

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29572> holds various files of this Leiden University dissertation.

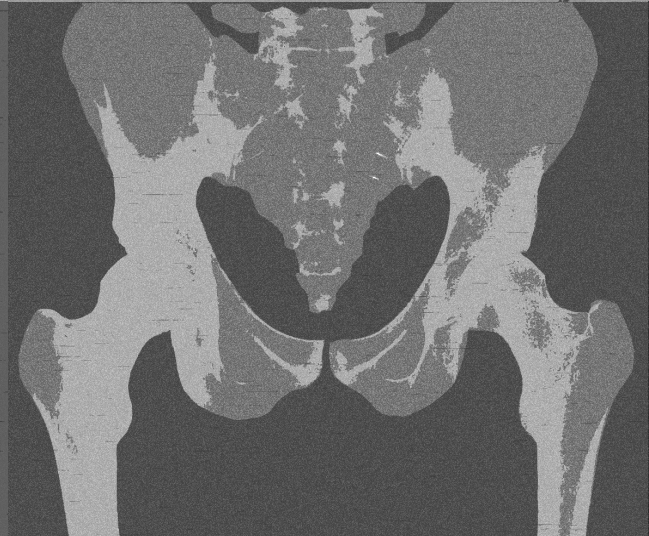
**Author:** Berg, Rosaline van den

**Title:** Spondyloarthritis : recognition, imaging, treatment

**Issue Date:** 2014-10-29

Nederlandse samenvatting

# 13



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Inleiding

Ankyloserende spondylitis (AS) of spondylitis ankylopoëtica, ook bekend als de ziekte van Bechterew, is een chronische reumatische ziekte, waarbij met name de gewrichten in de wervelkolom, en die van het bekken (de sacroiliacale (SI) gewrichten) ontstoken kunnen raken. Deze ontstekingen veroorzaken pijn en stijfheid en kunnen leiden tot ernstige verbeningen van de wervelkolom wat het dagelijks functioneren steeds meer belemmert. De klachten ontstaan meestal tussen het 20e en 40e levensjaar bij zowel mannen als vrouwen en rond de 45 jaar is meer dan 95% van de patiënten symptomatisch. Het ontstaan van AS wordt door meerdere factoren bepaald, waarbij genetische en omgevingsfactoren een rol spelen, maar hoe de ziekte precies ontstaat is nog onduidelijk. Het is in ieder geval bekend dat er een sterke associatie met HLA-B27 (een genetische factor) is; in 80-95% van de AS patiënten is HLA-B27 in het bloed gevonden. Hoe vaak AS voorkomt in een bevolkingsgroep hangt sterk samen met hoeveel mensen HLA-B27 in hun bloed hebben. In centraal Europa heeft ongeveer 0.1-0.7% AS (6-9% is positief getest voor HLA-B27) en ongeveer 6% van de Haida indianen in Noord-Amerika heeft AS (50% is HLA-B27 positief).

Naast klachten in de wervelkolom en het bekken, kunnen er ook klachten optreden in de andere gewrichten, zoals knieën, enkels en handen, die veroorzaakt worden door ontstekingen (perifere artritis, dactylitis (zogenaamde worstvormige teen of vinger) en enthesitis (ontsteking van de peesaanhechting aan het bot)) en er kunnen ook ontstekingen ontstaan buiten de gewrichten (extra-articulaire manifestaties), bijvoorbeeld in het oog (ontsteking van de voorste oogkamer (uveïtis anterior)), de huid (psoriasis) en de darmen, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (inflammatoire darm ziektes (IBD)). Wanneer informatie uit de verschillende onderzoeken bij elkaar wordt genomen, dan blijkt dat ongeveer 26% van de AS patiënten tenminste één keer een uveïtis anterior krijgt op enig moment tijdens het ziektebeloop. Ongeveer 9% van de patiënten heeft psoriasis en ongeveer 7% heeft IBD. Het aantal patiënten dat een perifere artritis krijgt tijdens het ziektebeloop varieert van 14% tot 47%, voor dactylitis varieert dit van 1.9 tot 3.1%, en voor enthesitis van 10% tot 49%.

Er bestaan geen geschikte criteria waarmee de diagnose bij een patiënt gesteld kan worden, maar er zijn wel classificatiecriteria voor AS die ontwikkeld zijn voor wetenschappelijk onderzoek: de gemodificeerde New York (mNY) criteria. Volgens de mNY criteria kan een patiënt geclassificeerd worden als AS wanneer de patiënt voldoet aan minstens een van de drie klinische criteria: 1) lage rugpijn en stijfheid >3 maanden die verbetert met bewegen maar niet met rust, en/of 2) beperkte beweeglijkheid van de onderrug in het sagittale en het frontale vlak (respectievelijk zijwaarts buigen en voor- achterwaarts buigen), en/of 3) beperkte beweeglijkheid van de borstkas in vergelijking met normaalwaarden van leeftijdgenoten van hetzelfde geslacht. Daarnaast moeten duidelijke tekenen van ontsteking van de SI-gewricht(en) te zien zijn op röntgenfoto's van het bekken (radiografische sacroiliitis; tenminste graad 2 aan beide SI-gewrichten of graad 3-4 aan één SI-gewricht). Helaas duurt het vaak 6-8 jaar vanaf het moment van ontstaan van klachten totdat radiografische sacroiliitis op röntgenfoto's zichtbaar is. Op röntgenfoto's kunnen veranderingen aan het bot waargenomen worden, waaronder extra botvorming. Men gaat er vanuit dat de veranderingen die te zien zijn op röntgenfoto's eigenlijk consequenties van de ontsteking zijn. Echter, de ontstekingen zelf zijn op een röntgenfoto niet zichtbaar. Een röntgenfoto kan dus niet altijd gebruikt worden om een vroege vorm van AS op te sporen. Het onderliggende mechanisme, hoe ontsteking exact kan leiden tot excessieve nieuwvorming van bot, is nog niet volledig bekend.

AS is de meest uitgesproken vorm van spondyloarthritis (SpA), een groep gerelateerde reumatische aandoeningen met gemeenschappelijke kenmerken, zoals de al eerder genoemde ontstekingen in de wervelkolom en het bekken. Maar niet bij elke patiënt met SpA staat de rugpijn en/of stijfheid van de rug op de voorgrond. Bij sommige patiënten met SpA voeren perifere of extra-articulaire klachten de boventoon. Daarom zijn er in de jaren '90 classificatiecriteria ontwikkeld, waarmee naast AS patiënten, ook patiënten met SpA geassocieerd kunnen worden: de Amor en ESSG (European SpondyloArthropathy Study Group) criteria. Net als in de mNY criteria, zit in de Amor en ESSG criteria het criterium radiografische sacroiliitis. In tegenstelling tot de mNY criteria waar het hebben van radiografische sacroiliitis een voorwaarde is om aan de criteria te kunnen voldoen, wordt het in de Amor en ESSG criteria meegenomen als één van de SpA-kenmerken die mogelijk aanwezig kunnen zijn. Alle tot nu toe genoemde klachten en kenmerken (sacroiliitis, uveïtis anterior, IBD, HLA-B27 positiviteit, etc) worden tot de SpA-kenmerken gerekend. Voor het voldoen aan de ESSG criteria is de aanwezigheid van perifere artritis en/of inflammatoire rugpijn (inflammatory back pain (IBP)) vereist. IBP kenmerkt zich onder andere doordat de pijn voornamelijk in rust optreedt en juist afneemt door beweging. Patiënten die naast IBP en/of perifere artritis nog één ander SpA-kenmerk hebben kunnen volgens de ESSG criteria als SpA geassocieerd worden. Bij de Amor criteria is er geen sprake van een bepaald vereist criterium, maar wordt het aantal aanwezige SpA-kenmerken geteld, welke allemaal één, twee of drie punten toegewezen hebben gekregen. Wanneer de patiënt minimaal 6 punten heeft, kan de patiënt worden geassocieerd als SpA.

