om te onderzoeken of de aanwezigheid van OS was gerelateerd aan lokale inflammatie welke sensitief middels MRI werd gemeten, in patiënten met RA of UA. We onderzochten synovitis en tenosynovitis, welke zijn gescoord volgens de gevalideerde OMERACT-RAMRIS scoringsmethode. MRI is sensitiever dan lichamelijk onderzoek. Ondanks deze sensitieve meet methode, vonden we alleen kleine associaties met OS. De hoogste associatie werd gevonden voor het tegelijkertijd optreden van synovitis en tenosynovitis, terwijl de alleenstaande aanwezigheid van synovitis niet was gerelateerd aan OS. De gevonden effect maat was verrassend klein, wat impliceert dat andere onbekende lokale factoren mogelijk een belangrijke rol spelen voor de symptomatologie van OS.

In **Hoofdstuk 8**, werd een frequent gestelde vraag uit de klinische praktijk besproken. Is er een rol voor in het dagelijkse leven ondervonden psychologische stress, op het ontstaan van RA? Ondanks dat dit een observationele studie was, streefden we ernaar om te onderzoeken wat de rol en tijdsrelatie was van dagelijkse stress op het ontstaan van RA in patiënten met CSA. We konden geen causaliteit onderzoeken omdat dit een observationele studie was, maar de analyses werden uitgevoerd om de aanwezigheid van een associatie tussen ondervonden psychologische stress en inflammatie gemeten op verschillende manieren, namelijk lokaal door een MRI van de gewrichten, systemisch door CRP in het serum en ook door IA ontwikkeling tijdens follow up. Deel van de

patiënten met CSA ontwikkelen IA tijdens follow up en het merendeel zal dan voldoen aan de 2010-criteria. Deel van de patiënten zullen nooit klinisch detecteerbare IA ontwikkelen en de symptomen verdwijnen vaak geleidelijk weer. We onderzochten het verloop van de ondervonden stress op baseline en gedurende follow up. Dit was gemeten op baseline door middel van twee vragenlijsten. Patiënten vulden de 'Cohen's perceived stress scale' in, bestaand uit 10 vragen (PSS-10), daarnaast vulden zij ook de 'Short Form 36' (SF-36) in, vanwaar we de scores van de 'Mental Health Index' (MHI-5) hebben geëxtrapoleerd. Op baseline en het begin van de symptomen, konden we geen relatie aantonen tussen psychologische stress en lokale door MRI gedetecteerde gewrichtsinflammatie of systemische inflammatie gemeten door CRP. Ook voor de uitkomst artritis ontwikkeling, konden we geen associatie aantonen. We observeerden dat psychologische stress op het moment van de start van de klachten ongeveer gelijk was ten opzichte van de algemene populatie. Ten tijde van het optreden van artritis, en het moment van de diagnose van RA, steeg de ondervonden stress significant. Het jaar daarna daalde het weer tot het baseline niveau. In patiënten die nooit klinische artritis ontwikkelden, bleef de prevalentie van stress ongeveer stabiel gedurende follow up. Een associatie tussen baseline stress en inflammatie 1 jaar later werd tevens niet aangetoond. Daarom concludeerden we dat de huidige data geen duidelijke associatie tussen inflammatie of IA ontwikkeling en dagelijkse psychologische stress liet zien. Het verloop van stress en inflammatie liepen parallel in plaats van dat de een aan de ander vooraf ging. We kunnen niet uitsluiten dat ernstige psychologische stress een impact zou kunnen hebben op het ontstaan van RA omdat we bijvoorbeeld geen 'life events' hebben gemeten, maar ons enkel hebben gericht op psychologisch stress ondervonden in het dagelijks leven. Daarnaast is het mogelijk dat kleine effecten gemist kunnen zijn in deze subset van 241 CSA patiënten. Desalniettemin laten de data overtuigend zien dat, ondanks dat patiënten met CSA al significante pijn en fysieke klachten ondervinden als gemeten door de HAQ, er geen duidelijke relatie was van dagelijkse stress op de ontwikkeling van RA. Dit was een uniek onderzoek daar het belof van stress nooit eerder op deze manier was onderzocht, in een cohort met patiënten met CSA, welke een verhoogd risico hebben op RA ontwikkeling.

Hoofdstuk 9 gaat door met het onderzoek naar de effecten van psychologische stress in een ander cohort bestaand uit patiënten met vroege RA. We hebben getracht de recente bevindingen van Michelsen et al. Welke lieten zien dat de ziekte activiteit als gemeten door de DAS gedurende follow up, was gerelateerd aan depressie/angst op baseline, bij aanvang van de ziekte RA. De bevindingen impliceren dat baseline depressie of angst zou kunnen leiden tot een minder grote verbetering in DAS. In onze studie werd baseline depressieve/angst gemeten door de 'mental component summary' en de 'mental health index', welke beide onderdeel zijn van de SF-36. We konden de bevindingen van Michelsen et al. bevestigen omdat het tevens in ons cohort met patiënten met vroege RA, baseline depressie en angst gerelateerd waren aan een lagere kans op het verkrijgen van DAS-remissie (gedefinieerd als een $DAS \leq 2.4$). De hoogste associaties werden gezien voor depressieve/angst en de meer subjectieve componenten van de DAS, zoals de 'patient global assessment', wat impliceert dat verdere inspanning om het psychologische welbevinden van RA patiënten ook een positieve impact zou

kunnen hebben op de ziekte activiteit en daarmee ook (onnodige) behandelingsstrategie wijzigingen zou kunnen voorkomen als gevolg van een hogere DAS.

CONCLUSIES

Een substantieel deel van deze thesis concentreerde zich op de toegevoegde waarde van MRI voor de vroege detectie van RA. In tegenstelling tot de toegevoegde waarde, zagen we ook dat MRI te gevoelig kan zijn en ook patiënten kan aanwijzen met MRI-gedeteteerde inflammatie zonder dat ze chronische RA zullen ontwikkelen. In de klinische praktijk moet de exacte rol van beeldvorming in de vroege detectie van RA nog worden vastgesteld. Tevens zijn de oorzaken van inflammatie op MRI in patiënten met een klinisch voor RA verdachte artralgie of inflammatoire artritis nog niet volledig begrepen. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen in welke individuele patiënten de MRI de meeste toegevoegde waarde heeft en in combinatie met welke klinische karakteristieken. Daarnaast zal ook de kosten effectiviteit onderzocht moeten worden. Het tweede deel van deze thesis onderzocht de meer subjectieve componenten van de ziekte, welke ook erg belangrijk zijn voor patiënten zelf. Daarnaast wordt het perspectief van de patiënt tegenwoordig ook steeds meer meegenomen in de beslissing van behandel strategieën. Ondanks dat huidige behandelopties hebben geresulteerd in verbeterde ziekte uitkomsten en chronische schade in veel patiënten kan worden voorkomen, hebben patiënten nog steeds problemen in het dagelijks leven en op het werk. Uitkomsten als pijn en moeheid blijven vaak aanwezig en deze zouden in toekomstige behandelstrategieën meegenomen moeten worden omdat ze een grote last veroorzaken voor zowel de patiënt als voor de maatschappij.

