



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Clinically suspect arthralgia: unraveling the development of rheumatoid arthritis

Wouters, F.

### Citation

Wouters, F. (2023, February 21). *Clinically suspect arthralgia: unraveling the development of rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3564199>

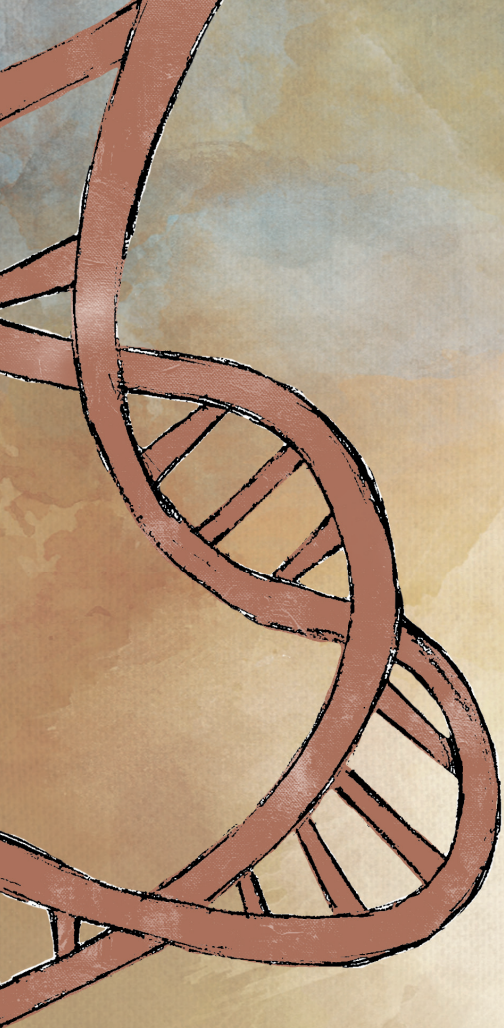
Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3564199>

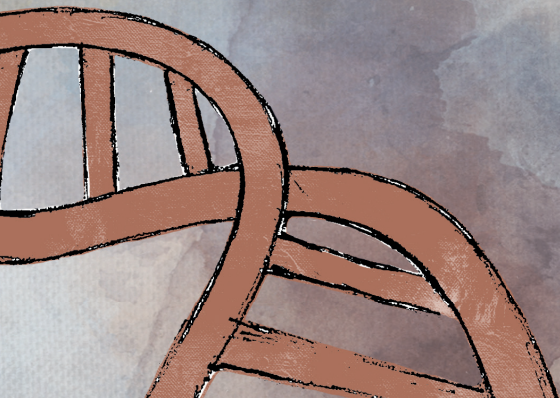
**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).





# 9

**Nederlandse samenvatting**





## Introductie

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt door ontstekingen van de gewrichten. Patiënten presenteren zich doorgaans met pijn, zwelling en stijfheid van de kleinere gewrichten van handen en voeten, hoewel grote gewrichten ook aangedaan kunnen zijn. Artritis kan lijden tot functionele beperkingen, en op de lange termijn ook tot schade aan het omliggende kraakbeen en bot. De ziekte kan ook systemische verschijnselen tot gevolg hebben, zoals cardiovasculaire aandoeningen, infecties en een verhoogd overlijdensrisico. Arbeidsongeschiktheid en hoge zorg- en medicatiekosten zijn gevolgen van RA op maatschappelijk niveau.

Er is nog veel onbekend over het ontstaan van RA, toch zijn er enkele risicofactoren vastgesteld. De belangrijkste omgevingsfactor is roken, de belangrijkste genetische factor is de *human leukocyte antigen-shared epitope* (HLA-SE). Roken en HLA-SE zijn voornamelijk geassocieerd met ontwikkeling van autoantistof-positieve ziekte. De ziekte kan grofweg worden ingedeeld in autoantistof-positieve en autoantistof-negatieve RA, bij ongeveer 50% van de vroege RA-patiënten zijn autoantistoffen aanwezig. De autoantistoffen die algemeen worden erkend en in de klinische praktijk het meest worden gebruikt zijn *reumafactor* (RF) en *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA). Gewrichtsschade en ernstige lange termijn uitkomsten worden voornamelijk geassocieerd met ACPA-positieve RA. Vrouwen worden vaker door de ziekte getroffen, ongeveer 75% van de patiënten is vrouw.

