



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Health and imaging outcomes in axial spondyloarthritis

Machado, P.M.

Citation

Machado, P. M. (2016, October 18). *Health and imaging outcomes in axial spondyloarthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/43590>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/43590>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/43590> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Machado, Pedro

Title: Health and imaging outcomes in axial spondyloarthritis

Issue Date: 2016-10-18

Chapter 13

Samenvatting en conclusies

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Spondylartritis (SpA) is een veelzijdige aandoening met axiaal (wervelkolom en sacro-iliacale gewrichten) en/of perifere (perifere gewrichten) betrokkenheid. SpA kan veel klinische manifestaties hebben zoals chronische rugpijn, artritis (ontsteking van de gewrichten), enthesitis (ontsteking van de structuren tussen de ligamenten en het bot), dactylitis (ontsteking van een hele vinger of teen), en er zijn ook extra-articulaire manifestaties zoals psoriasis (huidziekte), uveitis (oogziekte) en inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa).¹

De inhoud van dit proefschrift richt zich op de evaluatie en de monitoring van het beloop van gezondheid en afwijkingen op beeldvormend onderzoek bij axiale SpA en de relatie hiertussen. Vier grote bijdragen zijn geleverd aan het begrijpen van axiale SpA en de behandeling ervan: 1) we hebben bijgedragen aan het verbeteren en het vergemakkelijken van de beoordeling van de ziekteactiviteit in axiale SpA met behulp van de Disease Activity Score (ASDAS) voor de Ziekte van Bechterew of Ankyloserende Spondylitis (AS); We hebben afkapwaarden voor de ASDAS voor de verschillende niveaus van ziekteactiviteit gedefinieerd en criteria om respons te meten ontwikkeld. Bovendien hebben we de mathematische eigenschappen van de ASDAS-formule bestudeerd, wat resulteerde in een praktisch advies over de berekening; 2) we hebben bijgedragen aan het vergroten van de kennis over de onderlinge relaties tussen de effecten op de gezondheid in axiale SpA. We hebben hierbij zowel de behandel-effecten alsook een uitgebreide lijst met andere gezondheidseffecten bekeken, inclusief aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL), fysiek functioneren, klinische ziekteactiviteit, spinale mobiliteit, structurele schade en 'magnetische resonantie imaging' (MRI) van de wervelkolom; 3) we hebben bijgedragen aan kennis over factoren die de variabiliteit van de klinische uitingen van axiale SpA beïnvloeden, waaronder Human Leukocyte Antigen B27 (HLA-B27) positiviteit (een genetische factor), roken (een omgevingsfactor) en de aanwezigheid van psoriasis (een extra-articulaire manifestatie); en 4) we hebben meer inzicht gegeven in het begrijpen van het proces dat tot structurele progressie (botveranderingen, met name de vorming van nieuw bot en fusie van de wervels van de wervelkolom) in axiale SpA leidt en in de link tussen ontsteking en structurele schade. Dit hebben we gedaan door specifiek te kijken naar de relatie tussen MRI-afwijkingen (MRI-ontsteking en MRI-vet) en botnieuwvorming bij axiale SpA.

De onderzoeken in dit proefschrift werden uitgevoerd in drie cohorten: de AS Study for the Evaluation of Recombinant infliximab Therapy (ASSERT) studie,² het Noorse Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (NOR-DMARD) cohort,³ en het Franse *Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes* (DESIR) cohort.⁴ ASSERT was een gerandomiseerde studie van 24 weken met een geneesmiddel dat is gericht tegen tumornecrosisfactor-alfa (TNF) en daarom TNF-blokker wordt genoemd in vergelijking

