

Samenvatting

Macrofagen PET als beeldvormende techniek voor Reumatoïde Artritis – mogelijkheden voor vroege diagnose en monitoren van ziekteactiviteit

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische auto-immuunziekte die kan leiden tot gewrichtsschade indien patiënten niet snel en adequaat behandeld worden. Het is daarom van belang dat de ziekte in een vroeg stadium opgespoord wordt. Voorts is goede monitoring van ziekteactiviteit belangrijk om de behandeling zo nodig bij te kunnen stellen.

Vroege diagnose

RA wordt doorgaans ontdekt omdat patiënten hun (huis)arts bezoeken met pijnlijke en/of gezwollen gewrichten. Er zijn echter sterke aanwijzingen dat het immuunsysteem reeds héél vroeg ontspoord is, met aanwezigheid van ontstekingscellen in de gewrichten, zelfs voordat er van buitenaf iets aan de gewrichten te zien is. Dit laatste wordt een 'subklinische ontsteking' genoemd. In dit vóór stadium van RA hebben patiënten vaak wel al gewrichtspijn (artralgie) en wordt de auto-antistof anti-gecitrullineerd proteïne (ACPA, een antistof die lichaamseigen eiwit herkent) in het bloed aangetoond. Het zou mooi zijn als de aanwezigheid van auto-antistoffen precies kan voorspellen of iemand RA krijgt of niet. Helaas krijgt lang niet iedereen met auto-antistoffen RA (30-50%), waardoor de voorspellende waarde onvoldoende hoog is om de hoog risico groep goed te kunnen selecteren. Gezien het belang van zeer vroege opsporing, wordt gekeken naar andere (aanvullende) technieken om patiënten te identificeren die RA zullen ontwikkelen. Eén daarvan is het in beeld brengen van subklinische gewrichtsontstekingen met moderne beeldvorming, zoals positron emissie tomografie (PET).

Monitoren van ziekteactiviteit

Als de diagnose RA eenmaal gesteld is, worden patiënten zo snel mogelijk behandeld. Helaas is genezing niet mogelijk, maar met de huidige medicijnen kunnen de gewrichtsontstekingen zeer goed onderdrukt worden. Hierdoor bereiken steeds meer patiënten met RA het stadium van 'remissie', wat betekent dat aan de buitenkant en in het bloed geen tekenen van ziekteactiviteit meer gevonden kunnen worden en dat ook de patiënt zelf vindt dat de ziekte rustig is. Helaas tonen verschillende studies aan dat er – ondanks het bereiken van remissie – toch nog een risico op toekomstige gewrichtsschade is. Dit wijst op het bestaan van sluimerende, subklinische gewrichtsontstekingen, die met de huidige screening voor remissie niet worden ontdekt. Ook in dit geval kunnen beeldvormende technieken, zoals PET, mogelijk uitkomst bieden.

De beeldvormende techniek PET

Voor het maken van een PET scan wordt een kleine hoeveelheid van een radioactieve stof (een 'tracer') ingespoten. In onze studies werd een stof gebruikt die gericht bindt aan ontstekingscellen of ontstekingseiwitten, die in ontstoken gewrichten aanwezig zijn. Vervolgens maakte de PET camera ze op foto's zichtbaar door de uitgezonden straling op te sporen. Bij PET kan de ontsteking op celniveau zichtbaar worden gemaakt. Daarentegen brengen andere veelvuldig gebruikte technieken (bijvoorbeeld MRI en echografie) in de reumatologie vooral de (anatomische) gevolgen van ontsteking in beeld, zoals verdikking van het gewrichtsslijmvlies en botschade.

In een eerdere studie werd opname van de PET tracer (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 gezien in de gewrichten van RA patiënten die duidelijk ontstoken waren. (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 bindt aan een eiwit, genaamd 'translocator proteïn' (TSPO), dat aanwezig is in een ontstekingscel die 'macrofaag' wordt genoemd. Deze ontstekingscel speelt een belangrijke rol in het ziekteproces van RA.

Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken of (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 PET ook een goede opsporingmethode was voor subklinische gewrichtsontstekingen en daarmee gebruikt kon worden voor zowel vroege opsporing als monitoring van ziekte. Daarnaast werden in het tweede deel van dit proefschrift drie alternatieve macrofagen PET tracers getest en vergeleken met (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 in een RA ratten model.

Deel I. In beeld brengen van subklinische ontstekingen in RA

In *hoofdstuk 2* werd een systematisch overzicht gegeven van de bestaande PET studies bij patiënten met gewrichtsontstekingen. Hieruit kwam naar voren dat er tot dusver slechts een beperkt aantal studies waren, waarin gekeken werd naar de mogelijkheid om subklinische ontstekingen met PET te onderzoeken.

Hoofdstuk 3 richtte zich op de vroegdiagnostiek van RA. Er werd aangetoond dat (R) - $[^{11}\text{C}]$ PK11195 PET subklinische ontstekingen in handen en polsen van ACPA positieve artralgie patiënten in beeld kon brengen. Deze subklinische ontstekingen werden in beeld gebracht als donkere spots (zie Figuur 1). Alle patiënten (14% van de totale groep) bij wie de PET afwijkingen toonde (dit wordt een positieve PET genoemd) ontwikkelden uiteindelijk binnen 14 maanden reumatoïde artritis. De PET scans van gezonde vrijwilligers toonden geen afwijkingen. In *hoofdstuk 4* werden de resultaten van MRI scans in dezelfde groep patiënten beschreven. Bij de meerderheid van de patiënten (93%) werden afwijkingen op de MRI gezien die wezen op subklinische ontstekingen. Anders dan bij de PET, kon er echter geen relatie worden aangetoond met het ontstaan van RA. Ook MRI scans van gezonde vrijwilligers toonden afwijkingen. Dit wijst erop dat mogelijk niet alles wat te

zien is op de MRI, ook relevant is. Er werden voorzichtige eerste aanwijzingen gevonden dat gewrichtsschade door veroudering kon zorgen voor een signaal op de MRI scan welke leek op ontsteking maar geen betekenis had.

