



Universiteit
Leiden
The Netherlands

A joint evaluation of local and systemic disease activity in treated-to-target rheumatoid arthritis

Heckert, S.L.

Citation

Heckert, S. L. (2024, June 20). *A joint evaluation of local and systemic disease activity in treated-to-target rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3764239>

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/1887/3764239>

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

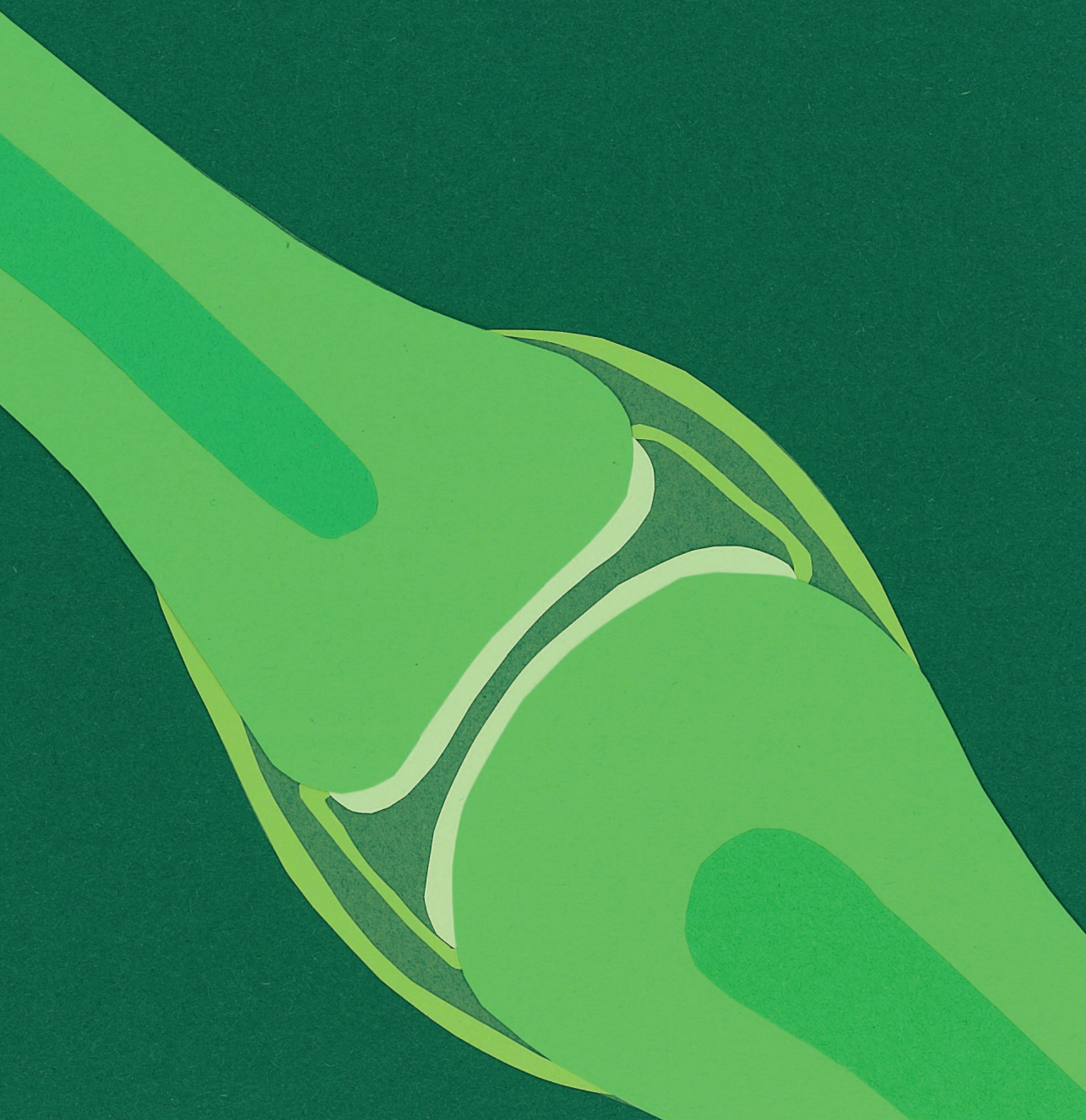
Addendum

Nederlandse samenvatting

Curriculum vitae

Publicatielijst

Dankwoord



Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift onderzochten we de uitkomsten van lokale ziekteactiviteit bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) en met juveniele idiopathische artritis (JIA) die ziekteactiviteit-gestuurd werden behandeld ('treat-to-target'). Daarnaast beschreven we de klinische en radiologische lange-termijn-uitkomsten van patiënten met RA die met treat-to-target therapie waren behandeld.