met placebo. Deze studie had een langere follow-up duur tot 102 weken waarbij alle patiënten werden behandeld met een TNF-blokker. Demografische, klinische en MRI-gegevens werden verzameld bij de start, na 24 weken en na 102 weken, terwijl radiologische gegevens ('X-rays') werden verzameld bij de start en na 102 weken. ASSERT was de belangrijkste populatie die in dit proefschrift bestudeerd werd. NOR-DMARD is een Noors register van patiënten uit 5 centra waaronder patiënten met axiale SpA (volgens de behandelende reumatologen) die zijn gestart met een synthetisch of biologisch DMARD, (langwerkende medicatie die wordt gebruikt om patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen te behandelen). Patiënten uit het NOR-DMARD-register worden gezien als een goede afspiegeling van patiënten met axiale SpA die door reumatologen in Noorwegen behandeld worden. DESIR is een longitudinaal prospectief cohort bestaande uit volwassenen die ouder zijn dan 18 maar jonger dan 50 jaar, afkomstig uit 25 regionale centra in Frankrijk. Patiënten hebben inflammatoire rugpijn (rugpijn die een ontsteking als oorzaak doet vermoeden) met een symptoomduur van meer dan 3 maanden en minder dan 3 jaar, en voorts symptomen die SpA suggereren volgens de mening van de plaatselijke onderzoeker.

In dit hoofdstuk zullen we de belangrijkste bevindingen samenvatten.

Beoordeling van ziekteactiviteit met behulp van de ASDAS

In **hoofdstuk 2** hebben we de afkapwaarden bepaald voor de mate van ziekteactiviteit en voor de responscriteria volgens de ASDAS. We hebben de afkapwaarden ontwikkeld in het NOR-DMARD cohort,³ en deze vervolgens gevalideerd in dezelfde studie op een ander tijdstip en in een onafhankelijk cohort, het ASSERT cohort.² Vier niveaus van ziekteactiviteit werden gedefinieerd: inactieve ziekte, matige, hoge en zeer hoge ziekteactiviteit. Beoordelingen van ziekteactiviteit op vooraf gedefinieerde niveaus (<1, <3 en >6 op een schaal van 0-10) van zowel de patiënt als de arts werden gebruikt als externe ankers (externe referentie) om de drie afkapwaarden van ziekteactiviteit te bepalen: 1.3 onderscheidt 'inactieve ziekte' van 'matige ziekteactiviteit'; 2.1, onderscheidt 'matige ziekteactiviteit' van 'hoge ziekteactiviteit'; en 3.5 onderscheidt 'hoge ziekteactiviteit' en 'zeer hoge ziekteactiviteit'. De 'bijna-remissie' criteria van de Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) (reeds gepubliceerde remissie-achtige criteria) werden ook gebruikt als een aanvullend extern anker voor 'inactieve ziekte'. Wat de responscriteria betreft was het externe anker een 'globale meting van verandering' na de start van de behandeling, waarbij het effect op de gezondheid, zoals door de patiënt beoordeeld, wordt gedefinieerd in vijf categorieën: 'veel erger', 'erger', 'onveranderd', 'beter' en 'veel beter'. Deze werden gebruikt in een (receiver operating characteristic) ROC-curve analyse (een statistische methode om afkapwaarden voor een continue maat te bepalen). Dit resulteerde in de definitie van twee afkapwaarden voor de grootte van de respons: Ten eerste een 'belangrijke

klinische verbetering' (extern anker: patiënten geven aan dat ze zich 'beter' of 'veel beter' voelen), gedefinieerd als een afname in ASDAS die groter of gelijk aan 1.1 is; en ten tweede een 'grote verbetering' (extern anker: patiënten geven aan dat ze zich 'veel beter' voelen), gedefinieerd als een afname in ASDAS die groter of gelijk aan 2.0 is.

Een van de ASDAS-formules bevat de CRP-waarde (CRP is een laboratoriumtest om ontstekingsactiviteit te meten). Er zijn conventionele laboratoriumtesten die het CRP (cCRP) meten met matige gevoeligheid terwijl andere hoog-sensitieve testen het CRP met veel hogere gevoeligheid meten (hsCRP). In het kort gezegd ligt het verschil tussen hsCRP en cCRP niet zozeer in de bepaling zelf als wel in de prestaties van de test; hsCRP-testen hebben een meetbereik dat zich uitstrekt tot onder het typische meetbereik van de meeste cCRP-testen (gevoeliger voor lage testuitslagen).

