



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Clinically suspect arthralgia: the course towards rheumatoid arthritis and spontaneous resolution**

Khidir, S.J.H.

### **Citation**

Khidir, S. J. H. (2026, April 14). *Clinically suspect arthralgia: the course towards rheumatoid arthritis and spontaneous resolution*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4301831>

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/1887/4301831>

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



**Nederlandse samenvatting**

**Curriculum vitae**

**List of publications**

**Dankwoord**



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift richt zich op de symptomatische risicofase van reumatoïde artritis (RA), aangeduid als clinically suspect arthralgia (CSA). In de fase van CSA hebben patiënten geen klinische artritis, maar vertonen ze wel symptomen van pijn in de kleine gewrichten, wat volgens de expertise van de reumatoloog klinisch verdacht is voor progressie naar RA. De doelen van dit proefschrift waren enerzijds het ontrafelen van het beloop van CSA en de risicofactoren voor progressie naar RA, en anderzijds het bestuderen van het tegenovergestelde ziektebeloop, namelijk spontane reversie van CSA (deel I). Daarnaast werd in deel II ingegaan op patiënt gerapporteerde uitkomsten en ervaringen van patiënten met CSA en vroege RA.

### Deel I: Naar een verklaring van de overgang van CSA naar reumatoïde artritis en naar spontane reversie

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op CSA-patiënten die gedurende follow-up progressie vertoonden naar RA middels klinisch vastgestelde artritis. Door deze overgangsfase te bestuderen, konden vroege kenmerken van RA en risicofactoren voor ziekteprogressie worden geïdentificeerd. Daarnaast werd ook de groep patiënten onderzocht bij wie spontaan herstel van de risicofase optrad.

RA wordt bij diagnose doorgaans gekenmerkt door een symmetrische ontsteking van de kleine gewrichten van handen en voeten. Het was echter onbekend of de eerste gewrichtsbetrokkenheid zich vooral in de handen of voeten manifesteert. In **hoofdstuk 2** werd aangetoond dat RA zich in de vroege fase voornamelijk in de handen ontwikkelt. Dit werd consistent vastgesteld op basis van drie uitkomstmaten: functionele beperkingen, drukpijnlijke gewrichten en subklinische ontsteking op MRI. Daarnaast bleek verminderde handfunctie, met name moeite met aankleden gemeten met een enkele vraag uit de Health Assessment Questionnaire (HAQ), voorspellend voor progressie van CSA naar RA. Deze eenvoudige vraag kan daarmee van toegevoegde waarde zijn in de klinische praktijk.

In **hoofdstuk 3** werd de relatie tussen opleidingsniveau, als maat voor sociaaleconomische status (SES), en de ontwikkeling van RA onderzocht. CSA-patiënten met een lager opleidingsniveau bleken een duidelijk verhoogd risico te hebben op progressie naar RA vergeleken met patiënten met een hoger opleidingsniveau. Deze bevinding werd bevestigd in een ander onafhankelijke

cohort. De associatie tussen opleidingsniveau en de verhoogde kans op ontwikkeling van RA was onafhankelijk van bekende risicofactoren zoals roken, body mass index (BMI) en patiëntvertraging. Een mediatieanalyse liet zien dat deze relatie deels werd verklaard door een hogere mate van subklinische gewrichtsontsteking op MRI. Hiermee wordt het belang van SES in het ontstaan van RA onderstreept.

**Hoofdstuk 4** onderzocht de relatie tussen gebitsverlies, als proxy voor ernstige parodontitis, en de ontwikkeling van RA. Tandextracties waren geassocieerd met het ontstaan van RA bij ACPA-positieve, maar niet bij ACPA-negatieve CSA-patiënten. Deze associatie bleek onafhankelijk van SES, roken, BMI en leeftijd. Bovendien hadden ACPA-positieve patiënten met tandverlies meer subklinische ontsteking op MRI. Er werden echter geen verschillen gevonden in auto-antilichaamprofielen tussen ACPA-positieve patiënten met en zonder tandextractie.

