

VU Research Portal

Towards primary prevention of rheumatoid arthritis

Bos, W.H.

2009

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bos, W. H. (2009). *Towards primary prevention of rheumatoid arthritis: autoantibodies in the (pre) clinical phase*. s.n.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Introductie. Gewrichtsreuma (oftewel reumatoïde artritis, hier verder afgekort als RA) is de meest voorkomende chronische ontstekingsziekte van de gewrichten en komt voor bij 0,5-1% van de volwassenen. De gewrichtsontsteking leidt tot schade aan de gewrichten met verminderd functioneren als gevolg. RA wordt gezien als een complexe ziekte, waarbij erfelijke, infectieuze, omgevings- en hormonale invloeden een rol spelen.

De belangrijkste erfelijke risicofactor voor RA is het 'shared epitope' (SE), zo genoemd omdat een aantal sterk op elkaar lijkende natuurlijk voorkomende varianten van een bepaald gen (het HLA-DRB1 gen) alle een verhoogd risico voor RA met zich meebrengen.

Een van de kenmerken van RA is het aanwezig zijn van antistoffen gericht tegen lichaamseigen eiwitten, de zogenaamde autoantistoffen (letterlijk: stoffen tegen "zelf"). Deze antistoffen zouden de oorzaak kunnen zijn van het ontstaan van de gewrichtsontsteking bij RA, maar ook het gevolg. De meest voorkomende autoantistoffen bij RA zijn de reumafactor (afgekort als RF) en antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten, afgekort als ACPA.

De aanwezigheid van RF en ACPA voordat de ziekte zich openbaart, pleit voor een rol als oorzaak van RA. In bewaarde bloedmonsters van bloeddonoren, bij wie later RA is ontstaan, is in 2004 door collega Nielen beschreven dat de helft van de donoren die later RA kregen, gemiddeld al 5 jaar vóór het optreden van de eerste klachten RF en/of ACPA antistoffen in het bloed hadden. Onderzoek van de laatste jaren wijst op een oorzakelijke rol voor ACPA terwijl RF meer als een gevolg van de reumatische ontsteking wordt beschouwd.

Omdat deze twee antistoffen aanwezig kunnen zijn voordat de ziekte zich openbaart, kunnen mensen die risico lopen op RA opgespoord worden en zou er zelfs preventief ingegrepen kunnen worden. Mensen met gewrichtsklachten zonder gewrichtsontsteking die RF en/of ACPA in hun bloed hebben zouden zo'n risicogroep kunnen vormen. De hoogte van risico op RA in deze groep is nog onbekend. Preventief ingrijpen is belangrijk omdat een groot deel van de RA patiënten al bij het eerste bezoek aan de reumatoloog, schade aan de gewrichten heeft. Het behandelen van patiënten die risico lopen om RA te ontwikkelen, maar bij wie nog geen RA vastgesteld kan worden, is daarom een logische volgende stap in de preventie van RA gerelateerde ziektelast.

In dit proefschrift wordt beschreven dat ACPA en RF duidelijk verschillende eigenschappen bezitten en dat ACPA de oorzaak zou kunnen zijn van de gewrichtsontsteking die bij reumapatiënten gezien wordt, terwijl RF meer het gevolg hiervan lijkt. Hiervoor werden drie patiëntengroepen onderzocht: (1) RA patiënten die een krachtige antireumatische behandeling ondergingen, (2) bloeddonoren die later RA ontwikkelden, en (3) mensen met gewrichtsklachten en de antistoffen RF en/of ACPA in hun bloed maar zonder gewrichtsontstekingen (verder 'artralgiepatiënten' genoemd). De resultaten van het uiteindelijke doel van het vergaren van deze kennis, namelijk het preventief ingrijpen in de fase die vooraf gaat aan het openbaren van de ziekte RA, worden aan het eind van dit proefschrift beschreven.

Resultaten

Effect van antireumatische behandeling op autoantistoffen. Hoofdstukken 2-4 beschrijven het effect van een behandeling gericht op een belangrijk ontstekings eiwit ($TNF\alpha$) op de concentraties van RF en ACPA. Deze data suggereren een oorzakelijke rol voor ACPA en een gevolg rol voor RF omdat ACPA niet of nauwelijks reageert op effectieve antireumatische behandeling terwijl RF wel duidelijk daalt. Daarnaast zien we de daling van RF alleen in mensen die goed reageren op de ingestelde behandeling en is de daling van RF gekoppeld aan een daling van de ziekteactiviteit (pijnlijke en gezwollen gewrichten, bezinkingssnelheid van de rode bloedcellen en C-reactief eiwit). Voor ACPA is dit niet het geval. Als je in detail naar de kleine ACPA daling kijkt, dan blijkt het zogeheten IgG4 deel wel te dalen, dit zou voor een oorzakelijke rol van ACPA kunnen pleiten.

Relatie tussen leeftijd waarop ACPA positief wordt en de duur voordat RA zich openbaart. In hoofdstuk 5 beschrijven we dat hoe jonger mensen zijn als ACPA antistoffen aantoonbaar worden, hoe korter de periode is voordat RA zich openbaart. Dit kan een afspiegeling zijn van een minder actief immuunsysteem op oudere leeftijd. Deze relatie geldt niet voor de RF, derhalve nog een aanwijzing dat ACPA en RF antistoffen zijn met verschillende eigenschappen.