In **hoofdstuk 3** hebben we het DESIR-cohort geanalyseerd en hebben we bijgedragen aan de verdere standaardisatie van de ASDAS. Dit hebben we gedaan door aan te tonen dat: i) wanneer de cCRP-waarde onder de detectiegrens ligt, een CRP-waarde van 2mg/l gebruikt moet worden om ASDAS met CRP (ASDAS-CRP) te berekenen, en ii) wanneer de hsCRP-waarde onder 2mg/l is, de constante waarde van 2mg/l gebruikt moet worden om ASDAS-CRP te berekenen. Deze studie vult een leemte in de methodologie van ASDAS-berekeningen daar ASDAS-CRP werd ontwikkeld is met gebruikmaking van de cCRP en aanwijzingen over hoe de ASDAS berekend moet worden wanneer de cCRP onder de detectiegrens ligt, of wanneer de hsCRP gebruik wordt, ontbraken.

Bespreking

Hoofdstuk 2 is een belangrijk hoofdstuk vanuit methodologisch oogpunt omdat het verschillende belangrijke aspecten van de bepaling van afkapwaarden aanhaalt, met name het feit dat de selectieprocedure van afkapwaarden een gefundeerde beslissing moet zijn. Deze moet rekening houden met de klinische context (bijvoorbeeld behandelingsimplicaties volgend uit het gebruik van de afkapwaarde), de epidemiologische context van de ziekte (bijvoorbeeld frequentie van de verschillende niveaus van de ziekte bij de doelpopulatie) en de eventuele gevolgen van vals-negatieve en vals-positieve testresultaten in vergelijking met een extern anker ('gouden standard', die kan verschillen afhankelijk van de context).^{5,6} Belangrijk is dat we de ASDAS-afkapwaarden hebben ontwikkeld op zowel klinische als statistische gronden en dat we een opmerkelijke samenhang hebben gevonden tussen de verschillende externe ankers die we hebben getest. Wat de verbetering van afkapwaarden betreft liet de beschikbare vragenlijst over globale veranderingsmeting in NOR-DMARD ons toe om het best mogelijke anker te gebruiken: minimale klinisch belangrijke verbetering die boven de grens van meetfouten lag volgens alle geteste methodes.⁷⁻⁹ Meet- of observatiefouten zijn gedefinieerd als het verschil tussen een gemeten waarde en de echte waarde; in de statistiek is een meetfout geen 'fout' aangezien de variabiliteit een

inherent onderdeel is van het meetproces. Er werd ook consistentie aangetoond tussen afkapwaarden die van toepassing zijn op de formules van de ASDAS-CRP en ASDAS met een andere maat voor ontsteking, de bezinkingssnelheid van erythrocyten (ASDAS-ESR), (echter, de formules zijn niet uitwisselbaar). ASDAS-afkapwaarden hadden uitstekende meeteigenschappen. De ASDAS-responscriteria maken beter onderscheid tussen behandelingsgroepen (groepen patiënten die verschillende behandelingen toegewezen krijgen) dan klassieke (eerder gepubliceerde) responscriteria. Bij de vergelijking van twee maten die momenteel beschikbaar zijn om remissie in axiale SpA te meten bleek dat de maat 'ASDAS inactieve ziekte' een beter onderscheid kon maken tussen twee groepen dan de ASAS 'bijna-remissie' criteria.