Achtergrondinformatie

Reumatoïde artritis

RA is een systeemziekte die gekarakteriseerd wordt door gewrichtspijn en -zwellen in meerdere gewrichten, voornamelijk veroorzaakt door inflammatie van het synovium. Wereldwijd komt RA bij 0,5 tot 1% van de mensen voor, waarbij vrouwen vaker aangedaan zijn dan mannen.^{1,2}

Hoewel de pathofysiologie van RA nog niet volledig opgehelderd is, is bekend dat een genetische predispositie in combinatie met omgevingsfactoren, zoals roken, een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van de ziekte. Tijdens de ontwikkeling van RA worden vaak auto-antilichamen aangetoond, in het bijzonder reumafactor (RF) en 'anticitrullinated protein antibodies' (ACPA). RA met en zonder aanwezigheid van auto-antilichamen, in het bijzonder ACPA, worden wel als twee verschillende ziekte-entiteiten gezien.³ Als gevolg van lokale ontstekingsprocessen kan er schade aan de gewrichten ontstaan, gekenmerkt door gewrichtsspleetversmalling en boterosies, welke zichtbaar gemaakt kunnen worden door röntgenstraling. De ziekteactiviteit van RA fluctueert doorgaans in de loop der tijd. Hoewel inflammatie onderdrukt kan worden door reumamedicatie kunnen opvlammingen van ziekteactiviteit plaatsvinden wanneer de behandeling wordt afgebouwd of onvoldoende effectief is. Naast de systemische inflammatie die plaatsvindt tijdens een opvlamming, zijn er mogelijk lokale factoren betrokken die invloed hebben op welke gewrichten ontstoken raken. Het beter bepalen van de respectievelijke rol van systemische en lokale ontstekingsprocessen kan mogelijk helpen behandelstrategieën te verbeteren.

Naast gewrichtsinflammatie bestaan er ook extra-articulaire RA manifestaties, waaronder interstitiële longziekte (RA-ILD). De geschatte prevalentie van RA-ILD varieert afhankelijk van de definitie en opsporingsmethode.⁴⁻⁷

Voor RA zijn verschillende behandelingen beschikbaar. Over het algemeen worden klassieke reumamedicijnen (conventional synthetic disease

modifying drugs, csDMARDs), als eerste behandelstap gebruikt, eventueel gecombineerd met korte-termijn glucocorticoïden. Bij onvoldoende effect kan een tweede (cs)DMARD worden toegevoegd, of kunnen patiënten overschakelen naar een andere (cs)DMARD. Sinds de laatste twee decennia zijn ook biological DMARDs (bDMARDs) beschikbaar voor de behandeling van RA. In de huidige behandelrichtlijnen wordt geadviseerd als behandeldoel remissie of een lage ziekteactiviteit aan te houden.

Treat-to-target strategieën hebben, samen met de inspanningen om DMARD behandeling zo vroeg mogelijk in het ziekteproces te starten, de behandeluitkomsten van patiënten met RA aanzienlijk verbeterd. Ontwikkelde patiënten met RA voorheen aanzienlijke radiologische gewrichtsschade en invaliderende gewrichtsmisvormingen, met een treat-to-target behandeling bleef gewrichtsschade beperkt en kon het fysiek functioneren grotendeels behouden worden.^{8, 9} Voor de introductie van treat-to-target behandeling was de sterfte bij patiënten met RA hoger dan die in de algemene populatie. In treat-to-target trials voor vroege RA werd een genormaliseerde overleving gezien na 10 tot 11 jaar aan follow-up.^{8, 9} Het bleef echter onduidelijk wat op lange termijn de resultaten zijn van de huidige treat-to-target strategie, aangezien resultaten met meer dan 10 jaar follow-up schaars zijn.