Risicoschatting in patiënten met gewrichtsklachten en autoantistoffen. Sinds september 2004 worden patiënten met gewrichtsklachten maar zonder gewrichtsontstekingen; die ook de antistoffen ACPA en/of RF in hun bloed hebben (de eerder genoemde artralgiepatiënten), in de tijd gevolgd en wordt het ontstaan van gewrichtsontstekingen bijgehouden. Tot op heden zijn er in dit onderzoek meer dan 250 patiënten opgenomen en deze patiënten worden inmiddels gemiddeld al meer dan 2 jaar gevolgd. De resultaten van 4 onderzoeken met artralgiepatiënten worden in de hoofdstukken 6-9 beschreven.

In hoofdstuk 6 wordt beschreven dat artralgiepatiënten met ACPA vaker de belangrijkste erfelijke risicofactor ('SE') voor RA hebben dan andere mensen in ons land,, maar minder vaak wanneer vergeleken wordt met RA patiënten. Verder waren de ACPA concentraties hoger bij artralgiepatiënten met SE dan bij diegenen zonder SE. Het effect van SE op de ontwikkeling van RA zou via hogere ACPA concentraties kunnen lopen.

Het effect van ACPA op het ontstaan van RA bij artralgiepatiënten is onderzocht en beschreven in hoofdstuk 7. De kans op het ontwikkelen van RA is ongeveer 5 keer hoger voor ACPA positieve artralgiepatiënten dan voor ACPA negatieve (alleen RF positieve) artralgiepatiënten. Ten minste 25% van de artralgiepatiënten met ACPA in hun bloed ontwikkelde RA, dit was onafhankelijk van de aanwezigheid van SE, en werd verhoogd door de aanwezigheid van RF (40%) of hoge ACPA concentraties. Deze data suggereren dat RF alleen bijdraagt aan het ontwikkelen van RA in de aanwezigheid van ACPA en dat SE bij de aanwezigheid van ACPA geen rol speelt. Nog een argument voor ACPA als oorzaak van de reumatische ontsteking.

In hoofdstuk 8 beschrijven we dat de aanwezigheid van een bepaald patroon van in het bloed aantoonbare "aan" of "uit" staande genen (een 'gen-expressieprofiel' genoemd) kan bijdragen aan het voorspellen van wie van de artralgiepatiënten RA zal ontwikkelen.

Prednison als medicijn om RA te voorkomen. In hoofdstuk 9 worden de resultaten van een studie beschreven waarbij kortdurend prednison met placebo wordt vergeleken in het voorkómen van RA in artralgiepatiënten. Een behandeling met prednison leidt tot een daling van ACPA en in mindere mate ook van RF concentraties, maar leidt niet tot uitstel of het voorkómen van de ontwikkeling van RA. Langer volgen van deze patiënten zou mogelijkerwijs lange termijn effecten van deze vroege behandeling kunnen laten zien.

Conclusies en toekomstig onderzoek

Dit proefschrift draagt bij aan de rijkdom aan informatie die momenteel beschikbaar is over de rol van autoantistoffen, en dan in het bijzonder antistoffen gericht tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) in RA en in de fase die daar mogelijk aan voorafgaat (een artralgiepatiënt met RF en/of ACPA in het bloed). Het laat zien dat ACPA en RF autoantistoffen zijn met verschillende eigenschappen en pleiten voor een rol van ACPA als oorzaak en RF als gevolg van het reumatisch ontstekingsproces.

De belangrijkste argumenten hiervoor op een rijtje:

- ACPA reageert niet of nauwelijks op behandeling van RA terwijl RF dit wel doet.
- ACPA daling tijdens behandeling is niet gerelateerd aan een daling van de ziekteactiviteit, terwijl RF dit wel is.
- Jonge mensen die ACPA positief worden krijgen sneller RA dan ouderen, dit is niet het geval voor RF.
- 20% van de ACPA en/of RF positieve artralgiepatiënten krijgt na 2 jaar RA.
- Artralgiepatiënten met ACPA krijgen 5x vaker RA dan artralgiepatiënten met alleen RF. Het risico voor artralgiepatiënten met naast ACPA ook RF, hoge concentraties ACPA of met een bepaald gen-expressieprofiel in het bloed, is nog hoger.
- Een kortdurende prednisonbehandeling van artralgiepatiënten voorkomt RA niet.

Er moet dus meer onderzoek gedaan worden om de preventie van RA mogelijk te maken. Hiervoor moet het risico op RA in artralgiepatiënten nog beter ingeschat kunnen worden, zodat dan de mensen met het hoogste risico geselecteerd kunnen worden voor een nieuw geneesmiddelenonderzoek. Er zullen hiervoor meer artralgiepatiënten in het huidige onderzoek opgenomen worden om het ontstaan van RA bij deze patiënten te kunnen begrijpen en om gewrichtsontsteking in een vroege fase te kunnen herkennen. Bij dit laatste kan gedacht worden aan het meten van bepaalde ontstekingswaarden in het bloed of het gebruik maken van beeldvormende technieken zoals echografie, MRI of PET onderzoek. Omdat ACPA zo'n belangrijke rol lijkt te spelen in de ontwikkeling van RA, zou het opzetten van een behandeling om de vorming van ACPA tegen te gaan of te onderdrukken, wel eens een aantrekkelijke nieuwe strategie in de behandeling van deze ziekte kunnen zijn.