De behandeling van RA is in de laatste decennia sterk verbeterd. Hoewel het in het verleden niet uitzonderlijk was dat de ziekte tot ernstige gewrichtsschade leidde, wordt dit tegenwoordig vaak voorkomen. Een belangrijke bijdrage aan deze verbetering is de vroege herkenning en behandeling van de ziekte. Het wordt aanbevolen om binnen 12 weken na presentatie met gewrichtszwelling de behandeling met reumamedicatie (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) te starten, hiermee wordt volledige maturatie van de ziekte en onomkeerbare schade voorkomen. Het is nog onbekend of eerdere behandeling het ontstaan van gewrichtszwelling helemaal zou kunnen voorkomen. Om preventieve behandeling mogelijk te maken, is het noodzakelijk de RA-patiënten te herkennen nog voor gewrichtszwelling ontstaat, en te weten welke ziekteprocessen zich tijdens het ontstaan van de ziekte afspelen.

In dit proefschrift kwamen twee hoofddoelen aan de orde. **Deel I** van dit proefschrift richtte zich op het verbeteren van de voorspelling en vroege detectie van RA. Dit hebben wij onderzocht in een groot cohort van patiënten met klinisch verdachte artralgie (*clinically suspect arthralgia*, CSA); bij deze patiënten is nog geen sprake van

gewrichtszwelling, maar door de klinische presentatie vermoedt de reumatoloog dat deze patiënten in de toekomst RA zullen ontwikkelen. In **Deel II** was het doel de kennis over ziekteprocessen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van RA verder uit te breiden. Wij onderzochten welke ziekteprocessen betrokken zijn bij de verschillende fasen van ontwikkeling van RA.

## Deel I – Voorspelling en vroege detectie van reumatoïde artritis

De waarde van beeldvorming bij de voorspelling van RA is vaak onderzocht. Subklinische inflammatie kan worden gezien zelfs vóór het optreden van klinisch detecteerbare artritis en het is aangetoond dat aanwezigheid hiervan ziekteprogressie voorspelt. Beeldvormende technieken zoals echografie en MRI zijn echter kostbaar, tijdrovend en niet altijd beschikbaar. Daarbij is er mogelijk een associatie tussen subklinische inflammatie en klinische verschijnselen die worden beschouwd als risicofactoren voor het ontwikkelen van RA. In **Hoofdstuk 2** onderzochten we daarom één van deze klinische verschijnselen; problemen bij het maken van een vuist, een van de factoren die ook in de EULAR-definitie van klinisch verdachte artralgie is opgenomen. Hoewel vuistproblemen worden beschouwd als een risicofactor voor het ontwikkelen van RA bij patiënten met CSA, de voorspellende waarde en onderliggende oorzaak waren onduidelijk. Problemen bij het maken van een vuist werd op twee manieren beoordeeld: 1) het vermogen om de vuist volledig te sluiten, waarbij alle vingertoppen de handpalm raken, werd geëvalueerd door visuele inspectie, 2) de vuistkracht werd bepaald door de patiënt in de vingers van de beoordelaar te laten knijpen. Onvolledige vuistsluiting en een verminderde vuistkracht waren beide onafhankelijk geassocieerd met ontwikkeling van klinisch aantoonbare inflammatoire artritis (IA), hierbij had onvolledige vuistsluiting een hogere voorspellende waarde en betere betrouwbaarheid. Vuistproblemen associeerden significant met flexor tenosynovitis; onvolledige vuistsluiting associeerde voornamelijk met flexor tenosynovitis van metacarpofalangeale (MCP) gewrichten, terwijl verminderde vuistkracht sterker gerelateerd was aan flexor tenosynovitis van de pols. Deze resultaten laten zien dat problemen bij het maken van een vuist, en voornamelijk vuistsluiting, gemakkelijk te beoordelen zijn in de klinische praktijk en informatie kunnen geven over zowel het risico voor ziekteprogressie als onderliggende flexor tenosynovitis.

