



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The gestalt of spondyloarthritis: From early recognition to long-term imaging outcomes**

Sepriano, A.R.

### **Citation**

Sepriano, A. R. (2020, November 19). *The gestalt of spondyloarthritis: From early recognition to long-term imaging outcomes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138375>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138375>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138375> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Sepriano, A.R.

**Title:** The gestalt of spondyloarthritis: From early recognition to long-term imaging outcomes

**Issue date:** 2020-11-19

# **Chapter 13**

---

Samenvatting en conclusies

## Samenvatting en conclusies

De term spondyloarthritis (SpA) wordt gebruikt om een groep van chronische reumatische aandoeningen op basis van ontstekingen te beschrijven die gemeenschappelijke kenmerken en symptomen hebben die als SpA-kenmerken worden aangeduid. Er is een sterke genetische overerving, vooral via de genetische marker HLA-B27 die vaker voorkomt in SpA dan in gezonde mensen of bij patiënten met andere ziekten. Patiënten met SpA die vooral klachten in de wervelkolom (bijv. chronische rugpijn) en in de bekkengewrichten (bijv. bilpijn) hebben, hebben axiale SpA. Bekkengewrichten worden ook sacroiliacale gewrichten (SI-gewrichten) genoemd. Patiënten met vooral klachten in de gewrichten van de ledematen (bijv. zwelling) of pijn in de omliggende weefsels zoals bijvoorbeeld peesaanhechtingen hebben perifere SpA. Axiale SpA bestaat uit twee vormen: radiografische axSpA die wordt gekenmerkt door schade op röntgenfoto's van de SI-gewrichten; en niet-radiografische axiale SpA zonder schade op röntgenfoto's van de SI-gewrichten. Deze syndromen worden beschreven aan de hand van classificatiecriteria (d.w.z. een lijst van tekenen en symptomen die een patiënt moet hebben om positief te worden beschouwd). Classificatiecriteria worden verondersteld het beste weer te geven wat de ziekte SpA is (de '*Gestalt*'). Deze criteria worden gebruikt om patiënten in studies op te nemen die al een diagnose van SpA hebben gekregen van de reumatoloog.

Met het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd willen we bijdragen aan een betere kennis van SpA en duidelijk maken hoe beeldvorming van het axiale skelet (ruggengraat en sacroiliacale gewrichten) efficiënter kan worden gebruikt om patiënten in de loop van de tijd te monitoren. Onze belangrijkste bijdragen op dit gebied zijn de volgende: Ten eerste hebben we de kwestie van verkeerde classificatie aangepakt door de beoordeling van de classificatiecriteria van de SpondyloArthritis International Society (ASAS) voor axiale SpA en perifere SpA. Er is sprake van een verkeerde classificatie wanneer een patiënt voldoet aan de classificatiecriteria voor SpA, maar de reumatoloog de patiënt niet als zodanig diagnosticeert (en vice versa). Ten tweede hebben we voor het eerst de verschillende vormen van de '*Gestalt*' van axiale SpA (d.w.z. wat de ziekte werkelijk is) bepaald, onafhankelijk van de mening van de reumatoloog. Ten derde hebben we methoden voorgesteld om veranderingen beter op te kunnen sporen die door middel van beeldvorming (d.w.z. röntgenfoto's en door middel van magnetische resonantie) in de loop van de tijd worden opgespoord, evenals factoren die deze verandering bepalen. Ten vierde hebben we deze methoden gebruikt om meer inzicht te krijgen in het verband tussen ontsteking en schade in axiale SpA. Ten slotte hebben we bepaald welke beeldvormingsmethodes voorrang moeten krijgen bij het monitoren van patiënten in de klinische praktijk en in studies.

De studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd zijn uitgevoerd in drie onafhankelijke cohorten: Het ASAS-cohort, het Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort en het Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes (DESIR) cohort. Het ASAS-cohort is een studie waarbij patiënten aan één van de volgende twee criteria moesten voldoen: i) chronische rugpijn van onbekende oorsprong (geen definitieve diagnose) met een leeftijd van minder dan 45 jaar; ii) perifere artritis (gezwollen gewrichten) en/of enthesitis (pijn bij de aanhechting van pezen en banden) en/of dactylitis (gezwollen vinger/teen) bij afwezigheid van actuele rugpijn met vermoeden van SpA, maar geen definitieve diagnose. SPACE is een doorlopend cohort waarin opeenvolgende patiënten van  $\geq 16$  jaar met chronische rugpijn ( $\leq 2$  jaar en beginnend  $< 45$  jaar) zijn opgenomen. DESIR is een cohort waarin volwassenen ouder dan 18 jaar en jonger dan 50 jaar uit 25 regionale centra in Frankrijk zijn opgenomen. Bij het begin hebben patiënten inflammatoire rugpijn (rugpijn die verbetert bij inspanning maar niet bij rust en geassocieerd is

met stijfheid) met meer dan 3 maanden en minder dan 3 jaar en symptomen die volgens de mening van de lokale behandelaar suggereren dat het om SpA gaat.