Ongedifferentieerde artritis

Artritis die niet onder een specifiek type artritis geschaard kan worden, wordt ongedifferentieerde artritis (undifferentiated arthritis, UA) genoemd. Van de patiënten met UA ontwikkelt 13-54% later RA.¹⁰ UA kan zich ook ontwikkelen tot andere vormen van artritis, of als UA blijven voortbestaan. De behandelstrategieën voor UA zijn grotendeels gebaseerd op die bij RA. In dit proefschrift richten we ons alleen op UA die er klinisch van verdacht wordt een vroege vorm van RA te zijn.

Juvenile idiopathische artritis

De diagnose JIA beschrijft een cluster van verschillende vormen van chronische artritis zonder bekende oorzaak met een aanvangsleeftijd voor het 16e levensjaar. In dit proefschrift onderzoeken we drie subcategorieën: oligoartritis, RF-negatieve polyartritis en artritis psoriatica.

Net zoals bij RA gaat men ervanuit dat de ontwikkeling van JIA afhankelijk is van een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. De behandeling van JIA bestaat uit lokale en systemische behandeling, afhankelijk van het type JIA, met als behandeldoel inactieve ziekte.

Gebruikte databases

Dit proefschrift is gebaseerd op analyse van databases van verschillende studies, waaronder de BeSt studie, de IMPROVED studie en de BeSt for kids studie.

De BeSt (BehandelStrategieën) studie is een gerandomiseerde klinische trial, uitgevoerd tussen 2000 en 2012, waarin patiënten met vroege RA gedurende tien jaar behandeld werden, met als behandeldoel een ziekteactiviteitsscore (DAS) van ≤ 2.4 .^{9,11} Patiënten werden bij start van de studie gerandomiseerd naar vier verschillende behandelarmen. In arm 1 kregen patiënten initieel csDMARD monotherapie, en werd er bij onvoldoende effect overgeschakeld naar een andere csDMARD. In arm 2 werd begonnen met csDMARD monotherapie en werd bij onvoldoende effect een extra csDMARD toegevoegd (opstapel-combinatietherapie). In arm 3 begonnen patiënten met csDMARD combinatietherapie en in arm 4 met een csDMARD in combinatie met een bDMARD (methotrexaat/infliximab).

De IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisone in Rheumatoid or Very Early arthritic disease) studie is een gerandomiseerde klinische trial, uitgevoerd tussen 2007 en 2015, waarin patiënten met vroege RA of UA gedurende vijf jaar behandeld werden, met als behandeldoel medicatievrije DAS-remissie ($DAS < 1.6$).¹² Alle patiënten startten met inductiebehandeling met een csDMARD (methotrexaat) en prednison. Na vier maanden werden patiënten die niet in vroege remissie waren gerandomiseerd naar arm 1 (toevoegen van de csDMARD sulfasalazine) of arm 2 (overschakelen naar methotrexaat met de bDMARD adalimumab).

In de BeSt for Kids studie, een gerandomiseerde klinische trial, werden patiënten met JIA gedurende twee jaar behandeld met als behandeldoel inactieve ziekte.¹³ Patiënten werden bij de start van de studie gerandomiseerd naar arm 1 (initiële csDMARD monotherapie met als eerstvolgende stap een dosisverhoging in geval van onvoldoende effect en daarna overschakelen naar de bDMARD etanercept), arm 2 (initiële behandeling met methotrexaat en prednison, gevolgd door dosisverhoging bij onvoldoende effect en daarna etanercept) of arm 3 (initiële combinatietherapie met etanercept en methotrexaat).

Lokale terugkeer van gewrichtsontsteking

Op basis van ons onderzoek hebben we geconstateerd dat lokale gewrichtsontstekingen bij patiënten met RA de neiging hadden om later in dezelfde gewrichten terug te komen (**Hoofdstuk 2**). Gewrichten die aan het begin van de behandeling gezwollen waren, hadden een grotere kans

om later opnieuw gezwollen te raken, en die zwelling kwam ook vaker terug —na het tussentijds verdwijnen van de zwelling— dan bij gewrichten die aanvankelijk niet gezwollen waren.