Recent heeft de ASAS, een internationale groep van experts op het gebied van SpA, ook twee sets classificatiecriteria voor SpA ontwikkeld. Één set kan toegepast worden in patiënten met voornamelijk klachten buiten de rug (perifere klachten), de andere set in patiënten met voornamelijk klachten in de rug (axiale klachten). In de axiale SpA criteria set speelt voor het eerst MRI van de SI-gewrichten een belangrijke rol. Ook ligt er veel nadruk op de aanwezigheid van HLA-B27. Dit, omdat gebleken is dat niet elke SpA patiënt radiografische sacroiliitis ontwikkelt en het belangrijkste doel bij de ontwikkeling van de ASAS axiale SpA criteria dus was om ook niet-radiografische SpA te kunnen identificeren. De axiale SpA criteria set is bedoeld voor patiënten met rugpijn die 3 maanden of langer bestaat en die ontstaan is vóór het 45e levensjaar. Als bij de patiënt sacroiliitis op röntgenfoto's of op MRI wordt vastgesteld en er nog minstens één ander SpA-kenmerk aanwezig is, of als er naast de aanwezigheid van HLA-B27 nog minimaal twee andere SpA-kenmerken aanwezig zijn, kan de patiënt worden geassocieerd als axiale SpA.

De ASASperifere criteria set kan worden toegepast in patiënten met perifere artritis, enthesitis en/of dactylitis. Als de patiënt daarnaast ook nog psoriasis, IBD, HLA-B27, (radiografische) sacroiliitis of een acute uveïtis anterior heeft, of wanneer de patiënt vier weken voorafgaand aan de perifere artritis/enthesitis/dactylitis diarree of een infectie van de baarmoederhals of van de plasbuis heeft gehad, dan kan de patiënt als perifere SpA worden geassocieerd. Een patiënt met perifere artritis, enthesitis of dactylitis kan ook aan de ASAS perifere criteria voldoen als er tenminste nog twee andere van de volgende SpA-kenmerken aanwezig zijn: 1) perifere artritis (nu of in het verleden), 2) enthesitis (nu of in het verleden), 3) dactylitis (nu of in het verleden), 4) IBP of 5) een eerste- of tweedegraads familielid met SpA (AS of reactieve artritis) of SpA-kenmerken (psoriasis, acute uveïtis anterior en/of IBD).

Nu sacroiliitis op MRI zo'n prominente rol heeft gekregen in classificatiecriteria heeft de ASAS ook aanbevelingen voor het maken en interpreteren van een MRI ontwikkeld. Zonder alle technische details te bespreken, komt het er op neer dat ASAS aanbeveelt om altijd twee verschillende MRI opnamen te maken; één opname waarop onder andere actieve ontstekingen van het beenmerg (bone marrow edema; BME) goed te zien zijn (STIR opname)

en één opname waarop schade aan het bot, zoals erosies (gaatjes in gewrichtsooppervlak van de botten in de SI-gewrichten) en sclerose (het compacter worden van het bot) en excessieve nieuwvorming van bot goed te zien zijn (T1 TSE fatsat opname). De huidige definitie van een positieve MRI berust alleen op de aanwezigheid van BME laesies zoals te zien op een STIR opname en dus wordt de schade aan het bot niet in deze definitie meegenomen.

Het gebrek aan diagnostische criteria in combinatie met vele verschillende klachten die SpA kan geven (heterogene klinische presentatie), kan het soms lastig maken voor reumatologen om SpA te herkennen, zeker in de afwezigheid van (radiografische) sacroiliitis. Vaak wordt de diagnose gesteld op basis van de aanwezigheid van een combinatie van kenmerken; de bevindingen van de anamnese, het lichamelijk onderzoek, de beeldvorming en de laboratoriumtesten. De reumatoloog kan gebruik maken van een diagnostisch instrument, het Berlijn algoritme, waarin alle relevante SpA-kenmerken, zoals de extra-articulaire manifestaties en sacroiliitis op MRI, in acht worden genomen. Met behulp van het Berlijn algoritme kan voor elke individuele patiënt met IBP via verschillende stappen de waarschijnlijkheid op het hebben van SpA worden uitgerekend, wat kan helpen bij het stellen van de diagnose axiale SpA.

Met behulp van MRI, waarop sacroiliitis dus in een eerder stadium te herkennen is, is het nu ook mogelijk om de diagnose SpA eerder te stellen. Het is belangrijk dat de diagnose SpA zo vroeg mogelijk wordt gesteld, omdat een vroege diagnose onnodig verder onderzoek overbodig maakt en ook voorkomt dat de patiënt ongeschikte behandelingen krijgt. Daarnaast kan dan vroeg in de ziekte een geschikte behandeling worden gegeven, wat belangrijk is omdat patiënten met een korte ziektegeschiedenis beter lijken te reageren op behandeling dan patiënten met een lange(re) ziektegeschiedenis.

Momenteel rust de behandeling van SpA en AS op een niet-medicamenteuze en een medicamenteuze pijler. De niet-medicamenteuze behandeling bestaat uit regelmatig bewegen, al dan niet onder begeleiding van een fysiotherapeut, voorlichting en steun van patiëntenverenigingen en zelfhulpgroepen. Het is van belang om gedurende het hele leven te blijven bewegen - in de vorm van gerichte oefeningen - om de mobiliteit optimaal en de conditie op peil te houden. Bovendien kan een sterk spierkorset bijdragen aan het voorkómen van houdingsafwijkingen. Daarnaast heeft bewegen een gunstig effect op pijn, lichamelijk functioneren en op het ervaren van ziekteactiviteit. De basis van de medicamenteuze behandeling bestaat uit ontstekingsremmende pijnstillers, de zogenaamde NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs). Deze geven een snelle verlichting van pijn en stijfheidsklachten indien ze in de juiste dosering gebruikt worden. Wanneer de behandeling met NSAID's onvoldoende effectief is, bestaat sinds een paar jaar de mogelijkheid om te behandelen met TNF- $\alpha$  remmers. Deze TNF- $\alpha$  remmers kunnen een sterk en snel positief effect hebben op onder andere rugklachten, algemeen dagelijks functioneren, mobiliteit, perifere artritis, enthesitis en op MRI zichtbare ontsteking. Echter, het nadeel van het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers is dat de behandeling erg duur is en dat een verhoogde kans op infecties bestaat.

### **Dit proefschrift**

Ondanks dat er de afgelopen 10-15 jaar grote stappen in de goede richting zijn gezet, zijn er nog steeds uitdagingen in het verbeteren van de herkenning en het behandelen van (vroege) SpA patiënten.