Afkapwaarden zijn belangrijk want ze geven meer (klinische) betekenis aan een continue maat en ze zijn te gebruiken bij een individuele patiënt. Een 'ziekteactiviteits-status' kan bijvoorbeeld bijdragen aan de beslissing of een andere behandeling moet worden ingesteld, om te beoordelen of een patiënt in onderzoekstudies moet worden ingesloten, of kan dienen als behandelingsdoel (vb. remissie/inactieve ziekte). Met 'responscriteria' wordt de impact van een behandeling gemeten, met name of de behandeling tot een klinisch relevante verbetering leidt. Daarom is de ontwikkeling van afkapwaarden voor de ASDAS een cruciale stap, waarmee gemiddelde groepseffecten vertaald kunnen worden naar individuele patiënteffecten. De ASDAS-afkapwaarden werden vervolgens goedgekeurd door ASAS en de Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-groep en sindsdien is het gebruik in de klinische praktijk, in observationele studies en in klinische trials toegenomen.¹⁰⁻¹⁷ Daarenboven is ASDAS hoge ziekteactiviteit (ASDAS ≥ 2.1) een beter ingangscriterium dan de vroeger gebruikte BASDAI (BASDAI ≥ 4) voor het insluiten van patiënten in trials met TNF-blokkers, vooral omdat zo een groter aantal patiënten wordt geselecteerd met eigenschappen die een goede respons op deze therapieën voorspellen^{14,18-20}. Dit criterium is reeds geïmplementeerd door sommige nationale verenigingen voor reumatologie en als richtlijn voor trials met biologische therapieën^{21,22} en is daarenboven opgenomen in de ASAS/European League Against Rheumatism (EULAR) aanbevelingen voor de behandeling van axiale SpA.

De samenhang tussen diverse uitkomstmaten van axiale SpA

Geleidelijke beperking van de mobiliteit van de wervelkolom is een kenmerk van axiale SpA en voorspelt een slechte prognose op lange termijn. In **Hoofdstuk 4** hebben we aangetoond dat een beperking van deze spinale mobiliteit bij patiënten met AS onder meer wordt bepaald door onomkeerbare schade aan de wervelkolom en door ontsteking van de wervels.

In **Hoofdstuk 5** hebben we de onderlinge samenhang tussen verschillende AS-uitkomsten in detail bestudeerd en hebben we een model voorgesteld dat de gezondheid bij patiënten met axiale SpA beter verklaart. Volgens dit model wordt 'kwaliteit van leven'

verklaard door 'fysiek functioneren' en door 'ziekteactiviteit';, 'fysieke functioneren op zijn beurt door 'spinale mobiliteit' en 'ziekteactiviteit'; en 'spinale mobiliteit' wordt verklaard door 'structurele schade' en 'ontsteking van de wervelkolom' (**Hoofdstuk 4**).

In **Hoofdstuk 6** hebben we aangetoond dat ontsteking te zien op MRI van de wervelkolom beter correleert met de ontstekingsmaat CRP (in het bloed) dan met andere maten van ziekteactiviteit. MRI-ontsteking correleert ook met de ASDAS (waarin CRP immers is opgenomen). Bovendien ging een verbetering van MRI-ontsteking samen met verbeteringen in CRP en ASDAS en werd bij patiënten met hogere CRP of ASDAS-waarden bij de start van de studie méér verbetering van MRI-ontsteking gedurende de studie gezien. Belangrijk is verder dat andere maten van ziekteactiviteit, met name die maten die door de patiënt worden gerapporteerd (bv. BASDAI), niet correleerden met MRI-ontsteking.

Bespreking

Gegevens in **Hoofdstuk 4** suggereren dat de aan-of afwezigheid van ontsteking in de wervelkolom zou kunnen verklaren waarom spinale mobiliteit zo matig samenhangt met radiologisch gemeten schade van de wervelkolom: Spinale mobiliteit werd het meest beïnvloed door spinale ontsteking bij patiënten met vroege ziekte en het meest door aanwezige structurele schade bij patiënten met meer gevorderde ziekte, wat suggereert dat een acceptabele spinale mobiliteit wellicht kan worden onderhouden door een vroegtijdige behandeling. Omdat deze studie heeft aangetoond dat er een belangrijke bijdrage van het ontstekingsproces zelf (en niet alleen de structurele schade) aan het verminderen van spinale mobiliteit is, heeft deze studie een nieuwe betekenis gegeven aan het belang van MRI-ontsteking bij patiënten met axiale SpA.