Naast vuistproblemen werd de waarde van een andere eenvoudige klinische test in CSA onderzocht. Historisch gezien werd de *squeeze* test, d.w.z. compressie rondom de knokkels van MCP en metatarsofalangeale (MTP) gewrichten, gebruikt om

aanwezigheid van synovitis te beoordelen. Bij vroege artritis is inderdaad aangetoond dat een positieve squeeze test geassocieerd was met de aanwezigheid van synovitis in MCP- en MTP-gewrichten, en zelfs met lokale MRI-gedetecteerde inflammatie. In de fase van CSA wordt de squeeze test beschouwd als een risicofactor voor de ontwikkeling van RA, aangezien deze test ook is opgenomen in de EULAR-definitie van klinisch verdachte artralgie. De hypothese ontstond dat een positieve squeeze-test bij CSA, in afwezigheid van klinische artritis, geassocieerd zou kunnen zijn met aanwezigheid van subklinische inflammatie; dit werd onderzocht in **Hoofdstuk 3**. Er werd aangetoond dat >50% van de CSA-patiënten een positieve squeeze test had in MCP- of MTP-gewrichten, en dat een positieve test onafhankelijk geassocieerd was met lokale subklinische synovitis met een odds ratio (OR) van 2. De sensitiviteit van de test was slechts 44%, wat aangeeft dat subklinische synovitis ook vaak wordt gemist. Bovendien was een positieve squeeze test bij CSA niet onafhankelijk geassocieerd met progressie naar IA. Ondanks het ontbreken van voorspellende waarde, is de squeeze test een eenvoudige en snelle test die kan worden gebruikt om een eerste indruk te krijgen van de aanwezigheid van subklinische synovitis.

Wanneer subklinische inflammatie in personen met een verhoogd risico op RA wordt aangetoond met beeldvorming, wordt behandeling soms overwogen, zelfs als er geen klinische artritis aanwezig is. Studies hebben aangetoond dat een toenemend aantal reumatologen een DMARD-behandeling overweegt of initieert bij patiënten met autoantistof-positieve artralgie, hun keuzes worden gestuurd door bevindingen met echografie en de aanwezigheid van subklinische inflammatie. Subklinische inflammatie kan inderdaad voorafgaan aan de ontwikkeling van IA, maar subklinische inflammatie en symptomen verdwijnen ook vaak spontaan. In **Hoofdstuk 4** hebben we daarom de waarde van subklinische synovitis bepaald, zowel de waarde van subklinische synovitis als startpunt voor DMARD-behandeling maar ook de potentie voor overbehandeling. We bestudeerden drie artralgiecohorten waarin de aanwezigheid van subklinische synovitis bij aanvang werd bepaald door echografie of MRI. Alle patiënten werden gedurende één jaar gevolgd voor de ontwikkeling van IA, waarbij DMARD-behandeling (inclusief corticosteroïden) niet was toegestaan. Bij ACPA-positieve patiënten met subklinische synovitis ontwikkelde 50-68% van de patiënten geen IA, bij ACPA-negatieve patiënten was dit 66-89%. Zelfs bij patiënten met aanvullend  $\geq 6$  punten op de 2010 EULAR-classificatiecriteria voor RA, bleef het aantal dat geen IA ontwikkelde aanzienlijk ( $\geq 37\%$ ). De resultaten bleven ook vergelijkbaar wanneer strengere definities van subklinische synovitis werden gebruikt. Deze bevindingen geven aan dat DMARD-behandeling bij artralgiepatiënten met subklinische synovitis zou leiden tot aanzienlijke overbehandeling.