Dit verband was ook aanwezig bij de meest aangedane gewrichten, en het verband tussen aanvankelijke en latere zwelling was sterker binnen dezelfde gewrichten dan tussen verschillende gewrichten. Welke gewrichten ontstoken raken tijdens het ziektebeloop lijkt dus afhankelijk te zijn van lokale factoren, en dit effect lijkt groter dan alleen een verhoogde gevoeligheid voor inflammatie op basis van de anatomische locatie van het gewricht. Ook de duur van de aanvankelijke zwelling bleek van invloed op latere zwelling van het gewricht. We vonden een verband bij alle behandelde patiëntengroepen die we hebben bestudeerd (sequentiële csDMARD monotherapie, opstapelcombinatietherapie, initiële csDMARD combinatietherapie met prednison en initiële bDMARD/csDMARD combinatietherapie).

Bij gewrichten die tijdens follow-up vaker en langer waren gezwollen, was na tien jaar meer progressie van gewrichtsschade te zien (**Hoofdstuk 3**). Het verband tussen cumulatieve gewrichtszwelling en toename van lokale gewrichtsspleetversmalling was sterker dan het verband tussen cumulatieve gewrichtszwelling en toename van lokale erosies. Het verband tussen cumulatieve gewrichtszwelling en toename van lokale gewrichtsschade bleek te verschillen per behandelmethode. Het sterkste verband vonden we bij patiënten die sequentiële monotherapie kregen. Het minst sterke verband was te zien bij patiënten die initiële bDMARD/csDMARD combinatietherapie kregen. Cumulatieve duur van gewrichtspijn zonder gewrichtszwelling was minder sterk geassocieerd met schadeprogressie dan cumulatieve duur van gewrichtszwelling.

Ook bij kinderen met JIA had klinische gewrichtsontsteking de neiging lokaal terug te keren (**hoofdstuk 4**). Hoewel de mate waarin de verschillende gewrichten betrokken raken bij JIA verschilt per JIA-categorie (RF-negatieve poly-artculaire, oligoartculaire en psoriatische JIA), hebben we bij alle subtypes lokale terugkeer van de ontsteking gevonden. Het verband tussen aanvankelijke en latere ontsteking was bij alle drie de behandelstrategieën aanwezig (initiële csDMARD combinatietherapie, initiële MTX met prednison en initiële bDMARD/csDMARD combinatietherapie). In de follow-up periode van twee jaar hebben we geen verband gevonden tussen klinische gewrichtsontsteking en radiologische schade.

Langetermijn-uitkomsten van trials met een vroege treat-to-target benadering

Sinds er bij RA een vroege treat-to-target behandeling wordt gegeven is de overleving van deze patiënten verbeterd.^{15, 16} Sommige studies, inclusief de BeSt-studie met analyses van tien jaar follow-up, rapporteerden dat er niet langer sprake was van overmatige sterfte van patiënten die waren behandeld volgens deze verbeterde strategieën.^{8, 9} Er is echter ook gesuggereerd dat oversterfte pas later in het ziektebeloop zou optreden.¹⁷ Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** de lange-termijn-mortaliteit bestudeerd van patiënten met RA en met UA. Deze patiënten waren vijf of tien jaar behandeld met een treat-to-target strategie binnen de IMPROVED- en BeSt-studies. We ontdekten dat dertien en twintig jaar na de start van de behandeling oversterfte in beide trial cohorten voorkwam. Oversterfte werd na meer dan tien jaar zichtbaar, vooral bij patiënten die rookten en ACPA-positief waren. De vermindering van de levensverwachting in de dertienjarige follow-up periode van de IMPROVED-studie was 13 maanden. Voor BeSt was dit 10 maanden, berekend binnen de twintig jaar follow-up. In tegenstelling tot wat we weten uit eerdere studies, toen de treat-to-target strategie nog niet structureel werd ingezet, was de belangrijkste onderliggende doodsoorzaak maligniteit, en niet cardiovasculaire ziekte. Hogere ziekteactiviteit leek verband te houden met hogere mortaliteit.