Ons model legt fraai uit waarom een optimale behandeling van axiale SpA zich zou moeten richten op meerdere aspecten van de ziekte, niet alleen middels geneesmiddelen gericht tegen ontsteking (zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en anti-TNF-therapie) maar ook middels therapieën die meer specifiek gericht zijn op de spinale mobiliteit (zoals fysiotherapie) en op progressie van structurele schade (mogelijk hebben de hiervoor genoemde NSAIDs een beschermend effect).^{1,23-25} De samenhang tussen verschillende uitkomstmaten die we hier hebben beschreven kan voorts dienen als startpunt voor toekomstige studies waarbij diezelfde samenhang moet worden onderzocht op basis van *veranderingen* in de tijd.

De gegevens die in **Hoofdstuk 6** worden gepresenteerd bieden ons meer inzicht in de relatie tussen klinische ziekteactiviteit en MRI-ontsteking, ook al omdat de behandelingsrespons in samenhang met veranderingen in MRI-ontsteking na behandeling met TNF-blokkers werd geëvalueerd. We hebben geconcludeerd dat ASDAS het ontstekingsproces bij AS beter weerspiegelt dan BASDAI. Door het CRP

alsmede door de patiënt gerapporteerde maten op te nemen in de formule voor ASDAS, weerspiegelt de ASDAS zowel objectieve als subjectieve aspecten van de ziekte. Desalniettemin correleren ook CRP en ASDAS slechts matig met MRI-ontstekingscores. We hebben aangetoond dat de verschillende metingen van ziekteactiviteit (ASDAS en MRI-ontsteking) een aanvullende waarde hebben bij patiënten met axiale SpA.

Verschillen in de klinische presentatie van axiale SpA

In **Hoofdstuk 7** was ons doel om de invloed van HLA-B27-status op de fenotypische variabiliteit (dat wil zeggen: verschillen in klinische verschijnselen en bij beeldvormend onderzoek) van axiale SpA. De resultaten bevestigden dat HLA-B27 de manifestaties van axiale SpA in belangrijke mate 'stuurt'. We zagen dat de aanwezigheid van HLA-B27 is geassocieerd met een vroegere beginleeftijd van inflammatoire rugpijn en met een snellere diagnose ('diagnostische marker'). Daarnaast bleek dat HLA-B27 samenhangt met de aanwezigheid van met MRI-ontsteking (van wervelkolom en sacro-iliacale [SI] gewrichten). Het lijkt er op dat MRI-ontsteking van de SI-gewrichten voorafgaat aan radiologische sacro-iliitis, en dan vooral bij HLA-B27-positieve patiënten.

In **Hoofdstuk 8** hebben we getracht om de impact van roken op de ziekte te onderzoeken. We vonden dat bij jonge SpA-patiënten met een relatief korte ziekteduur rokers op jongere leeftijd last kregen van inflammatoire rugpijn, meer ziekteactiviteit hadden, meer axiale MRI-ontsteking en meer structurele schade, alsmede een slechtere functionele status en minder kwaliteit van leven.

In **Hoofdstuk 9** hebben we AS-patiënten met en zonder psoriasis met elkaar vergeleken. We vonden dat demografische eigenschappen, ziekteactiviteit, spinale mobiliteit, fysieke functie, structurele schade en levenskwaliteit vergelijkbaar waren.

Bespreking

HLA-B27-positieve en HLA-B27-negatieve patiënten verschillen van elkaar in klinische presentatie en met betrekking tot uitkomsten van beeldvormend onderzoek. In oudere studies van patiënten met een langere symptoomduur dan de onze^{26,27} werd ook een verband gerapporteerd tussen HLA-B27 en een vroege beginleeftijd van de ziekte. Onze analyses van het beeldvormend onderzoek hebben voor nieuwe en interessante bevindingen gezorgd: HLA-B27-positiviteit is geassocieerd met MRI-ontsteking van de SI-gewrichten en de wervelkolom, en MRI-ontsteking van de SI-gewrichten is geassocieerd met radiologische sacroiliitis. HLA B27 draagt dus niet alleen bij aan ontsteking van SI-gewrichten, maar ook aan structurele schade, en MRI-ontsteking van de SI-gewrichten fungeert daarbij als 'tussenstap' tussen HLA-B27 en structurele schade. Opmerkelijk was dat ASDAS-CRP positief geassocieerd is met MRI-ontsteking van de wervelkolom, terwijl BASDAI eigenlijk niet geassocieerd is met MRI-ontsteking van de SI. Al deze resultaten dragen ertoe bij dat ASDAS-CRP heden ten dage kan

worden beschouwd als de beste maat voor klinische ziekteactiviteit bij patiënten met vroege axiale SpA.