De onderzoeken beschreven in de eerste hoofdstukken van dit proefschrift zijn grotendeels uitgevoerd in het SpondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort en het DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes (DESIR)-cohort. Een cohort is een groep personen die gedurende een bepaalde periode een zelfde gebeurtenis heeft meegemaakt

en gedurende een bepaalde periode in een onderzoek wordt gevolgd. In dit geval is deze gebeurtenis het hebben van rugpijn, en in beide cohorten worden dan ook patiënten met rugpijn ingesloten om onder andere te kunnen bestuderen hoe patiënten met axiale SpA het beste onderscheiden kunnen worden van patiënten zonder SpA, welke factoren voorspellend zijn voor SpA en welke factoren voorspellend zijn voor een progressief beloop van de ziekte. Om deze vragen te kunnen beantwoorden wordt informatie verzameld over de aan- en afwezigheid van alle SpA-kenmerken. Maar er bestaan ook verschillen tussen beide cohorten. Het DESIR-cohort is een puur Frans cohort met 25 participerende centra uit heel Frankrijk, terwijl het SPACE-cohort - wat begonnen is als een Nederlands cohort - een internationaal cohort is met participerende centra in Nederland, Noorwegen, Italië en Zweden.

De **hoofdstukken 2-4** vormen samen deel I van dit proefschrift met de focus op de vroege herkenning van (axiale) SpA en classificatiecriteria. In **hoofdstuk 2** hebben we in het SPACE-cohort gekeken welke van de bestaande criteria sets het hoogste aantal patiënten (met en zonder SpA) op de juiste manier kan classificeren. Onze speciale interesse ging hierbij uit naar de ASAS axiale SpA classificatiecriteria, omdat deze relatief nieuw zijn. Soortgelijke vergelijkingen hebben we ook gemaakt in het Leiden Early Arthritis Clinic (EAC)-cohort in **hoofdstuk 4** om de ASAS perifere SpA classificatiecriteria te testen. Voor het EAC-cohort worden sinds 1993 patiënten verwezen naar de polikliniek reumatologie van het LUMC door huisartsen uit de omgeving omdat er een verdenking op artritis bestaat. Wanneer bij de reumatoloog blijkt dat de patiënt daadwerkelijk een artritis heeft met een symptoomduur korter dan 2 jaar, dan wordt de patiënt in het EAC-cohort opgenomen. In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken hoeveel juiste diagnoses het originele Berlijn algoritme oplevert in onder andere het SPACE-cohort en hebben we ook gekeken of we het Berlijn algoritme nog konden verbeteren.

Deel II van dit proefschrift gaat over de rol van beeldvormende technieken (röntgenfoto's en MRI) in de vroege diagnose van axiale SpA. Omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat het lastig is om röntgenfoto's van de SI-gewrichten goed te beoordelen, hebben we in **hoofdstuk 5** gekeken wat er gebeurt met de classificatie van een patiënt volgens de mNY criteria wanneer de röntgenfoto door verschillende beoordelaars geïnterpreteerd wordt. In **hoofdstuk 6** hebben we een soortgelijk onderzoek uitgevoerd, maar dan hebben we gekeken of de classificatie van een patiënt volgens de ASAS axiale SpA criteria veranderde wanneer naast de beoordelingen van de röntgenfoto's ook MRI's van de SI-gewrichten door verschillende beoordelaars geïnterpreteerd worden.

Tot nu toe is er alleen gesproken over een afwijkende ('positieve') en niet-afwijkende ('negatieve') MRI van de SI-gewrichten, maar het is ook mogelijk om in meer detail naar de hoeveelheid ontsteking op een MRI van de SI-gewrichten te kijken, bijvoorbeeld met behulp van de SPondyloArthritis Research Consortium of Canada (SPARCC)-methode. Het bereik van de SPARCC-score loopt van 0 tot 72 en heeft daarmee een hoge gevoeligheid voor veranderingen in ontsteking over de tijd. De SPARCC-methode wordt daarom vaak gebruikt om de effecten van behandeling in klinische onderzoeken te beoordelen. De meetkundige eigenschappen van de SPARCC-methode zijn echter nog niet uitgebreid onderzocht, en daarom hebben wij die geëvalueerd in **hoofdstuk 7**.

Deel III van dit proefschrift gaat over het behandelen van axiale SpA en AS. Sinds de verschijning van de eerste versie van de ASAS/EULAR aanbevelingen voor behandeling van AS in het algemeen en de eerste update van de ASAS/EULAR aanbevelingen voor behandeling van AS met TNF- $\alpha$  remmers in 2006 zijn er veel onderzoeken gedaan en publicaties verschenen over de effecten van (nieuwe) behandelingen voor AS en SpA, en dus waren de ASAS/EULAR aanbevelingen toe aan een update. In **hoofdstuk 8** hebben we

een overzicht gemaakt van de nationale richtlijnen van 23 landen over de behandeling van AS met TNF- $\alpha$  remmers en hebben we gekeken in hoeverre deze nationale richtlijnen overeenkomen met en verschillen van de ASAS/EULAR aanbevelingen. Deze informatie is in aanmerking genomen bij de update van de ASAS/EULAR aanbevelingen voor behandeling van AS met TNF- $\alpha$  remmers. De update van de ASAS/EULAR management aanbevelingen staan beschreven in **hoofdstuk 11**. Twee literatuuroverzichten beschreven in **hoofdstuk 9** en **hoofdstuk 10** vormden de basis voor deze update. Een overzicht van de huidige literatuur over de niet-medicamenteuze behandeling van AS en de behandeling met medicamenten zoals NSAID's staat beschreven in **hoofdstuk 9**, gevolgd door een overzicht van de huidige literatuur over de behandeling met onder andere TNF- $\alpha$  remmers in **hoofdstuk 10**.

De in dit proefschrift uitgevoerde onderzoeken hebben bijgedragen aan het zich continu ontwikkelende veld van SpA, en de belangrijkste resultaten en conclusies zijn hieronder per deel samengevat en bediscussieerd.

### **Deel I: Vroege herkenning van (axiale) SpA en classificatie criteria**

In een groep patiënten met voornamelijk axiale klachten in het SPACE-cohort (**hoofdstuk 2**) en in een groep patiënten met voornamelijk perifere klachten in het EAC-cohort (**hoofdstuk 4**), hebben we getest welke van de bestaande classificatiecriteria (mNY, ESSG, Amor, ASAS en CASPAR criteria) het hoogste aantal patiënten op de juiste manier kan classificeren. De CASPAR criteria (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis) zijn uitsluitend voor het classificeren van artritis geassocieerd met psoriasis (arthritis psoriatica). De methodes die we in beide hoofdstukken gebruikt hebben om dit te testen zijn zeer vergelijkbaar; in beide cohorten gold de diagnose van de reumatoloog als de standaard. Alle patiënten met de diagnose artritis psoriatica en de diagnose perifere SpA (ruim 10% van het gehele EAC-cohort) en een controle-groep met gelijke leeftijd, geslacht en symptoomduur uit het EAC-cohort zijn bestudeerd in **hoofdstuk 4**. De ASAS perifere SpA criteria en de CASPAR criteria classificeren grotendeels dezelfde artritis psoriatica patiënten, maar de CASPAR criteria classificeerden verreweg de meeste patiënten in de artritis psoriatica groep op de juiste manier. In de perifere SpA groep classificeerden de ASAS perifere SpA criteria verreweg de meeste patiënten op de juiste manier. Aangezien het doel van classificatiecriteria is om een homogene groep patiënten aan te kunnen duiden, terwijl de klinische presentatie van SpA zo heterogeen is, is het te verwachten dat niet alle patiënten die door de reumatoloog als perifere SpA gediagnosticeerd zijn, worden opgepikt door de classificatiecriteria. Van de perifere SpA patiënten wordt 48.7% ook als perifere SpA geclassificeerd volgens de ASAS perifere SpA criteria (sensitiviteit). Een belangrijke bevinding is dat de ASAS perifere SpA en de CASPAR criteriasets de patiënten in de controlegroepen in het overgrote merendeel terecht classificeren als niet hebbende de aandoening (89.8% en 95.6% specificiteit voor respectievelijk de ASAS perifere SpA en CASPAR criteria). Dit is met name van belang voor de ASAS perifere SpA criteria, omdat deze criteria nog vrij nieuw zijn en de angst bestond dat ze misschien te veel patiënten ten onrechte classificeerden als perifere SpA.