Klinische en radiologische uitkomsten van reumatoïde en ongedifferentieerde artritis op lange termijn werden besproken in **Hoofdstuk 6**. Patiënten die met een treat-to-target strategie waren behandeld gedurende vijf (IMPROVED) en tien (BeSt) jaar, werden uitgenodigd voor een lange-termijn-vervolgbezoek, twaalf en twintig jaar na de start van de behandeling. De meeste patiënten waren bij het vervolgbezoek in remissie en het fysiek functioneren was relatief intact. De fysieke kwaliteit van leven was enigszins slechter dan onder de algemene bevolking, maar de mentale kwaliteit van leven was vergelijkbaar. De progressie van radiologische schade was beperkt vergeleken met resultaten van voor de treat-to-target benadering. De schade bestond vooral uit gewrichtsspleetversmalling, wat aangeeft dat de schadeprogressie gedeeltelijk veroorzaakt kan zijn door leeftijd-gerelateerde veranderingen van het gewricht. De radiologische schade verschilde tussen patiënten die verschillende initiële behandelstrategieën hadden ondergaan in de BeSt-studie. De progressie van radiologische schade was minder bij de bDMARD/csDMARD combinatietherapie. Bij IMPROVED werden er geen verschillen gevonden tussen de verschillende behandelgroepen.

Interstitiële longziekte bij treated-to-target RA

In **Hoofdstuk 7** beschreven we de incidentie en prevalentie van RA-ILD in ziekenhuizen in vijf landen wereldwijd (Nederland, India, Mexico, Zuid-Afrika en Colombia). De incidentie was relatief laag (tussen 1,6 en 6,6 per 1.000 patiëntjaren) en verschilde tussen de landen, met de hoogste incidentie in Zuid-Afrika. Het is moeilijk vast te stellen of deze verschillen zijn toe te schrijven aan variaties in genetische en omgevingsfactoren, het type ziekte, verschillen tussen behandelingen tussen de landen, of dat ze eerder weerspiegelen hoe de screening en diagnostiek per land verschillen.

In een samengestelde dataset van verschillende landen onderzochten we het verband tussen RA-ziekteactiviteit en RA-ILD. Er bleek, binnen een beperkte follow-up tijd, geen statistisch significant verband te bestaan tussen RA-ziekteactiviteit en de ontwikkeling van RA-ILD. We vonden wel een hogere ziekteactiviteit bij patiënten die waren gediagnosticeerd met RA-ILD *na* de ILD-diagnose, vergeleken met patiënten *mét* RA maar *zónder* ILD met een even lange follow-up. Er was geen duidelijk verschil in behandeling tussen de patiënten met en zonder RA-ILD, voor noch na de ILD-diagnose.

'Toegevoegde waarde van verdere intensivering van de behandeling

Samenvattend hebben we, ondanks de voordelen van vroege treat-to-target behandeling, op lange termijn oversterfte waargenomen bij een patiëntengroep met RA of UA die treat-to-target behandeling hadden gekregen in een trial setting. We zagen ook dat het fysieke functioneren en de gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven bij overlevende patiënten niet zo goed was als onder de algemene bevolking. Bovendien was de gewrichtsschade bij deze patiënten toegenomen, ondanks de treat-to-target therapie. Dit roept de vraag op of extra intensivering van de behandeling de resultaten verder kan verbeteren. Ik bespreek verschillende opties.

Potentiële effecten van behandelintensivering op lokale gewrichtsontsteking

Een van de hypothesen die lokale terugkeer van gewrichtsontsteking zou kunnen verklaren, is het fenomeen tissue priming: gewrichten die eerder blootgesteld zijn aan inflammatoire prikkels raken gesensibiliseerd, waardoor ze gevoeliger zijn voor toekomstige gewrichtsontsteking.¹⁸ Snelle onderdrukking van inflammatie kan tissue priming, en daarmee de terugkeer van inflammatie in dat gewricht, mogelijk voorkomen. Echter zagen wij in alle behandelgroepen terugkeer van inflammatie in de oorspronkelijk aangedane gewrichten, ook in de groep die behandeld werd met een csDMARD/bDMARD combinatie, gepaard gaand met snellere onderdrukking van ziekteactiviteit. Snelle onderdrukking van inflammatie met de huidige beschikbare behandelingen is dus wellicht onvoldoende om lokale terugkeer

van inflammatie te voorkomen.