Het schadelijke effect van roken op parameters van ziekteactiviteit bij patiënten met AS werd al vermeld in eerdere studies en werd door ons bevestigd bij patiënten in een vroege fase van de ziekte. Nieuw is dat we een nieuw verband hebben aangetoond tussen roken en de aanwezigheid van MRI-ontsteking. Op röntgenfoto's werd roken alleen geassocieerd met schade van de wervelkolom maar niet met schade van de SI-gewrichten.

De analyses van patiënten met en zonder psoriasis passen in een breed palet van studies die verricht zijn bij heterogene populaties van patiënten (patiënten met vroege inflammatoire rugpijn, met axiale artritis psoriatica, en patiënten met AS-patiënten) en tegenstrijdige resultaten hebben opgeleverd.²⁸⁻³³ Een van de voordelen van ons onderzoek is het grote aantal ziektevariabelen dat we bestudeerd hebben. Wij onderzochten een populatie met AS maar toekomstige studies moeten zich richten op het gehele spectrum van patiënten met axiale SpA, met inbegrip van patiënten met niet-radiologische SpA.³⁴ Dit onderwerp werd ook door andere auteurs in het DESIR-cohort onderzocht.³⁵ In deze recentere studie werd psoriasis geassocieerd met actievere axiale ziekte en het gelijktijdig optreden van enthesitis en dactylitis. Het bestuderen van de verschillen tussen patiënten met- en zonder specifieke extra-articulaire manifestaties (met name verschillen met betrekking tot behandelingsrespons en geassocieerde co-morbiditeiten) kan ons verder helpen om patiënten beter in te delen en de behandelingen meer te individualiseren. Verschillen in de doelmatigheid van TNF-blokkers met betrekking tot de behandeling van extra-articulaire manifestaties werden al beschreven). Recent zijn er nieuwe therapieën ontwikkeld voor de behandeling van axiale SpA, die zich richten op het remmen van IL-23/IL-17, in plaats van direct op het remmen van TNF-alfa, en die licht kunnen werpen op het belang van verschillende aangrijpingspunten. Wellicht bepaalt bijvoorbeeld de aanwezigheid van sommige extra-articulaire manifestaties op welke vorm van therapie bij een individuele patiënt de beste respons te verwachten is.

Dergelijke ontwikkelingen kunnen bijdragen aan een meer op de persoon gerichte behandeling, met een grotere kans op succes en een kleinere kans op bijwerkingen.

Samenhang tussen MRI-laesies en radiologische progressie in axiale SpA

In **Hoofdstuk 10** hebben we aangetoond dat MRI-ontsteking in een wervelunit (bestaande uit de onderkant van een bovenliggende wervel, de hieronder liggende kraakbeenschijf en de bovenkant van de onderliggende wervel) de kans op een nieuw syndesmofiet (botaangroei in de wervel die kan leiden tot verbening en overbrugging van wervels) op dezelfde plek na twee jaar vergroot. De meeste nieuwe syndesmofieten

ontstonden echter in wervels zonder enig teken van MRI-ontsteking, hetgeen aangeeft dat de relatie tussen MRI-ontsteking en syndesmofietvorming nog steeds onvolledig wordt begrepen.