Subklinische inflammatie zoals gemeten in **Hoofdstuk 2, 3 en 4**, is zelfs

gecombineerd met ACPA-status onvoldoende voor goede identificatie van patiënten die in de toekomst IA ontwikkelen. Andere kenmerken die met beeldvorming kunnen worden weergegeven verhogen mogelijk de prognostische waarde van subklinische inflammatie. Boterosies zijn een kenmerk van RA, en er zijn zelfs RA-specifieke MRI-gedeteteerde erosies vastgesteld; deze erosies waren aanwezig bij patiënten met vroege RA, maar niet bij patiënten met andere artritiden. MRI heeft een hoge sensitiviteit voor detectie van erosies; zelfs bij personen zonder symptomen en bij patiënten met CSA zijn kleine erosies detecteerbaar. In **Hoofdstuk 5** hebben we MRI-gedeteteerde erosies in de fase van CSA onderzocht. We onderzochten de voorspellende waarde van MRI-gedeteteerde erosies voor de ontwikkeling van IA, en evalueerden of de prognostische waarde van MRI-gedeteteerde subklinische inflammatie kon worden verbeterd door evaluatie van MRI-gedeteteerde erosies. Een MRI-erosie, gedefinieerd als erosies die aanwezig waren bij <5% van de symptoomvrije personen in hetzelfde bot en in dezelfde leeftijdscategorie, was aanwezig bij 20% van de CSA-patiënten. Aanwezigheid van deze erosies was niet geassocieerd met IA-ontwikkeling. Erosies die eerder werden gerapporteerd als specifiek voor RA (graad  $\geq 2$  erosies, erosies in MTP5 en erosies in MTP1 bij personen <40 jaar) werden zelden gezien bij CSA-patiënten, en hun aanwezigheid was niet geassocieerd met IA-ontwikkeling. Wanneer MRI-gedeteteerde erosies werden geëvalueerd in toevoeging tot MRI-gedeteteerde subklinische inflammatie, verbeterde de *area under the curve* (AUC) niet en nam de prognostische waarde af. Dit bleek ook uit de *net reclassification index* (NRI) van -5,8; het aanvullend evalueren van MRI-gedeteteerde erosies resulteerde in een groot aantal fout-positieve voorspellingen. Aangezien erosies vooral vroeg optreden bij ACPA-positieve ziekte, werden MRI-erosies ook afzonderlijk geëvalueerd in ACPA-positieve en ACPA-negatieve CSA-patiënten. In geen van beide subsets waren MRI-gedeteteerde erosies voorspellend voor de ontwikkeling van IA. De mediane erosiescore bij ACPA-positieve patiënten was echter significant hoger dan bij ACPA-negatieve patiënten. Dit verschil werd alleen gezien bij patiënten met subklinische ontsteking; ACPA-positieve patiënten zonder subklinische ontsteking hadden geen hogere erosiescore dan ACPA-negatieve patiënten zonder subklinische ontsteking.

## Deel II – Pathogenese van reumatoïde artritis

Juiste identificatie van patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van RA kan worden verbeterd door inzicht te krijgen in de pathogenese van de ziekte. Kennis over ziekteprocessen en timing van factoren die van invloed zijn bij het begin en tijdens progressie van de ziekte kunnen helpen om de juiste behandeling in preklinische stadia te bepalen, met als uiteindelijk doel het voorkomen van RA.



Ontwikkeling van autoantistoffen en maturatie van de autoantistof-respons, gedefinieerd als een toename van het aantal autoantistoffen en autoantistof-levels, gaan vooraf aan de ontwikkeling van RA. Het was niet bekend of maturatie van autoantistoffen nog plaats vindt in de fase van CSA, of dat de respons al volledig is uitgerijpt als symptomen ontstaan. In **Hoofdstuk 6** evalueerden we daarom de aanwezigheid en levels van autoantistoffen in CSA op twee momenten. Bij patiënten die IA ontwikkelden werd bloed afgenomen op baseline en op het moment van IA-ontwikkeling, bij patiënten die geen IA ontwikkelden werd bloed afgenomen op baseline en na twee jaar. Als maturatie van de autoantistof-respons een rol speelt bij ziekteprogressie, werd verwacht dat maturatie alleen aanwezig zou zijn bij CSA-patiënten die IA ontwikkelden. We analyseerden drie autoantistoffen (ACPA, *anti-carbamylated protein antibodies* (anti-CarP) en *anti-acetylated protein antibodies* (AAPA)) in drie verschillende isotypen (IgM, IgG en IgA). Patiënten zonder autoantistoffen op baseline ontwikkelden zelden autoantistoffen tijdens follow-up. In patiënten met  $\geq 1$  autoantistof (van de negen) op baseline was het mediane aantal autoantistoffen 1, en een toename van het aantal autoantistoffen tijdens follow-up kwam niet vaak voor. Autoantistof-levels veranderden niet significant tijdens follow-up. De bevindingen waren vergelijkbaar tussen patiënten die IA ontwikkelden en patiënten die geen IA ontwikkelden. We concludeerden daarom dat maturatie van autoantistoffen niet doorslaggevend was voor de ontwikkeling van klinisch aantoonbare artritis. Echter, wanneer de uitkomst RA werd gebruikt, d.w.z. dat op het moment van IA-ontwikkeling ook werd voldaan aan de ACR/EULAR-criteria van 1987 en/of 2010, was in patiënten die geen RA ontwikkelden tijdens follow-up een afname te zien in het mediane aantal autoantistoffen. Mogelijk ontbraken bij deze patiënten andere factoren die betrokken zijn bij het in stand houden van de autoantistof-respons.