In **hoofdstuk 5** werd onderzocht of door patiënten gerapporteerde gewrichtszwelling voorspellend is voor het ontstaan van RA. Zelf gerapporteerde zwelling bleek geassocieerd met subklinische ontsteking op MRI en echografie, en met een verhoogde kans op het ontwikkelen van inflammatoire artritis. Wanneer echter MRI-ontsteking werd meegenomen in het model, verminderde de voorspellende waarde van zelf gerapporteerde zwelling. Hoewel de positieve voorspellende waarde relatief laag was, blijft het uitvragen van zwelling een eenvoudige, kosteloze en laagdrempelige methode die in de dagelijkse praktijk toepasbaar is.

**Hoofdstuk 6** richtte zich op CSA-patiënten die geen RA ontwikkelden, maar bij wie spontane reversie van de risicofase optrad. Aangezien het merendeel van de CSA-patiënten geen progressie tot RA vertoont, is deze uitkomst klinisch zeer relevant. De definitie van reversie werd onderzocht door een door de reumatoloog vastgestelde resolutie van CSA te vergelijken met door de patiënt gerapporteerde pijnvermindering. Reumatoloog-bevestigde resolutie bleek de meest valide definitie. Deze patiënten vertoonden tevens een spontane afname van subklinische ontsteking en functionele beperkingen. Een kleine subgroep met zowel verdwijning van pijn als ochtendstijfheid liet zelfs een nog gunstiger beloop zien. Spontane reversie trad op bij zowel ACPA-negatieve als ACPA-positieve patiënten. Opvallend was dat ook een aanzienlijk deel van de ACPA-positieve CSA-patiënten spontaan herstelde. Dit wijst erop dat naast risicofactoren voor ziekteprogressie, er mogelijk ook beschermende factoren

bestaan die bijdragen aan herstel van het immuun evenwicht.

## **Deel II: Naar begrip van de ziektelast van patiënten met CSA**

In het tweede deel van dit proefschrift stond de beleving en ziektelast van patiënten met klinisch verdachte artralgie (CSA) centraal, aan de hand van patiënt gerapporteerde uitkomsten en ervaringen. Waar het wetenschappelijk en klinisch onderzoek vaak is gericht op biomarkers, vroege diagnostiek en preventieve strategieën, is het minstens zo belangrijk om aandacht te hebben voor wat patiënten zelf ervaren en welke uitkomsten zij als relevant beschouwen. In dit deel werden ziektepercepties, vermoeidheid en (de waarde van) patiënt gerapporteerde zwelling onderzocht.

In **hoofdstuk 7** bestuderen we ziektepercepties van patiënten met CSA. Ziektepercepties beschrijven de cognitieve en emotionele opvattingen die patiënten hebben over hun aandoening. Hoewel bij patiënten met CSA nog geen klinisch aantoonbare artritis aanwezig is, is bekend dat zij al aanzienlijke functionele beperkingen en werkverlies kunnen ervaren, wat tevens een psychologische belasting kan vormen. In deze studie bleek dat de ernst van ziektepercepties bij presentatie met CSA vergelijkbaar was met die bij patiënten met een vastgestelde RA-diagnose. Longitudinale analyses lieten zien dat deze percepties bij patiënten die later RA ontwikkelden, grotendeels stabiel bleven. Opvallend was dat CSA-patiënten hun klachten vooral toeschreven aan fysieke belasting en erfelijkheid, terwijl leefstijlfactoren zoals overgewicht en roken nauwelijks werden genoemd. Dit wijst op een kennislacune en benadrukt het belang van betere patiëntvoorlichting over beïnvloedbare risicofactoren, waarbij zorgverleners een belangrijke rol spelen.