In **Hoofdstuk 11** hebben we bevestigd dat MRI-ontsteking is geassocieerd met radiologische progressie bij patiënten met AS, en hebben we aangetoond dat vetdepositie op MRI op precies dezelfde plaats in de wervel waar ook ontsteking optreedt eveneens geassocieerd is met radiologische progressie. De combinatie van vetdepositie en ontsteking, al dan niet op hetzelfde tijdstip, verhoogt de kans op radiologische progressie. En vetdepositie in de wervelhoek lijkt soms (maar niet altijd) te worden voorafgegaan door ontsteking op die plaats. Wij vonden dat als deze sequentie achtereenvolgens optrad, de kans op radiologische progressie het grootst was. Echter, veel syndesmofieten ontstonden zonder voorafgaande ontsteking of vetdepositie zodat kan worden geconcludeerd dat het proces van syndesmofietvorming nog steeds niet volledig wordt begrepen.

Bespreking

Toen we begonnen met de analyses in **Hoofdstuk 10** waren er twee studies gepubliceerd die een statistisch verband aantoonde tussen MRI-ontsteking en syndesmofietvorming na 2 jaar follow-up.^{36,37} Onderzoek door Pedersen et al.³⁸ suggereerde vervolgens dat wervels met ontsteking meer geneigd zijn tot syndesmofietvorming dan wervels zonder ontsteking. Gesuggereerd werd dat syndesmofieten zich vaker ontwikkelen in wervels waar de ontsteking is opgelost dan in wervels waar de ontsteking aanhoudt.^{37,38,39-41}

In het licht van de controverse rond dit thema, en op basis van de gegevens die zijn gepubliceerd nadat we de analyses die beschreven werden in **Hoofdstuk 10** hadden uitgevoerd, hebben we getracht de associatie tussen ontsteking en nieuwe botvorming uit te breiden met onderzoek naar de relatie tussen MRI-ontsteking en vetdeposities in wervels, en de daaropvolgende syndesmofietvorming.

We hebben ons gericht op de hypothese dat ontsteking van de wervelhoek leidt tot vetopslag die op zijn beurt leidt tot syndesmofiet, en we hebben deze sequentie inderdaad kunnen bevestigen.

Het is interessant om deze resultaten te bespreken in het licht van de vraag of TNF-blokkers de progressie van structurele schade bij patiënten met axiale SpA kunnen remmen. Initiële onderzoeksgegevens hebben gesuggereerd dat TNF-blokkers geen effect hebben op radiologische progressie in de wervelkolom.⁴²⁻⁴⁴ Recente observationele studies hebben echter juist een beschermend effect van TNF-blokkers gesuggereerd.^{45,46} Echter, deze observationele studies hebben belangrijke methodologische beperkingen en het vraagstuk blijft vooralsnog onopgelost.²⁵ Onze observatie dat de sequentie

‘ontsteking → vetdepositie’ vooruitloopt op nieuwe botvorming bij axiale SpA zou kunnen impliceren dat behandeling met TNF-blokkers beschermt tegen syndesmofietvorming in onaangetaste wervels, omdat de ontsteking van die wervels wordt voorkomen, maar niet in wervels die al ontsteking en/of syndesmofieten hebben (waarin immers het proces reeds in gang is gezet). IN theorie zou een behandeling met TNF-blokkers zelfs tot syndesmofietvorming kunnen leiden door de abrupte onderdrukking van de ontsteking en het ingang zetten van een proces van vetdepositie gevolgd door botnieuwvorming. Deze uitleg is zonder twijfel een vereenvoudiging van de werkelijkheid omdat de biologische effecten van TNF-blokkers niet beperkt zijn tot onderdrukking van de ontsteking en TNF-blokkers inderdaad ook direct (dat wil zeggen: zonder ontsteking) zijn geassocieerd met botnieuwvorming bij dieren.⁴⁷

Interessante klinische vragen voor de toekomst zijn hoe MRI kan worden geïncorporeerd in toekomstige klinische wetenschappelijk onderzoek; of MRI-criteria van belang is voor ‘treat-to-target’ behandelingsstrategieën; en of middelen met andere werkingsmechanismen andere effecten hebben op de ontsteking, vetdepositie en syndesmofietvorming. Studies met meer tijdspunten en kortere intervallen tussen de tijdspunten kunnen helpen om de relatie tussen ontsteking en syndesmofiet vorming verder op te helderen.