In *hoofdstuk 5 en 6* werd onderzocht of er aanwijzingen voor subklinische ontstekingen te zien waren op PET en MRI scans van RA patiënten in remissie. In *hoofdstuk 5* werden patiënten onderzocht met kort bestaande RA, die door middel van een intensief medicatieschema in remissie waren gekomen. Er werden bij 11/25 (44%) patiënten aanwijzingen voor subklinische ontsteking in handen/polsen gevonden op de PET scan. Bovendien werden er meer PET afwijkingen gevonden bij patiënten die later een opvlamming van gewrichtsontstekingen kregen in handen en/of polsen dan bij patiënten waarbij de ziekte rustig bleef. De MRI kon geen onderscheid maken tussen beide groepen. Deze resultaten werden bevestigd in een tweede groep RA patiënten met langer bestaande ziekte (gemiddeld 9 jaar) (*hoofdstuk 6*).



Figuur 1. Voorbeeld van een (*R*)- ^{11}C PK11195 PET scan van de handen en polsen van een (A) ACPA positieve artralgie patient, (B) controle reumatoïde artritis patiënt met actieve, ook klinisch waarneembare, gewrichtsontstekingen, (C) gezonde vrijwilliger. Pijlen wijzen naar gewrichten met verhoogde opname van de PET tracer, welke afwezig is in de gezonde vrijwilliger. Er is achtergrondopname van de tracer aanwezig in de handspieren, beenmerg/botweefsel en in het gebied van de nagels. R= rechts.

Deel II. Nieuwe PET tracers

In deel 2 van dit proefschrift werd in een rattenmodel voor RA de tracer (*R*)- ^{11}C PK11195 vergeleken met 3 nieuwe macrofagen tracers. Gedurende het onderzoek beschreven in deel 1 van dit proefschrift werd gezien dat (*R*)- ^{11}C PK11195 niet alleen in de (ontstoken) gewrichten, maar ook in het bot- en spierweefsel rondom de gewrichten werd opgenomen. Door deze achtergrondopname is

het mogelijk dat zeer subtiele gewrichtsontstekingen niet zijn opgemerkt. Derhalve is er behoefte om een alternatieve macrofagen tracer met lagere achtergrondopname te ontwikkelen.

In *hoofdstuk 7* werden twee nieuwe PET tracers voor RA, genaamd [¹¹C]DPA-713 en [¹⁸F]DPA-714, vergeleken met (*R*)-[¹¹C]PK11195. Met deze tracers werden eerder goede resultaten geboekt bij patiënten met ontstekingen in vaten en hersenen. [¹¹C]DPA-713 en [¹⁸F]DPA-714 bonden net als (*R*)-[¹¹C]PK11195 specifiek aan het TSPO eiwit in macrofagen, echter werd in speciale cellijnen in het laboratorium gemeten dat deze binding respectievelijk 7 en 25 maal sterker was. Om dit verder te onderzoeken werd gebruik gemaakt van ratten met ontstoken kniegewrichten (RA rattenmodel). Dit onderzoek toonde aan dat beide tracers gericht opgenomen werden in ontstoken gewrichten, maar dat de achtergrondopname lager was dan die van (*R*)-[¹¹C]PK11195.

Tot slot werd door onze groep een nieuwe macrofagen PET tracer ontwikkeld: [¹⁸F]fluoro-PEG-folaat. Deze tracer bond ook aan macrofagen, maar aan een ander eiwit (de folaat receptor) dat in verhoogde mate aanwezig is op het oppervlak van macrofagen die aanwezig zijn in ontstoken gebieden. In *hoofdstuk 8* staat de synthese van deze tracer beschreven. Daarna werd op vergelijkbare wijze als voor de tracers in *hoofdstuk 7*, beschreven dat [¹⁸F]fluoro-PEG-folaat gericht opgenomen wordt in ontstoken kniegewrichten in de rat, en met lagere achtergrondopname dan gezien werd met (*R*)-[¹¹C]PK11195.

Conclusies en toekomstperspectief

Het werk beschreven in het eerste gedeelte van dit proefschrift toont aan dat met behulp van (*R*)-[¹¹C]PK11195 PET subklinische ontstekingen in beeld kunnen worden gebracht. Tevens wijzen de eerste resultaten erop dat PET, in tegenstelling tot MRI, op deze manier kan voorspellen of een patiënt in de toekomst ook aan de buitenkant waarneembare gewrichtsontstekingen zal krijgen. Toekomstige studies moeten onze resultaten verder bevestigen. Het voorspellen van het ontstaan van RA kan leiden tot vroegere behandeling, met als gevolg minder gewrichtsschade. Bij RA patiënten in remissie kan PET gebruikt worden om te beoordelen of ook sluimerende, subklinische, ziekte activiteit afwezig is. Indien dit niet het geval is, zal de medicatie mogelijk moeten worden geïntensiveerd. Andersom kan medicatie wellicht gestopt bij afwezigheid van subklinische ontstekingen. In het tweede gedeelte concluderen we dat, in een ratten model voor RA, drie nieuwe macrofagen tracers een beter contrast tussen traceropname in ontstoken gewrichten versus omliggende weefsels tonen dan (*R*)-[¹¹C]PK11195. Deze nieuwe macrofagen tracers zullen in toekomstig onderzoek in studies met RA patiënten verder onderzocht worden.