

Samenvatting

Achtergrond (Hoofdstuk 1)

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte waarbij verschillende weefsels en organen aangedaan kunnen zijn. RA kenmerkt zich vooral door een chronische ontsteking van de gewrichten, vooral de pols-, hand- en voetgewrichten. De ontsteking leidt tot schade aan de gewrichten, verlies van functie en het kan leiden tot verhoogde sterfte. In de Noord-Europese en Noord-Amerikaanse bevolking is de prevalentie ongeveer 0,5 tot 1%. RA komt bij vrouwen ongeveer twee maal vaker voor dan bij mannen. De incidentie van RA is het hoogst in de leeftijdsfase 40 tot 60 jaar. RA is een complexe, multifactoriële aandoening waar (een interactie tussen) genetische, omgevings- en hormonale factoren aan bijdragen.

De huidige gedachte is dat de patiënt met RA zo vroeg mogelijk moet worden behandeld met medicatie, om de ontsteking te verminderen, voor het behouden of herstellen van de gewrichtsfunctie en om radiologische schade te beperken. Om patiënten met gewrichtsontstekingen vanaf het begin van de ziekte te kunnen onderzoeken zijn de zogeheten 'early arthritis clinics' (EAC) opgericht. De EAC is een aparte poli voor patiënten met vroege artritis. Niet alleen patiënten met RA, maar ook patiënten met een milde ziekte die in de toekomst mogelijk RA ontwikkelen, worden regelmatig gecontroleerd. Gegevens van EACs zijn gebruikt om voorspellende en prognostische factoren te vinden. Uitkomsten waar naar gekeken wordt, hebben betrekking op de ernst van de ziekte, functionele beperkingen, de mate van gewrichtsschade of sterfte. De gegevens van EAC's maken een eerdere diagnose mogelijk en worden gebruikt voor het optimaliseren van behandelstrategieën.

Op dit moment zijn er verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van RA bekend. Dit zijn onder andere genetische factoren, leefstijlfactoren (roken/dieet), sociaal-economische factoren, infectieuze agentia (micro-organismen), hormonale factoren, leeftijd en geslacht.

De belangrijkste genetische factor die een verhoogd risico op RA geeft is het 'shared epitope' (SE). Dit zijn verschillende op elkaar lijkende varianten in het human leukocyte antigen DRB1 gen. Daarnaast zijn er een aantal andere genen bekend die een zwakkere relatie hebben maar toch bijdragen aan het risico voor RA. Deze genen coderen voor pro- of anti-inflammatoire cytokines, dit zijn eiwitten die sturend zijn in het ontstekingsproces.

Reumafactor (RF) is een autoantistof, dat wil zeggen een antilichaam (een afweerstof) gericht tegen lichaamseigen eiwitten, en komt vaak voor bij mensen met RA. Een andere autoantistof is een antistof tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA), dit zijn antilichamen gericht tegen verschillende gecitrullineerde eiwitten. Deze autoantistoffen zouden de oorzaak kunnen zijn van het ontstaan van de gewrichtsontsteking bij RA, maar ook het gevolg. ACPA's zijn sterker kenmerkend voor RA dan RF, welke ook kan voorkomen bij gezonde mensen. Zowel ACPA als

RF zijn geassocieerd met het ontstaan van de ziekte, de ernst van de ziekte en een slechtere prognose. De meeste studies onderzoeken alleen autoantistof status, dit is de autoantistof concentratie boven of onder een bepaald afkappunt. Weinig studies onderzoeken het effect van concentraties. Naast de invloed van autoantistoffen kan het ziektebeloop van RA ook worden beïnvloed door factoren die worden bepaald bij het eerste bezoek aan de arts of in een vroeg stadium van het ziektebeloop. Dit proefschrift is gericht op effecten van autoantistoffen en kijkt ook naar de invloed van geslacht op uitkomstmaten. Daarnaast wordt functieverlies van de hand en de prevalentie van wervelfracturen bestudeerd.

Het doel van dit proefschrift is de kennis van prognostische factoren en uitkomstmaten van vroege artritis uit te breiden. Om de onderzoeksvragen te beantwoorden is gebruik gemaakt van gegevens van de EAC in het Jan van Breemen Instituut in Amsterdam (tegenwoordig Reade).