Ter afsluiting

In het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben we heel veel data bestudeerd die iets zeggen over manifestaties van de ziekte axiale SpA. De resultaten van dit klinisch onderzoek leiden waarschijnlijk tot aanvullend onderzoek in het veld, met het onderzoek naar de effecten van roken als relevant voorbeeld. Onze gedetailleerde analyses naar de relatie tussen MRI-ontsteking, vetdepositie en syndesmofietvorming behoren tot de meest omvangrijke en robuuste op hun gebied gezien de uitzonderlijk grote patiëntenpopulatie, de methode van scoren (onafhankelijk, zonder voorkennis en onpartijdig), de evaluatie op meerdere tijdstippen en de gehanteerde analysemethodiek. Kortom, onze studies hebben bijgedragen tot een beter begrip van de ziekte axiale SpA.

REFERENTIES

1. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2015.
2. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
3. Kvien TK, Heiberg, Lie E, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S188-94.
4. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011;78:598-603.
5. Greiner M, Gardner IA. Epidemiologic issues in the validation of veterinary diagnostic tests. *Prev Vet Med* 2000;45:3-22.
6. Machado PM. Measurements, composite scores and the art of 'cutting-off'. *Ann Rheum Dis* 2016;75:787-90.
7. de Vet HC, Terluin B, Knol DL, et al. Three ways to quantify uncertainty in individually applied "minimally important change" values. *J Clin Epidemiol* 2010;63:37-45.
8. Turner D, Schunemann HJ, Griffith LE, et al. The minimal detectable change cannot reliably replace the minimal important difference. *J Clin Epidemiol* 2010;63:28-36.
9. Tubach F, Ravaud P, Beaton D, et al. Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders. *J Rheumatol* 2007;34:1188-93.
10. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:878-84.
11. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:815-22.
12. Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, et al. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R67.
13. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis and rheumatism* 2013;65:3096-106.
14. Vastesaeger N, Cruysen BV, Mulero J, et al. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatologia clinica* 2014;10:204-9.
15. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently Good Clinical Response in Patients with Early Axial Spondyloarthritis After 3 Years of Continuous Treatment with Etanercept: Longterm Data of the ESTHER Trial. *J Rheumatol* 2014.
16. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, et al. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol* 2014;41:1095-103.
17. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:817-23.
18. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.
19. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1479-83.
20. Machado P, Landewe R. Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nature reviews Rheumatology* 2013;9:388-90.
21. Machado P, Bernardo A, Cravo AR, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis--December 2011 update. *Acta Reumatol Port* 2012;37:40-7.
22. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:6-14.
23. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical

- trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
24. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-9.
25. Machado P. Anti-tumor necrosis factor and new bone formation in ankylosing spondylitis: the controversy continues. *Arthritis Rheum* 2013;65:2537-40.
26. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
27. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
28. Richette P, Tubach F, Breban M, et al. Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2012; epub ahead of print.
29. Perez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 2011;38:1656-60.
30. Fernandez-Sueiro JL, Willisch A, Pertega-Diaz S, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:386-92.
31. Edmunds L, Elsworth J, Kennedy LG, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis. *J Rheumatol* 1991;18:696-8.
32. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum* 2004;51:311-5.
33. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998;57:135-40.
34. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
35. Richette P, Tubach F, Breban M, et al. Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2013;72:566-71.
36. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R104.
37. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60:93-102.
38. Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Ostergaard M, Maksymowych WP. Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation. *J Rheumatol* 2011;38:1349-54.
39. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2215-25.
40. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1819-25.
41. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis* 2013;72:23-8.
42. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.
43. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R127.
44. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.
45. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.
46. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-5.
47. Zwerina J, Tuerk B, Redlich K, Smolen JS,

Schett G. Imbalance of local bone metabolism in inflammatory arthritis and its reversal upon tumor necrosis factor blockade: direct analysis of bone turnover in murine arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R22.