In **hoofdstuk 8** werden verschillen tussen ACPA-positieve en ACPA-negatieve CSA-patiënten onderzocht. Steeds meer aanwijzingen tonen aan dat deze twee vormen van RA verschillende ziekte-entiteiten vertegenwoordigen, met uiteenlopende genetische en omgevingsfactoren en verschillende lange termijn uitkomsten, ondanks een vergelijkbaar klinisch beeld bij diagnose. Het Leidse CSA-cohort is hierbij uniek doordat inclusie plaatsvindt op basis van klinische presentatie en onafhankelijk van de auto-antistofstatus, waardoor zowel ACPA-positieve als ACPA-negatieve CSA-patiënten konden worden bestudeerd. De verschillen tussen deze groepen werden onderzocht bij twee tegengestelde uitkomsten: progressie naar RA en spontane resolutie van CSA. ACPA-positieve patiënten hadden in de pre-RA-fase een lagere patiënt

gerapporteerde ziektelast dan ACPA-negatieve patiënten. Daarentegen nam de subklinische gewrichtsontsteking bij ACPA-positieve patiënten sneller toe tijdens de ontwikkeling naar RA. Ook bij patiënten met spontane resolutie bleef de subklinische ontsteking bij ACPA-positieven hoger dan bij ACPA-negatieven. De samenhang tussen veranderingen in ziektelast en subklinische ontsteking was over het algemeen zwak, maar consistent sterker bij ACPA-positieve ziekte. Deze bevindingen ondersteunen het concept dat ACPA-positieve en ACPA-negatieve RA verschillende pathofysiologische processen kennen.

**Hoofdstuk 9** bestudeert vermoeidheid, een belangrijke uitdaging in RA, het beloop van vermoeidheid en de relatie met inflammatie in de CSA-fase. Bij CSA-patiënten die RA ontwikkelden nam vermoeidheid jaarlijks toe met gemiddeld 7 punten op een schaal van 0 tot 100, terwijl bij patiënten die geen RA ontwikkelden juist een afname van vermoeidheid werd gezien. De relatie tussen vermoeidheid en ziekteactiviteit bleek sterker in de CSA-fase dan bij patiënten met vastgestelde RA, wat wijst op een fase-afhankelijk verband waarbij ontsteking vooral in de vroege fase een belangrijke rol speelt. Daarnaast rapporteerden ACPA-positieve CSA-patiënten die RA ontwikkelden minder vermoeidheid dan ACPA-negatieve patiënten, terwijl de samenhang tussen vermoeidheid en ontsteking juist sterker was bij ACPA-positieve ziekte. Ook deze resultaten onderstrepen de verschillen in onderliggende ziekteprocessen tussen beide subtypen.

## CONCLUSIE

Samenvattend kunnen de belangrijkste conclusies en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek als volgt worden geformuleerd, op basis van de bevindingen uit beide delen van dit proefschrift.

1. Het verklaren van het ontstaan van RA blijft een essentieel doel om de complexiteit van deze ziekte verder te ontrafelen. RA wordt gekenmerkt door een samenspel van genetische, omgevings- en immunologische factoren. Dit proefschrift laat zien dat naast klassieke risicofactoren ook SES en parodontale aandoeningen een relevante rol spelen in het ziekteproces. Deze factoren dienen te worden geïntegreerd in modellen die het multifactoriële karakter van RA beter weerspiegelen.
2. De aandacht moet worden verlegd naar het fenomeen van spontane reversie van de risicofase van RA. In dit proefschrift werd aangetoond dat spontane reversie voorkomt bij zowel autoantistof-positieve als

autoantistof-negatieve patiënten met CSA, en dat deze het best kan worden gedefinieerd als door de reumatoloog bevestigde resolutie van CSA. Inzicht in de mechanismen die sommige patiënten in staat stellen om terug te keren naar een gezonde toestand met afnemende ontsteking en zonder progressie naar klinische RA, kan waardevolle nieuwe inzichten opleveren in de pathogenese van RA. Deze benadering vormt een belangrijke aanvulling op onderzoek naar risicofactoren voor ziekteprogressie.