In **hoofdstuk twee** is onderzocht of bepaalde genetische factoren geassocieerd zijn met toename van gewrichtsschade in patiënten met vroege artritis. Deze factoren zijn (combinaties van) single nucleotide polymorfismen (SNPs) in immuunrespons genen en human leukocyte antigen (HLA) klasse II allelen. De toename van gewrichtsschade is beoordeeld op röntgenfoto's van patiënten met vroege artritis bij een vervolgbezoek na twee jaar. De mate van gewrichtsschade is bepaald met de Sharp/van der Heijde Score (SHS). De SHS is een scoringsmethode voor röntgenfoto's van handen en voeten bij patiënten met reumatoïde artritis. Hierbij wordt aan de ernst van aantasting van het gewricht en de gewrichtsspleetversmalling een waarde toegekend. Bij een toename van vijf of meer punten in de SHS werd gesproken van ernstige toename van gewrichtsschade. SE en het interleukine (IL)10 GGC haplotype zijn beiden geassocieerd met ernstige toename van gewrichtsschade. De SNP TNF-308A bleek geassocieerd met milde toename, dit was een onverwachte bevinding. De SNP TNF-308A is in eerder onderzoek geassocieerd met een verhoogde TNF- α productie. TNF- α is een cytokine die het optreden van een ontstekingsreactie bevordert en dus tot meer schade aan de gewrichten kan leiden. Dat het allel vaker voorkomt bij de groep patiënten met een milde toename in gewrichtsschade, lijkt tegenstrijdig.

In hoofdstuk drie tot en met zes worden ACPA's onderzocht. In **hoofdstuk drie** is gekeken naar het voorkomen van SE en naar ACPA concentraties, dit werd vergeleken bij patiënten met artralgie, vroege RA en langdurige RA. In artralgiepatiënten met ACPA is de SE vaker gevonden dan in de algemene bevolking maar in vergelijking met RA patiënten juist minder vaak. Bij artralgiepatiënten met SE zijn hogere ACPA concentraties gevonden dan bij patiënten zonder SE. Deze bevinding is niet gevonden bij patiënten met vroege of langdurige RA. De ACPA concentraties in artralgiepatiënten met SE zijn vergelijkbaar met de ACPA

concentraties in RA patiënten. Deze resultaten lijken er op te duiden dat vooral bij artralgiepatiënten er een verband is tussen de SE en ACPA.

Eerdere onderzoeken laten zien dat de ACPA status stabiel is in de loop van de tijd, dat RF positiviteit toeneemt met de leeftijd en dat wanneer RF concentraties stijgen ook de concentratie ontstekingsiwitten stijgen.

Om deze bevindingen te bevestigen is in **hoofdstuk vier** een verzameling van serum monsters van het Jan van Breemen Instituut gebruikt. In meer dan 22.000 monsters van ongeveer 18.000 patiënten werden RF en ACPA concentraties bepaald. De uiteindelijke diagnose werd in het registratie systeem opgezocht. Het bleek dat RA patiënten weinig van ACPA status wisselen en dat RF status vaker wisselt dan ACPA status. Patiënten met een andere diagnose dan RA en een negatieve status voor ACPA of RF, werden zelden positief. ACPA positiviteit nam niet toe met de leeftijd maar in patiënten met een andere diagnose dan RA nam een positieve RF status wel toe met de leeftijd. Hogere ACPA of RF concentraties zijn niet duidelijk gecorreleerd met hogere ontstekingsiwitten concentraties. Geconcludeerd werd dat ACPA status stabiel is dan RF status. RF status neemt toe met de leeftijd bij patiënten met een andere diagnose dan RA terwijl ACPA status stabiel blijft op verschillende leeftijden.

In **hoofdstuk vijf** werd onderzocht of RF of ACPA concentraties ten tijde van het eerste bezoek en veranderingen in de concentraties in het volgende jaar, informatief konden zijn over ziekte-activiteit en functionele en radiologische uitkomstmaten bij patiënten onder therapie. Na het vervolfbezoek na een jaar, blijkt op groepsniveau de ACPA concentratie met tweederde gedaald ten opzichte van het eerste bezoek en RF concentratie is gedaald met de helft. Een verandering van ACPA- of RF-status, van negatief naar positief, was zeer zeldzaam. Een verandering in de RF-status van positief naar negatief komt wel regelmatig voor. Bij positieve autoantistof status is er, na het vervolg bezoek na twee jaar, meer gewrichtsschade. Veranderingen in de concentraties in het eerste jaar bleken geen extra informatie te geven. Er werd geconcludeerd dat kennis over de autoantistof status belangrijker is dan de autoantistofconcentraties. Mede door de stabiliteit van autoantistofstatus, lijkt het niet zinvol om autoantistofbepalingen te herhalen bij patiënten met vroege RA.