De resultaten gevonden en beschreven in **hoofdstuk 4** zijn recent ook bevestigd in het ESPERANZA-cohort. Dit Spaanse cohort is ontwikkeld om de vroege herkenning en diagnostisering van SpA te faciliteren en om de kennis en praktische vaardigheden van huisartsen en specialisten in SpA te verbeteren. Patiënten met klachten (IBP of asymmetrische artritis (bij voorkeur van de onderste extremiteiten), of rugpijn/gewrichtspijn in combinatie met één ander SpA-kenmerk) kunnen worden geïncludeerd in dit cohort. Door deze inclusiecriteria te hanteren, wordt in het ESPERANZA-cohort dus een iets andere groep patiënten gevormd dan in het EAC-cohort, maar de gevonden sensitiviteit (56%) en specificiteit (85%) van de ASAS perifere SpA criteria zijn zeer vergelijkbaar met de resultaten

gevonden in het EAC-cohort.

We hebben de bestaande classificatiecriteria ook getest in een setting met patiënten met voornamelijk axiale klachten, zoals geïnccludeerd in het SPACE-cohort (**hoofdstuk 2**). In Nederland heeft ongeveer 20.8% van de bevolking last van rugpijn, waarvan het merendeel geduid wordt als specifieke rugklachten. Vóór aanvang van het SPACE-cohort was men dan ook bang dat de polikliniek reumatologie overladen zou worden met patiënten met specifieke rugpijn, maar in **hoofdstuk 2** hebben we aangetoond dat deze angst ongegrond is gebleken. Tijdens de eerste visite wordt bij alle doorverwezen patiënten een anamnese afgenomen, lichamelijk onderzoek uitgevoerd, worden laboratoriumtesten uitgevoerd (inclusief het testen op de aanwezigheid van HLA-B27) en worden een MRI en röntgenfoto's van de SI-gewrichten en de rug gemaakt. Dit heeft de mogelijkheid geboden om te bepalen hoeveel patiënten er ten tijde van de eerste visite aan welke classificatiecriteria voldoen (mNY, Amor, ESSG, ASAS axiale SpA criteria). Bijna 60% van de patiënten in het SPACE-cohort voldoet aan één of meerdere classificatiecriteria; bijna 40% voldoet aan de ASAS axiale SpA criteria (**hoofdstuk 2**). De ASAS axiale SpA criteria presteren in het SPACE-cohort het beste van alle classificatiecriteria, doordat de ASAS axiale SpA criteria het hoogste aantal patiënten op de juiste manier classificeren. Bijna vijftientig procent van de axiale SpA patiënten (volgens de reumatoloog) werden ook als axiale SpA geïnccludeerd door de ASAS criteria en bijna vijftien procent van de patiënten zonder axiale SpA werden ook niet geïnccludeerd door de ASAS criteria.

Het percentage patiënten in het SPACE-cohort dat aan de ASAS axiale SpA criteria voldoet (38.2%) lijkt op het eerste gezicht misschien wat hoog, wat de indruk kan wekken dat er sprake is van toegenomen bewustzijn over het SPACE-cohort onder verwijzende artsen, waardoor alleen patiënten met een hoge verdenking op SpA verwezen zouden worden ('referral bias'). Daarom hebben we per jaar dat het SPACE-cohort loopt, gekeken of het percentage patiënten dat aan de ASAS criteria voldoet verschilt, maar dit blijkt niet zo te zijn. Ook het percentage patiënten verwezen naar het LUMC van buiten de regio Leiden was ongeveer gelijk over de jaren. Bovendien zijn er ook 33/157 patiënten (21.0%) verwezen zonder SpA-kenmerken of met slechts 1 weinig specifiek SpA-kenmerk. Hoewel nooit uit te sluiten, maakt dit 'referral bias' minder waarschijnlijk. Bovendien zijn er onlangs zeer vergelijkbare resultaten gevonden in een ander onderzoek waarin ook patiënten met rugpijn die 3 maanden of langer bestaat en ontstaan is voor het 45e levensjaar zijn geïnccludeerd, gerekruteerd onder reumatologen in Frankrijk.

Patiënten kunnen op twee manieren aan de ASAS axSpA criteria voldoen: via de klinische arm (aanwezigheid van HLA-B27 plus 2 andere SpA-kenmerken) en via de imaging arm (sacroiliitis plus 1 ander SpA-kenmerk). Aangezien er aanwijzingen zijn dat reumatologen en registratieautoriteiten (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) de klinische arm minder accepteren als voldoende specifiek voor classificatie dan de imaging arm, hebben we in het SPACE-cohort patiënten in beide armen met elkaar vergeleken (**hoofdstuk 2**). Patiënten in beide armen bleken opvallend gelijkwaardig wat betreft ziekteactiviteit (BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) en ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)) en de aanwezigheid van SpA-kenmerken. Dergelijke vergelijkingen zijn ook gemaakt in het DESIR-cohort en in het ABILITY-1 onderzoek. Het ABILITY-1 onderzoek is een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten en veiligheid van adalimumab - één van de veelgebruikte TNF- $\alpha$  remmers - in patiënten die niet aan de mNY criteria, maar wel aan de ASAS axiale SpA criteria voldoen (non-radiografische axiale SpA). Ook in deze onderzoeken is gevonden dat patiënten in beide armen van de ASAS axiale SpA criteria zeer vergelijkbaar zijn. Wel blijkt het zo te zijn dat reumatologen zekerder zijn van hun diagnose zijn als er sacroiliitis op MRI en/of röntgenfoto's te zien is (**hoofdstuk**



2). Dit lijkt erop te wijzen dat reumatologen hun diagnose zwaar laten afhangen van de aan- of afwezigheid van (radiografische) sacroiliitis. Dit is recent ook bevestigd in een onderzoek uitgevoerd in Frankrijk (hierboven reeds genoemd) waarbij aangetoond is dat (radiografische) sacroiliitis het hoogste voorspellend vermogen heeft voor de diagnose SpA volgens de reumatoloog.

Verder hebben we in het SPACE-cohort gevonden dat ongeveer 80% van de patiënten met axiale SpA (volgens de ASAS axiale SpA criteria) IBP heeft, en andersom, dat bijna 60% van de patiënten zonder SpA IBP heeft (**hoofdstuk 2**). Deze resultaten tonen aan dat IBP geen goed onderscheid kan maken tussen patiënten met en zonder axiale SpA in het SPACE-cohort en we bevestigen hiermee eerder gevonden resultaten. Maar omdat het uitvragen van IBP geen kosten met zich mee brengt, kan IBP toch van nut zijn in het diagnostisch proces, zolang het maar in combinatie met andere SpA-kenmerken wordt toegepast (hoe meer SpA-kenmerken aanwezig, des te suggestiever voor SpA). Bovendien lijkt er bewijs te zijn dat bepaalde items van IBP meer voorspellend voor SpA zijn dan andere items. Maar de interpretatie van IBP (items) verschilt van persoon tot persoon, zoals blijkt uit de lage overeenstemming tussen huisartsen en reumatologen over de aanwezigheid van IBP. Dit alles tezamen maakt de rol van IBP in het diagnostisch proces onduidelijk.