Het is ook mogelijk dat klinische tekenen van inflammatie niet de juiste zijn om op te varen bij een treat-to-target behandeling. In 27-66% van de gewrichten die bij een klinische beoordeling niet gezwollen waren werd toch subklinische inflammatie gevonden middels MRI.¹⁹ Het zou dus zo kunnen zijn dat gewrichtsontsteking die wij als terugkerend hebben beschouwd subklinisch nog aanwezig was tussen de verschillende episodes van klinische ontsteking door. Toch leek in eerdere studies het sturen van de behandeling op afwezigheid van inflammatie zoals gezien met echografie geen meerwaarde te hebben ten opzichte van een conventionele treat-to-target strategie.^{20, 21} In deze studies werd de resterende inflammatie wel voornamelijk behandeld met glucocorticoidinjecties, dus het is mogelijk dat echogeleide treat-to-target strategieën die gebruik maken van lokale behandelingen met een langere werkingsduur wel effectief zijn.

Potentiële effecten van verdere behandelintensivering op radiologische schade

Als terugkeer van gewrichtsinflammatie verder beperkt kan worden zullen radiologische uitkomsten waarschijnlijk ook verbeteren, aangezien wij aantoonde dat de frequentie van gewrichtsontsteking en progressie van radiologische schade in hetzelfde gewricht met elkaar geassocieerd zijn. Er zijn echter mogelijk nog meer manieren om schadeprogressie te beperken. We zagen namelijk dat in de groep die behandeld werd met initiële methotrexaat/infliximab combinatietherapie de associatie tussen cumulatieve gewrichtszwelling en radiologische schade binnen een gewricht minder groot was dan in de andere behandelgroepen. Er was dus bij dezelfde duur van gewrichtsontsteking minder schade opgetreden. Ook op lange termijn zagen wij minder schadeprogressie in de groep die initieel met infliximab was behandeld. Deze (gedeeltelijke) loskoppeling van ziekteactiviteit en gewrichtsschade bij het gebruik van TNF-inhibitoren is ook in andere studies beschreven.²²⁻²⁴

Potentiële effecten van verdere behandelintensivering op sterfte

Er zijn verschillende verklaringen voor het feit dat wij bij patiënten die aan de BeSt- en IMPROVED-studie hadden deelgenomen nog steeds late oversterfte vonden, ondanks het gebruik van verbeterde behandelstrategieën. Ten eerste zou het zo kunnen zijn dat de ziekteactiviteit die nog bestaat ondanks treat-to-target behandeling een negatieve invloed heeft op de overleving. Deze hypothese wordt ondersteund door de associatie die we vonden tussen de bezinkingswaarden en sterfte, en het beschermende effect van medicatievrije remissie op mortaliteit. Echter vonden we in de IMPROVED

studie, die een strikter behandeldoel had dan de BeSt studie, net als in de BeSt studie oversterfte. Het aanhouden van een strikter behandeldoel is dus waarschijnlijk niet genoeg om oversterfte te voorkomen. Intensivering van de behandeling door keuze van andere medicatie is mogelijk wel effectief, aangezien we geen oversterfte vonden in de groep die oorspronkelijk methotrexaat/infliximab kreeg. Het is ook mogelijk dat de oversterfte niet veroorzaakt wordt door factoren die het gevolg zijn van RA, maar door factoren, zoals roken, die onderliggend zijn aan of geassocieerd zijn met RA en die op zichzelf een risico vormen voor vroegtijdig overlijden. In dat geval heeft verdere intensivering van RA behandeling dus geen effect.

Haalbaarheid van verdere behandelintensivering

Ter aanvulling op de vraag of intensivering van de behandeling effectief is, moet men zich ook afvragen of verdere intensivering haalbaar is. Behandelintensivering in de zin van striktere behandeldoelen (lagere ziekteactiviteit) is onderzocht in een studie die BeSt en IMPROVED met elkaar vergeleek. In IMPROVED, waarin een strikter behandeldoel werd aangehouden (DAS<1.6), was er vaker sprake van protocolovertredingen, wat erop duidt dat het lastiger is om aan een strikter behandeldoel vast te houden.²⁵ Patiënten die behandeld werden met een strikter behandeldoel waren vaker in (medicatievrije) DAS-remissie dan patiënten die een minder strikt behandeldoel hadden, maar er was geen verschil in radiologische en functionele uitkomsten.^{26,27} Hieruit kan opgemaakt worden dat het nastreven van striktere behandeldoelen slechts beperkte effecten heeft op lange-termijn-uitkomsten, of dat striktere behandeldoelen gebaseerd zouden moeten zijn op andere ziekteactiviteitsmaten dan momenteel gebruikt worden.

