



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Differences and similarities of autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis during the disease course: on our way to personalized medicine**

Matthijssen, X.M.E.

### **Citation**

Matthijssen, X. M. E. (2022, June 21). *Differences and similarities of autoantibody-positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis during the disease course: on our way to personalized medicine*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3421332>

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/1887/3421332>

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



# CHAPTER

# 10

Nederlandse samenvatting  
Curriculum Vitae  
List of publications  
Dankwoord

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift hebben we gepoogd de verschillen en overeenkomsten tussen auto-antilichaam-positieve en auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis te bestuderen. We bestudeerden deze ziekte vanaf het begin van de klachten tot het einde van de ziekte. We bestudeerden de symptomatische pre-artritisfase, de vroege artritisfase en langetermijnsuitkomsten van reumatoïde artritis-patiënten. We onderzochten deze fasen op gewrichtsniveau met MRI, op patiëntniveau met ziekteactiviteit en patiëntgerapporteerde uitkomsten en op samenlevingsniveau met behulp van gegevens van alle reumapatiënten uit de regio Leiden die zich sinds 1993 bij het LUMC hebben gepresenteerd.

### Pre-artritis

In **hoofdstuk 2**, analyseerden we welke combinaties van MRI-kenmerken bij aanvang van klachten voorspellend waren voor reumatoïde artritis diagnose bij symptomatische patiënten zonder artritis. Dit deden we om ons begrip van de aangedane locaties in het begin van reumatoïde artritis te vergroten en om de voorspellende waarde van MRI te verbeteren. Dit onderzoek werd verricht in een uniek cohort van klinisch verdachte artralgie patiënten. We hebben vastgesteld dat MCP extensor peritendinitis een van de zeer vroege afwijkingen is bij reumatoïde artritis. Bovendien hebben we voorspellen van reumatoïde artritis diagnose verbeterd. Op basis van de voorspellers "aanwezigheid van MCP extensor peritendinitis" en "aantal locaties met subklinische ontsteking" hebben we vijf risicocategorieën gedefinieerd, waarvan de positief voorspellende waarde voor artritis ontwikkeling 67% in de hoogste categorie was. Daarna werden deze bevindingen gevalideerd in een onafhankelijke groep patiënten, met positief voorspellende waarde tot 63%. De volgende stap is om deze MRI eigenschappen te integreren met andere relevante biomarkers. Desalniettemin hebben we met dit onderzoek de risicostratificatie bij klinisch verdachte artralgie patiënten verbeterd en vergroot dit onderzoek ons begrip van de ontwikkeling van reumatoïde artritis.

### Vroege artritis

In **Hoofdstuk 3** stelden we dat als MRI-detecteerbare tenosynovitis een echt reumatoïde artritis kenmerk is, de sensitiviteit voor reumatoïde artritis bij diagnose hoog zou moeten zijn, bij zowel bij auto-antilichaam-positieve als auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis, en lager bij andere ziekten. We toonden aan dat de grote meerderheid (>80%) van de vroege reumatoïde artritis patiënten tenosynovitis heeft aan kleine hand- en voetgewrichten. Deze hoge sensitiviteit was aanwezig in zowel auto-antilichaam-positieve als auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis, en de prevalentie was veel lager bij andere artritiden. Bovendien was de sensitiviteit van tenosynovitis voor reumatoïde artritis vergelijkbaar met de sensitiviteit van synovitis. Deze gegevens impliceren dat tenosynovitis, naast synovitis, een echt reumatoïde artritis kenmerk is. Dit begrip kan helpen bij toekomstig onderzoek naar de rol van

juxta-articulaire synoviale ontsteking in de pathogenese van zowel auto-antilichaam-positieve als auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis.

In **Hoofdstuk 4** hebben we trends in de incidentie van auto-antilichaam-positieve en auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis in de laatste 25 jaar in de Leidse regio bestudeerd. Onze hypothese was dat een deel van de toename in incidentie van auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis wordt verklaard door de vergrijzing van de bevolking en dat dit in de toekomst zou kunnen leiden tot een toename van auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis. Met behulp van gegevens van het Leidse Early Arthritis Cohort en bevolkingsgegevens uit de regio Leiden, vonden we een toenemende incidentie van auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis, die afwezig was in auto-antilichaam-positieve reumatoïde artritis. Bovendien lieten we zien dat de toename van auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis inderdaad gedeeltelijk wordt verklaard door de vergrijzing van de bevolking. Dit zal ervoor zorgen dat auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis de komende jaren vaker voorkomt (geschatte toename van ~11% in 20 jaar) en benadrukt de behoefte aan onderzoek naar deze subgroep van reumatoïde artritis.