In **Hoofdstuk 7** hebben we ons gericht op de rol en timing van twee prominente risicofactoren voor de ontwikkeling van RA; genetische factor HLA-SE en omgevingsfactor roken. Hun associatie met RA wordt algemeen erkend, hoewel het niet bekend is in welk ziektestadium ze hun effect uitoefenen. Om een mogelijke rol van HLA-SE en roken bij de ontwikkeling van autoantistoffen te onderzoeken, hebben we literatuur bestudeerd over associaties van HLA-SE en roken met de aanwezigheid van ACPA in asymptomatische populaties. Meta-analyses lieten zien dat roken, maar niet HLA-SE, geassocieerd was met ACPA-positiviteit bij asymptomatische individuen. Op het moment dat symptomen aanwezig zijn (aanvang CSA), zijn zowel HLA-SE als roken geassocieerd met de aanwezigheid van ACPA. Hoewel eerdere studies interacties hebben gevonden tussen genetische en omgevingsfactoren voor de ontwikkeling van ACPA, was in CSA de associatie van roken met ACPA niet afhankelijk van de aanwezigheid van HLA-SE, en werd er geen significante interactie tussen HLA-SE en roken gevonden. Daarnaast konden eerdere bevindingen in RA, dat roken

niet geassocieerd was met ACPA maar met RF of autoantistoffen in het algemeen, niet worden gerepliceerd in meta-analyse van asymptomatische populaties of in CSA-patiënten. Tijdens follow-up was HLA-SE geassocieerd met progressie naar IA in de totale CSA-populatie, en meta-analyse in drie artralgie-cohorten toonde dezelfde associatie in de ACPA-positieve subset. Roken was niet geassocieerd met IA-ontwikkeling, niet in de totale CSA-populatie, na ACPA-stratificatie of in meta-analyse met andere cohorten. Samen impliceren de resultaten van deze studie dat roken betrokken is bij de ontwikkeling van autoantistoffen en mogelijk bij de ontwikkeling van symptomen, maar niet bij verdere progressie naar IA. HLA-SE is niet betrokken bij de ontwikkeling van autoantistoffen, speelt mogelijk een rol bij de maturatie van autoantistoffen en de ontwikkeling van symptomen, en is geassocieerd met IA-ontwikkeling.

## Conclusies

In dit proefschrift hebben we CSA-patiënten onderzocht en gerapporteerd over de waarde van klinische tests, beeldvorming en immunologische factoren voor het voorspellen van RA. Ook hebben we de kennis over de pathogenese en timing van ziekteprocessen vergroot door immunologische, genetische en omgevingsfactoren te onderzoeken die bijdragen aan de ontwikkeling van RA in zowel asymptomatische als symptomatische ziektefasen. Hoewel er vooruitgang is geboekt, wordt met de huidige kennis nog niet aanbevolen om preventieve DMARD-behandeling buiten onderzoek setting te starten zolang klinisch aantoonbare inflammatoire artritis afwezig is. Om overbehandeling te voorkomen, is het noodzakelijk om te wachten met DMARD-behandeling tot we nog beter in staat zijn te voorspellen wie in de toekomst RA zal ontwikkelen en klinische onderzoeken de waarde van preventieve behandeling hebben aangetoond. Tot die tijd moet het onderzoek zich richten op het natuurlijke ziekteverloop van RA-ontwikkeling, waarbij het voorspellen van RA en kennis over ziektemechanismen verder worden geoptimaliseerd. Op termijn kan dit uiteindelijk leiden tot preventie van RA, door het geven van de juiste behandeling op het juiste moment, in personen met een hoog risico op RA-ontwikkeling.