ACPA bestaat uit een groep van antistoffen, waarbij antistoffen tegen cyclisch gecitrullineerde peptiden (anti-CCP) de meest gebruikte is in de klinische praktijk. Antistoffen tegen gemuteerd gecitrullineerd vimentine (anti-MCV) is een andere ACPA, waarvan een relatie met ziekte-activiteit werd gesuggereerd.

In **hoofdstuk zes** is het verband tussen ziekte-activiteit en anti-MCV bij RA patiënten onderzocht tijdens de vervolfbezoeken van eerste twee jaren. Bij patiënten onder therapie daalt zowel de anti-MCV concentraties en de mate van ziekte activiteit duidelijk in het eerste

en het tweede jaar. Het verband tussen de anti-MCV concentraties en de ziekte-activiteit is erg laag. Beide typen ACPA (anti-CCP en anti-MCV) blijken even kenmerkend te zijn voor RA. Een positieve anti-MCV status gaat gepaard met meer gewrichtsbeschadiging en hogere concentraties van ontstekingsmarkers ten opzichte van een negatieve anti-MCV status. Uiteindelijk lijkt het controleren van de mate van ziekte-activiteit aan de hand van anti-MCV concentraties niet nuttig te zijn.

In de hoofdstukken zeven tot en met tien worden andere kenmerken van vroege RA onderzocht. Verschillen tussen geslacht in RA patiënten met betrekking tot ziekteactiviteit, de mate van functionele beperkingen, de mate van gewrichtsschade en het gebruik van medicatie werd onderzocht in **hoofdstuk zeven**. Dit werd onderzocht in twee cohorten; in het EAC van de Jan van Breemen Instituut en in twee monotherapie groepen van de BeSt studie, een onderzoek in meerdere centra naar behandelstrategieën in vroege RA. In beide cohorten is bij vrouwen meer ziekte-activiteit gevonden tijdens de vervolfbezoeken. In de EAC hebben vrouwen meer functionele beperkingen, terwijl dit in BeSt vergelijkbaar is voor beide geslachten. Vrouwen krijgen meer medicijnen dan mannen, terwijl toename van gewrichtsschade vergelijkbaar is tussen mannen en vrouwen. Het feit dat vrouwen meer medicijnen krijgen, kan een eventueel ernstiger ziektebeloop bij vrouwen compenseren. Het effect van het geslacht op het beloop van RA is complex. Aanvullende maatregelen naast medicatie, zoals fysiotherapie of beter zelfmanagement, kunnen nodig zijn om de hogere ziektelast, zoals ervaren door vrouwen, te verminderen.

Osteoporose is een bekende complicatie van RA. In **hoofdstuk acht** werd het voorkomen van hoogteverlies van wervels bij oudere RA patiënten onderzocht en werd gekeken naar mogelijke verschillen in demografische en klinische factoren. In een groep van 98 patiënten, ouder dan 60 jaar, wordt in 29% een wervelafwijking gevonden. Dit percentage is hoger dan in de algemene bevolking. Zeven procent van de groep heeft twee of meer afwijkingen. Wervelafwijkingen komen vaker voor bij een hogere leeftijd, RF positiviteit en een lagere botdichtheid van de heupen. Er worden geen verschillen in de botdichtheid van de lumbale wervelkolom gevonden. Slechts een minderheid van de patiënten krijgt de behandeling met bisfosfonaten, medicijnen die de afbraak van botweefsel remmen. Terwijl bisfosfonaten wervelafwijkingen met bijna de helft kunnen verminderen. Deze resultaten ondersteunen de noodzaak van alertheid voor wervelafwijkingen, ook in het beginstadium van RA.