IBP wordt gebruikt als (deel van het) toelatingscriterium in de ESSG criteria en het diagnostische Berlijn algoritme. Gezien het feit dat slechts 70-80% van de patiënten met axiale SpA typische IBP klachten heeft, betekent dit dat 20-30% van de patiënten met axiale SpA niet door het Berlijn algoritme kunnen worden opgepikt. Dit heeft ons gestimuleerd om verbeteringen aan het algoritme aan te brengen.

We hebben 2 modificaties van het algoritme voorgesteld in **hoofdstuk 3**. In de eerste modificatie stellen we voor dat patiënten met  $\geq 3$  van de 5 (in plaats van  $\geq 4$  van de 5) items van IBP het algoritme in mogen stromen. In de tweede modificatie verandert de gehele structuur van het algoritme daar we voorstellen om IBP als toelatingscriterium te verwijderen en toe te voegen aan de lijst van SpA-kenmerken. Bovendien mogen nu alle patiënten met rugpijn  $\geq 3$  maanden die ontstaan is vóór het 45e levensjaar het algoritme instromen. Dit resulteert in drie groepen met respectievelijk  $\geq 4$ , 2-3 en 0-1 SpA-kenmerken. Alle drie de algoritmes hebben we getest in het SPACE-cohort en het ASAS-cohort met de classificatie volgens de ASAS axiale SpA criteria, de post-test waarschijnlijkheid op het hebben van SpA en de diagnose van de reumatoloog als externe standaards. Net zoals in het SPACE-cohort worden in het ASAS-cohort ook patiënten met rugpijn  $\geq 3$  maanden ontstaan vóór het 45e levensjaar geïnccludeerd, maar patiënten moeten daarnaast ook een sterke verdenking op SpA hebben (zonder reeds een definitieve diagnose op het moment van verwijzen). In beide cohorten pikt modificatie 1 meer juiste SpA patiënten op dan het originele algoritme (hogere sensitiviteit), ten koste van slechts een klein beetje verlies aan specificiteit. De sensitiviteit van modificatie 2 is nog iets hoger, en ook de specificiteit is iets hoger dan de specificiteit van modificatie 1. De resultaten zijn aan de ASAS-leden gepresenteerd tijdens een vergadering in januari 2012 in Amsterdam. De leden stemden voor modificatie 2 als het nieuwe algoritme.

Maar er valt nog na te denken over verdere verbeteringen. Reumatologen zouden bijvoorbeeld kunnen overwegen een MRI te maken in HLA-B27-negatieve (mannelijke) patiënten die 2-3 andere SpA-kenmerken hebben. In modificatie 2 verlaten deze patiënten het algoritme, maar als de MRI positief zou zijn, dan voldoen deze patiënten aan de ASAS axiale SpA criteria. Daarnaast is het waardevol om te onderzoeken of het zinnig is om binnen de groep HLA-B27-negatieve patiënten met 0 of 1 SpA-kenmerk onderscheid te maken tussen de patiënten zonder SpA-kenmerken en de patiënten met 1 SpA-kenmerk om te beslissen of er nog een MRI gemaakt moet worden of niet. In het huidige algoritme wordt geadviseerd

om bij al deze patiënten een MRI te maken, maar alleen de patiënten met 1 kenmerk zouden aan de ASAS axiale SpA criteria kunnen voldoen als de MRI positief blijkt te zijn, terwijl de patiënten zonder kenmerken niet aan de ASAS axiale SpA criteria zullen kunnen voldoen. Bovendien valt het nut van het maken van een röntgenfoto van de SI-gewrichten als eerste stap te betwijfelen, aangezien dit algoritme vaak toegepast zal worden in nieuw te diagnosticeren patiënten met een korte klachtengeschiedenis. Dit wordt gereflecteerd door het hoge aantal normale röntgenfoto's in het SPACE- en het ASAS-cohort. Er zou daarom overwogen kunnen worden of het zinniger is om het maken van de röntgenfoto's van de SI-gewrichten één van de vervolgstappen te laten zijn, nadat de informatie uit de anamnese en het lichamelijk onderzoek bekend is, zoals ook in de dagelijkse praktijk gebruikelijk is. Desalniettemin kan modificatie 2 in de huidige vorm al van nut zijn voor reumatologen in de dagelijkse praktijk. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) heeft recent richtlijnen voor de diagnose en de behandeling van axiale SpA gepubliceerd, waarin dit gemodificeerde algoritme is opgenomen.

Alhoewel er de afgelopen jaren enorme vooruitgang is geboekt in het diagnosticeren en classificeren van SpA patiënten, worden nog niet altijd de juiste patiënten naar de reumatoloog doorverwezen. Dit komt waarschijnlijk doordat verwijzers slechts geringe kennis hebben van de manifestaties die bij SpA horen, zoals geïllustreerd wordt door de slechte overeenstemming tussen verwijzers en reumatologen over de aanwezigheid van IBP in het onderzoek van een Duitse en een Spaanse onderzoeksgroep. Het blijkt een uitdaging voor verwijzers om patiënten met een verdenking op SpA, die naar de reumatoloog verwezen zouden moeten worden, te herkennen. Daarom zijn er in de loop van de tijd verscheidene (complexe) verwijsstrategieën ontwikkeld met het doel patiënten met een verdenking op SpA in een vroeg stadium te identificeren en naar de reumatoloog te verwijzen. Alle strategieën doen het goed in een onderzoeksomgeving waarin de verwijzers geïnstrueerd zijn (24-45% SpA patiënten onder alle verwezen patiënten), maar de implementatie van deze (complexe) verwijsstrategieën in de dagelijkse eerstelijnszorg blijkt lastig. Daarom is het wellicht nuttig om een zeer gemakkelijke verwijsstrategie te overwegen, zoals het verwijzen van alle patiënten met rugpijn  $\geq 3$  maanden die ontstaan is voor het 45e levensjaar - de toelatingscriteria van de ASAS axiale SpA criteria. In het SPACE-cohort, waarin de additionele restrictie van een maximum van 2 jaar klachten wordt toegepast en in een onderzoek uit Frankrijk leveren deze criteria hoge percentages SpA patiënten op (respectievelijk 41.4% (**hoofdstuk 2**) en 35.1%). Maar het moet nog blijken of een dergelijke strategie ook in andere centra en in andere landen zal werken omdat de gezondheidszorgsystemen overal verschillend zijn. Meer onderzoek hiernaar is dus noodzakelijk.

Bovendien zijn studies met een lange periode van follow-up nodig om de uitkomsten van patiënten in de klinische arm en patiënten in de imaging arm van de ASAS axiale SpA criteria te bestuderen en te vergelijken. Dit zal bijdragen aan het begrip van het ziektebeeld. Daarnaast zal meer kennis van uitkomsten op lange termijn ook helpen in het overwegen van mogelijke aanpassingen aan de ASAS axiale SpA criteria zelf, bijvoorbeeld het wegeven van de verschillende SpA-kenmerken omdat sommige SpA-kenmerken, zoals een positieve familieanamnese voor SpA en HLA-B27 positiviteit, onderling sterker gecorreleerd zijn dan andere SpA-kenmerken.