3. Patiënt gerapporteerde uitkomsten moeten structureel worden meegenomen bij het streven naar een volledig begrip van het ontstaan en beloop van RA. Wanneer personen met een verhoogd risico vooral worden benaderd vanuit het perspectief van 'nog geen RA', bestaat het risico dat hun ervaren klachten en beperkingen worden onderschat of genegeerd. Bovendien laat de matige samenhang tussen patiënt gerapporteerde uitkomsten en MRI-gedeteteerde ontsteking zien dat er een noodzaak is voor verder onderzoek naar samengestelde maten van ontstekingsactiviteit patiënt gerapporteerde uitkomsten.

### SAMENVATTING VAN DE ONDERZOEKSAGENDA

De bovenstaande conclusie en eerdere discussie kunnen worden samengevat in de volgende toekomstige onderzoeksperspectieven, die zich richten op enkele kerngebieden om ons begrip van de pathofysiologie van RA te verdiepen en de patiëntenzorg te verbeteren:

- Het ontrafelen van de opeenvolging van gebeurtenissen en 'hits' ("ketting van kralen") die leiden tot RA.  
Breng in kaart hoe biologische, omgevings- en psychosociale factoren in de tijd met elkaar interageren en zo de progressie van gezondheid naar CSA en RA aansturen. Dit overkoepelende raamwerk moet inzicht geven in hoe afzonderlijke 'hits' zich opstapelen en op welke momenten gerichte interventies het traject richting RA kunnen doorbreken.
- Het bevorderen van onderzoek naar de rol van sociaaleconomische status (SES) in de vroege ontwikkeling van RA.  
Genereer robuust bewijs over de rol van SES en het complexe web van meerdere, gelijktijdig voorkomende en elkaar beïnvloedende factoren in vroege RA. Een mixed-methods benadering binnen een syndemisch kader kan verduidelijken hoe deze factoren naast elkaar bestaan en in de tijd op elkaar inwerken, en kan bijdragen aan het aanpakken van structurele gezondheidsongelijkheden.
- Het verduidelijken van de rol van parodontale aandoeningen en P. gingivalis

bij RA.

Beoordeel de parodontale status en de aanwezigheid van P. gingivalis rechtstreeks in longitudinale studies bij asymptomatische personen en CSA-patiënten om hun bijdrage aan het risico op RA vast te stellen, afzonderlijk voor ACPA-positieve en ACPA-negatieve ziekte.

- Het ontrafelen van mechanismen die spontane terugkeer van CSA beïnvloeden.

Gebruik longitudinale onderzoeksopzetten en omics-benaderingen om factoren te onderzoeken die CSA-resolutie beïnvloeden, waaronder leefstijl, rijping van de auto-antistofrespons, cytokinebalans en lokale, gewrichtsspecifieke processen die bijdragen aan het herstellen van homeostase (“beschermende hits”).

- Het integreren van beeldvorming en translationeel onderzoek in de vroege fasen van RA.

Pas seriële MRI en histologische weefselanalyses toe, met name van handgewrichten, om klinische bevindingen te valideren, causale inferentie te versterken en vroege veranderingen op weefselniveau te identificeren.

- Het ontwikkelen en valideren van een samengestelde maat voor ziekteactiviteit bij personen met risico.

Deze maat kan worden gebruikt om de inflammatoire status, het beloop en de uitkomsten van de at-risk fase te monitoren.

- Het inbedden van patiëntenperspectieven in onderzoeksprioriteiten.

Betrek patiënten actief bij de selectie van onderzoeksonderwerpen en studieopzetten om verschillen tussen het medische en het patiëntenperspectief en hun prioriteiten inzichtelijk te maken.

- Het verbreden van onderzoeksdoelen voorbij uitsluitend inflammatoire uitkomsten.

Stel verbetering van algemene patiëntuitkomsten, zoals vermoeidheid, pijn en functioneren, centraal naast ontsteking, en stimuleer onderzoek naar zowel farmacologische als niet-farmacologische interventies gericht op het verminderen van de ziektelast voor de patiënt.