In **Hoofdstuk 5** bestudeerden we de relatie tussen MRI gedetecteerde ontsteking en vermoeidheid en vonden dat MRI ontsteking niet geassocieerd was met gelijktijdige vermoeidheid bij diagnose en tijdens ziekteverloop. Dit was zo bij zowel auto-antilichaam-positieve als auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis patiënten. Bij het bestuderen van tijdsvolgorden zagen we dat een afname van MRI-ontsteking in het eerste jaar geassocieerd was met afname van vermoeidheid in het tweede jaar, maar de gestandaardiseerde effectgrootte was vergelijkbaar met klinische ziekteactiviteit zoals weergegeven met de disease activity score (DAS). Daarom helpt MRI-ontsteking niet bij het verklaren van vermoeidheid die niet door de DAS wordt verklaard. Dit suggereert dat er een plafondeffect is voor het verklaren van vermoeidheid door ontsteking en ondersteunt het idee dat vermoeidheid bij patiënten met reumatoïde artritis gedeeltelijk los staat van ontsteking. Daarnaast impliceren de resultaten dat het streven naar beeldvormingsremissie in plaats van klinische remissie de vermoeidheid niet vermindert bij auto-antilichaam-positieve en auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis.

In **Hoofdstuk 6** hebben we patronen van afname van MRI-inflammatie bestudeerd bij 216 reumatoïde artritis en undifferentiated arthritis patiënten die een vroege DMARD-behandeling kregen. We gebruikten cross-lagged modellen om de invloed van twee tijdspatronen te evalueren: een gelijktijdig patroon ("verandering in één ontstekingskenmerk is geassocieerd met gelijktijdige verandering in een ander kenmerk") en een volgend patroon ("verandering in één ontstekingskenmerk gaat

vooraf aan verandering in een ander kenmerk"), in drie tijdsperioden (0-4 maanden, 4-12 maanden, 12-24 maanden). We zagen een gelijktijdige afname van synovitis, tenosynovitis en osteïtis. Bovendien ging de afname van synovitis vooraf aan de afname van tenosynovitis. Bij auto-antilichaam-positieve, maar niet bij auto-antilichaam-negatieve patiënten, ging een afname van synovitis ook vooraf aan afname van osteïtis. Derhalve waren patronen van verandering gedeeltelijk verschillend in de auto-antilichaam-positieve en auto-antilichaam-negatieve ziekte. Dit suggereert dat verschillende ontstekingsroutes ten grondslag liggen aan MRI-ontsteking bij auto-antilichaam-positieve en auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis.

### Resultaten op lange termijn

In **Hoofdstuk 7** hebben we het effect bestudeerd van behandelstrategieën, die de afgelopen 25 jaar zijn veranderd, op langetermijnsuitkomsten van auto-antilichaam-positieve en auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis patiënten. We zagen dat reumatoïde artritis patiënten over de tijd vergelijkbaar waren gebleven, afgezien van eerdere diagnose. We ontdekten dat hoewel de ziekteactiviteit verbeterde bij zowel auto-antilichaam-positieve als auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis-patiënten, de langetermijnsuitkomsten (de mogelijkheid om permanent te stoppen met medicatie, mortaliteit en functionele beperkingen) vooral verbeterden bij auto-antilichaam-positieve reumatoïde artritis-patiënten. De discrepantie tussen verbetering van ziekteactiviteit en daaropvolgende verbetering van langetermijnresultaten bij reumatoïde artritis zonder auto-antilichamen suggereert dat de onderliggende pathogenese van reumatoïde artritis met en zonder auto-antilichamen anders is. Op basis van onze gegevens denken we dat het tijd is om een differentiatie in reumatoïde artritis te maken en reumatoïde artritis te verdelen in auto-antilichaam-positieve (type 1) en auto-antilichaam-negatieve (type 2) types. Deze differentiatie zal zowel gerichte etiopathologische studies als gestratificeerde klinische studies stimuleren.

In **Hoofdstuk 8** wilden we de vraag beantwoorden of de mortaliteit bij reumatoïde artritis genormaliseerd is, aangezien tegenstrijdige resultaten over dit onderwerp waren gepubliceerd. In veel van de onderzoeken naar mortaliteit tot nu toe, werd onvoldoende rekening gehouden met twee belangrijke factoren: follow-upduur en ziektesubtypes (zoals auto-antilichaam-positiviteit). Om de werkelijke impact van vroege intensieve behandeling op mortaliteit te bestuderen, hebben we een grote studie uitgevoerd (>1200 reumatoïde artritis patiënten) met een follow-up tot 25 jaar en voldoende power om te stratificeren voor follow-upduur en auto-antilichaamstatus. We toonden aan dat de oversterfte is verdwenen sinds de introductie van vroege intensieve behandeling bij auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis, maar oversterfte een probleem blijft bij auto-antilichaam-positieve reumatoïde artritis.

## Eindconclusies

Kortom, op basis van dit proefschrift hebben we geleerd dat:

1. Het is tijd om reumatoïde artritis onder te verdelen in auto-antilichaam-positieve reumatoïde artritis (type 1) en auto-antilichaam-negatieve reumatoïde artritis (type 2) om gestratificeerde diagnose, behandeling en onderzoek bij reumatoïde artritis mogelijk te maken.
2. De prevalentie van type 2 reumatoïde artritis zal stijgen als gevolg van een toenemende incidentie, vergelijkbare DMARD-vrije remissiecijfers en het ontbreken van oversterfte.
3. Het doel om de langetermijnsuitkomsten te verbeteren door op korte termijn remissie te bereiken, is niet bereikt bij type 2 reumatoïde artritis.
4. Tenosynovitis gevonden met MRI is een vroeg ziektekenmerk met een hoge sensitiviteit en specificiteit voor zowel type 1 als type 2 reumatoïde artritis.