## **Deel II: De rol van beeldvormende technieken in de vroege diagnose van spondyloartritis**

MRI heeft de afgelopen jaren zijn nut bewezen in het diagnosticeren en classificeren van patiënten met SpA. Desondanks staat de nieuwverworven prominente rol van MRI, maar ook de rol van conventionele röntgenfoto's, ter discussie. Dit, omdat bekend is dat het een uitdaging is om betrouwbaar beelden van de SI-gewrichten te beoordelen, met name

röntgenfoto's. De SI-gewrichten hebben een complexe anatomie, waarbij het golvende gewrichtsoppervlak wordt afgebeeld op een 2-dimensionaal beeld en dit kan leiden tot verkeerde interpretaties.

Waar in de dagelijkse praktijk de diagnose AS gebaseerd is op de beoordeling van een röntgenfoto door een lokale radioloog en/of reumatoloog, worden beelden in klinische onderzoeken en cohorten meestal beoordeeld door één of meer getrainde 'centrale' lezers. Recent is de variatie in het interpreteren van röntgenfoto's bevestigd in een post-hoc analyse van de data van het ABILITY-1 onderzoek en het RAPID-axSpA onderzoek voor de registratie van TNF- $\alpha$  remmers in patiënten met niet-radiografische axiale SpA. De analyses van de ABILITY-1 data laten zien dat 37% van de patiënten die door lokale lezers geclassificeerd was als niet-radiografische axiale SpA door centrale lezers als AS (mNY criteria positief) werd geclassificeerd. In het RAPID-axSpA onderzoek laat een soortgelijke analyse zien dat 36% van de patiënten anders geclassificeerd werd; 26% van de door lokale lezers als niet-radiografische axiale SpA geclassificeerde patiënten werd door de centrale lezers als AS (mNY positief) geclassificeerd, en 10% van de door lokale lezers als AS (mNY positief) geclassificeerde patiënten werd als niet-radiografische axiale SpA geclassificeerd door centrale lezers.

Daar in het DESIR-cohort de beoordelingen van MRI en röntgenfoto's van zowel lokale als centrale lezers beschikbaar zijn, bood dit cohort de unieke gelegenheid om soortgelijke analyses uit te voeren. De vergelijking van de beoordeling van de aan- of afwezigheid van radiografische sacroiliitis staat beschreven in **hoofdstuk 5** en laat zien dat de overeenstemming tussen lokale lezers en centrale lezers (als externe standaard) slechts matig is. Lokale lezers zien veel vaker sacroiliitis dan centrale lezers; 41.5% van de patiënten die volgens lokale lezers als AS zijn geclassificeerd, kon niet worden bevestigd door de centrale lezers. Zelfs wanneer we een heel strikte definitie van radiografische sacroiliitis voor de lokale lezers hanteerden, kon 29.4% van de patiënten, die volgens de lokale lezers als AS zijn geclassificeerd, niet worden bevestigd door de centrale lezers. Dit percentage liep zelfs op tot 65.1% wanneer we daarnaast ook nog eens een strikte definitie voor de centrale lezers hanteerden. Hier moet wel bij gezegd worden dat de lokale lezers op een iets andere manier de röntgenfoto's hebben beoordeeld dan de centrale lezers en dat het werkelijke percentage fout-positieve classificaties door lokale lezers dus ergens tussen de 29.4% en 65.1% ligt.

Daarnaast werd 7.5% van de patiënten die volgens de centrale lezers als AS zijn geclassificeerd, niet herkend door lokale lezers. Dit percentage liep op tot 11.7% met de striktere definitie van sacroiliitis voor lokale lezers. Zelfs in patiënten bij wie ankylose (benige brug tussen beide gewrichtsvlakken van het SI-gewricht) te zien is of bij wie beide SI-gewrichten zijn aangedaan, waren er grote verschillen in de beoordeling tussen lokale en centrale lezers.

Maar ook de overeenstemming over de aan- of afwezigheid van radiografische sacroiliitis tussen de twee centrale lezers onderling is slechts matig. Dit benadrukt nogmaals de moeilijkheid van het beoordelen van de SI-gewrichten op röntgenfoto's en laat tegelijkertijd zien dat training de beoordeling niet substantieel lijkt te verbeteren. Maar waar de discrepantie tussen de centrale lezers in beide richtingen te zien is, bestaat de misclassificatie door lokale lezers bijna volledig uit fout-positieve classificaties, wat resulteert in een onacceptabel hoog percentage onterechte diagnoses van AS in de dagelijkse praktijk. Of deze patiënten wel non-radiografische axiale SpA hadden, hebben we verder onderzocht in **hoofdstuk 6**. Daar hebben we soortgelijk onderzoek ook voor MRI uitgevoerd in het DESIR-cohort.

In tegenstelling tot de slechts matige overeenstemming over radiografische sacroiliitis, bestaat er een aanzienlijke overeenstemming tussen lokale lezers en centrale lezers en

ook tussen de twee centrale lezers onderling over sacroiliitis op MRI. Vervolgens hebben we gekeken wat er gebeurt met de classificatie van patiënten volgens de ASAS axiale SpA criteria wanneer de MRI en/of röntgenfoto mogelijk anders geïnterpreteerd wordt door verschillende lezers.

In 163/582 patiënten (28.0%), bij wie de beoordeling van de MRI en/of röntgenfoto door lokale lezers verschilde van de beoordeling door centrale lezers, zou potentieel de classificatie volgens de ASAS axiale SpA criteria ook verschillend kunnen zijn. In slechts 46/582 patiënten (7.9%) was dit ook daadwerkelijk het geval. Dit toont aan dat de ASAS axiale SpA criteria vrij ongevoelig zijn voor verschillen in beoordeling van MRI en/of röntgenfoto. Dit wordt met name veroorzaakt door de aanwezigheid van de klinische arm. Patiënten die namelijk aan deze klinische arm voldoen, zullen dat altijd blijven doen omdat de HLA-B27-status nooit zal veranderen, ongeacht de beoordelingen van de MRI en röntgenfoto en er zijn veel patiënten die zowel aan de imaging als aan de klinische arm voldoen.

Gezien de matige betrouwbaarheid van het beoordelen van conventionele röntgenfoto's en de aanzienlijke betrouwbaarheid van het beoordelen van MRI's, beargumenteren sommige experts dat het misschien wel een optie is om helemaal geen röntgenfoto's meer te maken en alleen te volstaan met MRI's. In het DESIR-cohort hebben we gekeken wat de mogelijke consequenties zijn van het compleet weglaten van röntgenfoto's (**hoofdstuk 6**). Wanneer we kijken naar de volledige ASAS axiale SpA criteria - inclusief de klinische arm - dan zouden 11 tot 14 patiënten (1.9-2.4%; gebaseerd op de beoordeling van lokale of centrale lezers) gemist worden die op basis van radiografische sacroiliitis (en dus geen sacroiliitis op MRI hebben) alleen aan de imaging arm voldoen (en dus niet aan de klinische arm). De resultaten zouden er misschien anders uit hebben gezien als een dergelijke analyse niet in een cohort als DESIR zou zijn uitgevoerd waar patiënten met kort bestaande klachten zijn geïnccludeerd, maar in een cohort met patiënten met lange ziektegeschiedenis.