Anderszins zouden nieuwe behandelingen voor RA verbeterde lange-termijn-uitkomsten kunnen opleveren. Hieronder zouden bijvoorbeeld de targeted synthetic DMARDs kunnen vallen, die niet in dit proefschrift zijn beschreven en waarvoor nog geen lange-termijn-uitkomsten beschikbaar zijn, of behandelingen die nog ontwikkeld moeten worden.

Conclusie

In dit proefschrift toonden wij aan dat gewrichtsontsteking de neiging heeft lokaal terug te keren in dezelfde gewrichten bij zowel RA als JIA. Bij RA was dit geassocieerd met radiologische schade. Deze associatie was minder sterk bij patiënten die behandeld waren met initiële methotrexaat/infliximab combinatiebehandeling, en deze patiënten hadden ook betere behandeluitkomsten in een lange-termijn-follow-up-studie van twee treat-to-target trials. Over het algemeen waren radiologische schade en functionele beperkingen mild bij patiënten die in deze trials behandeld waren. Echter

zagen wij wel oversterfte in onze studiepopulatie. Of klinische uitkomsten en overleving verder verbeterd kunnen worden kan niet bepaald worden op basis van onze resultaten, maar mogelijk kunnen betere beheersing van de ziekteactiviteit, ofwel met aangepaste behandelstrategieën, ofwel met nieuwe therapieën, gunstig zijn.

Referenties

1. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863-77.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
3. Lassere MN, Rappo J, Portek IJ, Sturgess A, Edmonds JP. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. *Intern Med J.* 2013;43(1):66-72.
4. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62(6):1583-91.
5. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial Lung Disease in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1997;156(2):528-35.
6. Carmona L. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2003;62(9):897-900.
7. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):99-110.
8. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, Kautiainen H, Järvenpää S, Leirisalo-Repo M, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1222-31.
9. Markuske IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Groenendael JHLM, Han KH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis After 10 Years of Tight Controlled Treatment. *Annals of Internal Medicine.* 2016;164(8):523.
10. Hazes JM, Luime JJ. The epidemiology of early inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):381-90.
11. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(11):3381-90.
12. Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, Goekoop RJ, van Oosterhout M, van Groenendael J, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):111-8.
13. Hissink Muller PCE, Brinkman DMC, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatric Rheumatology.* 2017;15(1).
14. van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S100-5.
15. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality

- in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):505-12.
16. van Nies JA, de Jong Z, van der Helm-van Mil AH, Knevel R, Le Cessie S, Huizinga TW. Improved treatment strategies reduce the increased mortality risk in early RA patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2210-6.
 17. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(3):362-70.
 18. Friščić J, Böttcher M, Reinwald C, Bruns H, Wirth B, Popp S-J, et al. The complement system drives local inflammatory tissue priming by metabolic reprogramming of synovial fibroblasts. *Immunity*. 2021.
 19. Krabben A, Stomp W, Huizinga TWJ, Van Der Heijde D, Bloem JL, Reijnen M, et al. Concordance between inflammation at physical examination and on MRI in patients with early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(3):506-12.
 20. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(6):1043-50.
 21. Haavardsholm EA, Aga A-B, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 2016:i4205.
 22. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1020-30.
 23. Landewé R, van der Heijde D, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3119-25.
 24. Keystone E. Recent concepts in the inhibition of radiographic progression with biologics. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):231-7.
 25. Akdemir G, Markusse IM, Goekoop-Ruiterman YP, Steup-Beekman GM, Grillet BA, Kerstens PJ, et al. Rheumatologists' adherence to a disease activity score steered treatment protocol in early arthritis patients is less if the target is remission. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):317-26.
 26. Akdemir G, Markusse IM, Bergstra SA, Goekoop RJ, Molenaar ET, van Groenendaal J, et al. Comparison between low disease activity or DAS remission as treatment target in patients with early active rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2018;4(1):e000649.
 27. Messelink MA, Broeder AAd, Marinelli FE, Michgels E, Verschueren P, Aletaha D, et al. What is the best target in a treat-to-target strategy in rheumatoid arthritis? Results from a systematic review and meta-regression analysis. *RMD Open*. 2023;9(2):e003196.