Naast wervelafwijkingen is bij RA vaak sprake van vroegtijdige betrokkenheid van de hand- en polsgewrichten. Deze betrokkenheid kan leiden tot pijn, functionele beperkingen en / of verlies van spierkracht. Daarom is het belangrijk om inzicht te krijgen in hoe deze symptomen zich ontwikkelen in de tijd zodat er adequate zorg gegeven kan worden. Het doel van

hoofdstuk negen was om te onderzoeken hoe vaak klachten, stoornissen en functionele beperkingen van de hand en pols voorkomen in relatie tot de ziekteduur. In totaal blijkt 94% van de patiënten ten minste één klacht in de hand of pols te hebben, zoals pijnklachten, stijfheid, verminderde spierkracht. Ook blijkt 70% van de patiënten ten minste één stoornis in de hand of pols te hebben zoals een beperking in de beweging van de pols- of vingergewrichten, stenosing tenosynovitis en pijn in de duimbasis (CMC-1 gewricht). De meest voorkomende stoornis is tendovaginitis stenisans (een stoornis van de buigpezen in de handpalm), aanwezig bij 33% van de patiënten. Beperkingen in hand-gerelateerde activiteiten werden beoordeeld door de vragenlijst 'Disability of Arm, Shoulder and Hand' (DASH). In de groep RA patiënten heeft 30% een DASH-score die zo hoog is dat er sprake is van beperkingen van hand-gerelateerde activiteiten. In conclusie, er is een hoge prevalentie van hand- en polsklachten en beperkingen ondanks de lage ziekte-activiteit. Weinig klachten en beperkingen worden geassocieerd met de ziekteduur, de prevalentie ervan is al hoog in het begin van het ziektebeloop. Hoewel de waargenomen stoornissen niet heel ernstig zijn, lijken ze tot beperkingen in hand-gerelateerde activiteiten te leiden in een derde van de patiënten.

In **hoofdstuk tien** zijn voorspellende factoren voor tendovaginitis stenisans en beperkingen in hand-gerelateerde activiteiten bij patiënten met RA gezocht met gegevens van het vervolfbezoek op twee jaar.

Tendovaginitis stenisans wordt alleen voorspeld door de aanwezigheid van problemen met het gebruik van de handen. Voorspellende factoren voor beperkingen in hand-gerelateerde activiteiten zijn een hoge ziekte-activiteit en de aanwezigheid van problemen met het gebruik van de handen. Artsen moeten zich bewust zijn van de mate van ziekte-activiteit en de eventuele aanwezigheid van problemen met het gebruik van de handen bij het vervolfbezoek na twee jaar. Dan kan in een vroeg stadium andere vormen van interventie, zoals ergotherapie, gecombineerd kunnen worden met de medicatieve behandeling.

Algemene conclusies

Naast de SE allelen dragen ook factoren die het ontstekingsproces beïnvloeden bij aan gewrichtschade in patiënten met RA. De resultaten van dit proefschrift ondersteunen een opdeling van RA in ACPA positieve en ACPA negatieve patiënten. ACPA status is erg stabiel en de ACPA concentraties zijn niet erg informatief over uitkomsten in RA. De autoantistof bepaling kan daarom minder vaak herhaald worden. Comorbiditeit en ziekte-gerelateerde stoornissen of functiebeperkingen komen vrij veel voor. In het begin van het ziektebeloop moet men alert zijn op zowel comorbiditeit en functiebeperking en op voorspellende factoren daarvoor, zodat zoveel mogelijk klachten en functiebeperkingen kunnen worden voorkomen of beperkt kunnen worden.

Toekomst

Onderzoek naar genetische factoren naar de ontwikkeling van RA gebeurt meestal bij patiënten met ACPA, toekomstig onderzoek zou moeten zoeken naar een genetische basis voor ACPA negatieve RA. Omdat ACPA is geassocieerd met gewrichtschade, zal kennis over hoe de ACPA-vorming door het lichaam beïnvloed kan worden mogelijk leiden tot een betere prognose. Het verbeteren van de uitkomst van RA en het verminderen van effecten van comorbiditeit zal ook in de toekomst vooral afhangen van een nog betere beheersing van de ontsteking eventueel aangevuld met aanvullende therapieën. Onderzoek zal moeten uitwijzen welke aanvullende therapieën het meest effectief zijn in het voorkomen of verminderen van comorbiditeit en functiebeperkingen.