De huidige definitie van een positieve MRI is momenteel alleen gebaseerd op de aanwezigheid van actieve ontstekingen, die niet te zien zijn op röntgenfoto's. Op röntgenfoto's is juist alleen schade aan het bot te zien. Dus de discussie over het weglaten van röntgenfoto's wordt pas echt interessant als de aanwezigheid van schade aan het bot (erosies, ankylose en sclerose) een rol zou kunnen spelen in de definitie van een positieve MRI. Voordat bepaald kan worden of dergelijke structurele afwijkingen ook daadwerkelijk van toegevoegde waarde kunnen zijn op de definitie van een positieve MRI, moet er eerst gekeken worden of deze afwijkingen betrouwbaar afgebeeld en beoordeeld kunnen worden op MRI. Daarom is in het SPACE-cohort en het German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC)-cohort getest wat het vermogen van MRI is om structurele afwijkingen in de SI-gewrichten te detecteren. Het GESPIC-cohort bestaat uit AS patiënten met een klachtengeschiedenis  $\leq 10$  jaar en non-radiografische axiale SpA patiënten met een klachtengeschiedenis  $\leq 5$  jaar. Om het vermogen te testen van MRI om structurele afwijkingen te detecteren, zijn de structurele afwijkingen die te zien zijn op MRI vergeleken met de structurele afwijkingen die te zien zijn op röntgenfoto's, die tevens als gouden standaard dienden. Over het algemeen is de overeenstemming tussen MRI en röntgenfoto's echter slecht. Om deze resultaten te bevestigen of te weerleggen zouden deze vergelijkingen in andere cohorten moeten worden herhaald en zouden ze uitgebreid kunnen worden met een alternatieve externe standaard zoals CT.

Momenteel wordt in het DESIR-cohort en het SPACE-cohort onderzocht of en zo ja, in welke combinatie(s) structurele afwijkingen aan het bot zouden kunnen worden toegevoegd aan de definitie van een positieve MRI. Dergelijke analyses zouden ook kunnen worden uitgevoerd in andere cohorten waarin patiënten met een langere klachtengeschiedenis zijn geïnccludeerd. Totdat de resultaten van deze onderzoeken bekend zijn, kunnen er nog geen

definitieve conclusies getrokken worden over de rol die röntgenfoto's en de mogelijke rol die structurele afwijkingen op MRI zouden kunnen gaan spelen.

MRI wordt ook gebruikt om de hoeveelheid ontsteking in de SI-gewrichten en rug te kwantificeren, bijvoorbeeld met behulp van de SPARCC-methode. De SPARCC-methode heeft een hoge gevoeligheid voor veranderingen in ontsteking over de tijd, maar het is niet bekend of alle veranderingen die gemeten kunnen worden met de SPARCC-methode ook daadwerkelijk klinisch relevante veranderingen zijn, of dat het misschien om meetfouten gaat. De onderzoeksgroep die de SPARCC-methode ontwikkeld heeft, heeft een voorstel gedaan voor een klinisch relevante verandering in de uitkomst (minimally important change (MIC)) van 2.5 SPARCC-punten. Maar de kleinst detecteerbare, voor meetfouten gecorrigeerde verandering (smallest detectable change (SDC)) is nog nooit berekend en daarom is het niet duidelijk of een klinisch relevante verandering te onderscheiden valt van een meetfout. Daarom hebben we in **hoofdstuk 7** de SDC van de SPARCC-score berekend in het SPACE-cohort over periodes van 3 maanden en 1 jaar. De gevonden SDC's zijn 3.4 en 2.1 SPARCC-punten over een periode van 3 maanden, en 2.4 SPARCC-punten over een periode van 1 jaar en liggen daarmee dus dicht bij de voorgestelde MIC. Een verandering kleiner dan de SDC kan beschouwd worden als meetfout of 'ruis'. Een groot deel van de veranderingen in SPARCC-score in de patiënten in het SPACE-cohort over de periodes van 3 maanden en 1 jaar kan als meetfout beschouwd worden, omdat deze kleiner zijn dan de berekende SDC's (45-62.9% over 3 maanden tijd en 39.1% over 1 jaar tijd). Het is opmerkelijk dat het merendeel van de daadwerkelijke veranderingen (de veranderingen die dus groter zijn dan de berekende SDC's), zowel toenames als afnames, worden geobserveerd in patiënten bij wie de behandeling niet veranderd is. Deze observatie suggereert sterk dat ontstekingen op MRI spontaan kunnen fluctueren over de tijd. Dit is belangrijke informatie om rekening mee te houden bij het bestuderen en interpreteren van de resultaten van klinische onderzoeken en bij het verder uitpluizen van de hypothese dat ontsteking zou aanzetten tot het vormen van structurele afwijkingen.

Daarnaast hebben we gekeken welke afkapwaarde van de SPARCC-score het beste equivalent van een positieve MRI volgens de ASAS definitie is. Dit blijkt een afkapwaarde van  $\geq 2$  SPARCC-punten te zijn. Aangezien de SPARCC-methode vaak in klinische onderzoeken gebruikt wordt om de effecten van behandeling met geneesmiddelen te meten, kan deze afkapwaarde gebruikt worden om patiënten in subgroepen in te delen met en zonder een positieve MRI. Dit kan bijvoorbeeld gebruikt worden als een voorspellende factor voor de respons op behandeling.

### **Deel III: Behandeling van axiale SpA en AS**

De in 2006 door de ASAS/EULAR gepubliceerde aanbevelingen voor de behandeling van AS waren toe aan een update, aangezien sindsdien het aantal klinische onderzoeken en publicaties over (nieuwe) behandelingen van AS enorm gegroeid is. De update van deze aanbevelingen uit 2010 staat beschreven in **hoofdstuk 11**. Systematische literatuuroverzichten liggen hieraan ten grondslag, zoals geadviseerd wordt door de EULAR. Deze literatuuroverzichten staan beschreven in **hoofdstuk 9** en **hoofdstuk 10**.

In de titel van de update van de aanbevelingen wordt alleen AS genoemd en niet axiale SpA omdat het om een update van de bestaande aanbevelingen voor AS ging en omdat het bewijs van trials in non-radiografische axiale SpA nog beperkt was ten tijde van de update. Desalniettemin was de projectgroep unaniem van mening dat deze aanbevelingen ook in axiale SpA kunnen worden toegepast, omdat AS een deel van de totale axiale SpA groep is en omdat alle beschikbare data aantonen dat effectiviteit van behandeling minstens zo goed is in patiënten met niet-radiografische axiale SpA als in patiënten met AS. Dit laatste is

ook bevestigd in alle trials in niet-radiografische axiale SpA die sinds de verschijning van de aanbevelingen gepubliceerd zijn.

ASAS adviseert elke patiënt een behandeling op maat te geven, waarbij rekening moet worden gehouden met alle aspecten van de ziekte, inclusief extra-articulaire manifestaties, ziekteactiviteit en geslacht etc (**hoofdstuk 11**). De ziekteactiviteit en klinische presentatie van patiënten met AS zou regelmatig gecontroleerd moeten worden volgens standaardparameters zoals door ASAS aanbevolen. De behandeling zou moeten bestaan uit niet-medicamenteuze en medicamenteuze componenten. Niet-medicamenteuze behandeling vormt één van de twee pijlers waarop de behandeling van AS momenteel berust en bestaat uit voorlichting en regelmatig bewegen. Het literatuuroverzicht over niet-medicamenteuze behandeling beschreven in **hoofdstuk 9** laat zien dat thuisoefeningen een goed effect hebben op fysiek functioneren (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASFI), patiënt gerapporteerde ziekteactiviteit (BASDAI), pijn en mobiliteit van de rug, maar dat groeps- en individuele fysiotherapie onder toezicht met oefeningen in het water of droog, effectiever zijn dan thuisoefeningen. Dit is ook zo opgenomen in de ASAS aanbevelingen (**hoofdstuk 11**).

Ontstekingsremmende pijnstillers (NSAID's, inclusief coxibs) in een maximale (ontstekingsremmende) dosis behoren tot de standaardbehandeling en bestrijden effectief pijn en stijfheid op korte en langere termijn (**hoofdstuk 9** en **hoofdstuk 11**). De ASAS adviseert dat patiënten met aanhoudend actieve en symptomatische ziekte NSAID's continu zouden moeten gebruiken. Een belangrijk argument daarvoor komt uit één onderzoek waarin is aangetoond dat continu gebruik van NSAID's verbening beter remt dan wanneer NSAID's slechts sporadisch ('zo nodig') worden gebruikt. Nadat de update van de aanbevelingen was gepubliceerd, is een post-hoc analyse uitgevoerd in dit onderzoek, waaruit is gebleken dat het continue gebruik van NSAID's alleen superieur is aan het sporadisch gebruik van NSAID's in patiënten met verhoogde acute-fase-eiwitten. Daarnaast is recent ook een onderzoek uitgevoerd in het GESPIC-cohort waarbij de invloed van NSAID's op radiografische progressie in de rug over een periode van 2 jaar in AS en niet-radiografische SpA patiënten is bestudeerd. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat innamen van hoge doses NSAID's geassocieerd is met minder radiografische progressie in AS patiënten.

Er is geen bewijs dat sulfasalazine en methotrexaat effect hebben op klachten in de rug en het bekken. Echter, sulfasalazine zou overwogen kunnen worden in patiënten met perifere betrokkenheid (**hoofdstuk 11**). Patiënten met aanhoudend hoge ziekteactiviteit, ondanks conventionele behandeling volgens de ASAS aanbevelingen, kunnen in aanmerking komen voor behandeling met TNF- $\alpha$  remmers. De resultaten van het literatuuroverzicht over behandeling met TNF- $\alpha$  remmers is beschreven in **hoofdstuk 10**. Alle TNF- $\alpha$  remmers die voor AS beschikbaar zijn blijken effectief te zijn in het verbeteren van BASDAI, BASFI, en BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) in patiënten met langdurig bestaande AS, maar ook in patiënten met niet-radiografische axiale SpA. Niet-radiografische axiale SpA patiënten blijken met name goed op behandeling met TNF- $\alpha$  remmers te reageren als er sprake is van verhoogde acute-fase-eiwitten in het bloed en/of ontsteking op MRI. Als de patiënt ook IBD heeft, zou het verschil in effectiviteit van de verscheidene TNF- $\alpha$  remmers op gastro-intestinale klachten meegewogen moeten worden. Verplicht gebruik van methotrexaat of sulfasalazine vóór de start van TNF- $\alpha$  remmers of het gelijktijdig gebruik van methotrexaat/sulfasalazine en TNF- $\alpha$  remmers in patiënten met axiale SpA wordt niet door bewijs ondersteund. Overstappen naar een tweede TNF- $\alpha$  remmer kan een gunstig effect hebben, zeker in patiënten die voorheen wel een respons hadden op TNF- $\alpha$  remmers maar deze verloren zijn (**hoofdstuk 10** en **hoofdstuk 11**).

Ondanks dat er eenduidig bewijs is dat TNF- $\alpha$  remmers de ziekteactiviteit, inclusief ontsteking

op MRI en het dagelijks functioneren in patiënten met AS drastisch kunnen verbeteren, kan en hoeft niet elke AS patiënt hiermee behandeld te worden. Daarnaast zijn aan het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers hoge kosten verbonden. Daarom heeft de ASAS in 2003 aanbevelingen voor het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers gepubliceerd. Sindsdien zijn deze aanbevelingen al twee keer vernieuwd en inmiddels hebben veel landen nationale richtlijnen voor het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers ontwikkeld, al dan niet op basis van deze ASAS aanbevelingen.

In **hoofdstuk 8** hebben we de nationale richtlijnen van 23 landen met elkaar en met de ASAS aanbevelingen uit 2006 vergeleken. Deze vergelijking toont aan dat er, ondanks enkele verschillen, over het algemeen consensus bestaat wat betreft het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers in AS patiënten. Inmiddels zijn er ook voorspellers voor een goede reactie op TNF- $\alpha$  remmers geïdentificeerd. Deze voorspellers zijn onder andere een hoge ziekteactiviteit gemeten met de ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease activity score), verhoogde acute-fase-eiwitten en een positieve MRI. Behalve de goedkeuring van verscheidene TNF- $\alpha$  remmers voor de behandeling van AS zijn adalimumab en certolizumab ook recent door de Europese Commissie goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale SpA, die inadequaat reageren op NSAID's of intolerant zijn voor NSAID's. Maar patiënten met niet-radiografische axiale SpA komen alleen in aanmerking voor behandeling met TNF- $\alpha$  remmers als er objectieve kenmerken van ontsteking aanwezig zijn (verhoogde acute-fase-eiwitten en/of positieve MRI). Toch is het in veel landen nog steeds zo dat patiënten met actieve, ernstige axiale SpA, die geen baat hebben bij behandeling met NSAID's, alleen in aanmerking komen voor behandeling met TNF- $\alpha$  remmers als er sacroiliitis op de röntgenfoto te zien is. Maar het enige verschil tussen niet-radiografische axiale SpA en AS is de aanwezigheid van radiografische sacroiliitis, waarvan nu juist is aangetoond dat het lastig is om die betrouwbaar te interpreteren (**hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6**). Er is daarom meer onderzoek nodig naar de (langetermijn)effecten van TNF- $\alpha$  remmers in vroege niet-radiografische axiale SpA, inclusief patiënten zonder ontsteking op MRI.

Verder zouden de langetermijntkomsten van verschillende typen behandelingen (NSAID's versus TNF- $\alpha$  remmers etc) met elkaar vergeleken moeten worden waarbij met name gekeken zou moeten worden of er verschillen zijn in het remmen of misschien zelfs tegengaan van structurele afwijkingen, wat tot op heden (nog) onvoldoende onderzocht is. Ook zouden de effecten van verschillende behandelstrategieën (bijvoorbeeld al dan niet ASDAS-gestuurd behandelen) vergeleken kunnen worden. Ook het bestaan van een 'window of opportunity' zou in detail kunnen worden bestudeerd aangezien er aanwijzingen zijn voor het bestaan ervan. Een 'window of opportunity' wordt gezien als een korte periode waarin het starten van een behandeling een beter effect heeft op zowel korte als lange termijn. Gedacht wordt dat dit 'window of opportunity' zich vroeg in het ziektebeloop opent (en sluit) aangezien er is gebleken dat recent ontstane klachten namelijk geassocieerd zijn met betere reacties en, belangrijker nog, een grotere kans op een goede respons. Dus als er daadwerkelijk een 'window of opportunity' bestaat dan zou dit klinische en biologische voordelen hebben, en zou structurele schade voorkomen kunnen worden, vooral in de actieve axiale SpA patiënten bij wie de ziekte recent is ontstaan en die tekenen van ontsteking op MRI of in lab waarden laten zien.

Al met al kunnen we stellen dat we door de recente ontwikkelingen beter in staat zijn patiënten met SpA tijdig te herkennen, de behandel mogelijkheden verbeterd zijn en er ook een gunstiger beloop van de ziekte met minder schade en beter functioneren mogelijk is. Maar om de zorg voor patiënten met SpA nog verder te optimaliseren, kunnen we het ons niet permitteren stil te blijven staan, maar moeten we in beweging blijven, net als onze SpA patiënten.