In dit laatste hoofdstuk zullen we de belangrijkste bevindingen van de in dit proefschrift gepresenteerde studies samenvatten.

### **Classificatie en 'Gestalt' van spondyloarthritis**

De studies in dit proefschrift, laten de goede prestaties van de ASAS SpA classificatiecriteria bij toetsing aan de diagnose van de reumatoloog zien. In hoofdstuk 2 wilden we weten wat de waarschijnlijkheid is dat een patiënt die aan het begin van het ASAS-cohort aan de ASAS-classificatiecriteria voldoet (d.w.z. die de volgens de criteria vereiste tekenen en symptomen heeft om als positief te worden beschouwd), 5 jaar later nog steeds geacht wordt de ziekte te hebben volgens de diagnose van de reumatoloog. We vonden dat de grote meerderheid (92%) van de patiënten die voldeden aan de axiale SpA of perifere SpA criteria bij het begin in feite gediagnosticeerd werden als SpA bij de follow-up. Deze waarschijnlijkheid was ook hoog voor patiënten die afzonderlijk aan de ASAS perifere SpA-criteria voldeden (90%). Patiënten kunnen voldoen aan de ASAS axiale SpA classificatiecriteria als ze sacroiliitis hebben op röntgenfoto's van het SI-gewricht en/of magnetische resonantie beeldvorming (MRI) van het SI-gewricht (gecombineerd is dat sacroiliitis op beeldvorming) plus ten minste één SpA-kenmerk (de zogenaamde 'beeldvormingsarm'); of als ze HLA-B27 positief zijn plus ten minste 2 extra SpA-kenmerken (de 'klinische arm'). Let wel, de kans op een diagnose door de reumatoloog op 5 jaar was even groot voor patiënten die aan de 'beeldvormingsarm' (86%) en de 'klinische arm' (88%) afzonderlijk voldeden aan het begin van het cohort, wat pleit tegen een verkeerde classificatie door de laatste, zoals eerder werd gesuggereerd. Tot slot waren bijna alle patiënten die een sacroiliitis hadden op de beeldvorming positief voor axiale SpA (98%), waarbij velen alleen sacroiliitis op MRI van het SI-gewricht hadden (62%). Aangezien de meeste van deze patiënten inderdaad bij de follow-up als axiale SpA werden gediagnosticeerd (95%), weerspiegelen onze gegevens de dominante plaats die sacroiliitis op MRI van het SI-gewricht inneemt in de criteria voor axiale SpA en de hoge diagnostische waarde die door de reumatologen aan dit kenmerk wordt toegekend.

De ASAS-classificatiecriteria zijn wereldwijd verder getest in verschillende cohorten. Sommige van deze cohorten verschillen in meerdere opzichten van het ASAS-cohort, waardoor unieke inzichten ontstaan in de toepasbaarheid van de criteria in een brede populatie van patiënten. In hoofdstuk 3 hebben we deze onderzoeken bekeken en die lieten een uitstekende sensitiviteit (sens; d.w.z. waarschijnlijkheid om SpA te hebben als de criteria positief zijn) en specificiteit (spec; d.w.z. waarschijnlijkheid om geen SpA te hebben als de criteria negatief zijn) zien van de ASAS SpA (axiale SpA en perifere SpA gecombineerd) criteria (73%; 88%; respectievelijk). Goede prestaties werden ook gezien voor de axiale SpA-criteria (sens: 82%; spec: 87%), die robuust waren voor variaties in de studieopzet. Opmerkelijk is dat het splitsen van de axiale SpA-criteria in 'beeldvormingsarm' en 'klinische arm' de sensitiviteit in gevaar bracht (respectievelijk 26% en 23%), maar een zeer hoge specificiteit behield (97%; 94%). Deze bevinding is in lijn met hoofdstuk 2 en bewijst dat reumatologen van over de hele wereld patiënten van beide 'armen' herkennen als axiale SpA-patiënten, die daarom samen moeten worden gebruikt om te voorkomen dat er axiale SpA-patiënten ontbreken. De specificiteit van de pSpA-criteria was uitstekend (87%). De sensitiviteit was echter veel lager (62%), veroorzaakt door studies die enkel gebaseerd zijn op de aanwezigheid van gezwollen gewrichten, wat de relevantie van bijkomende

kenmerken benadrukt die zijn opgenomen in de ASAS perifere SpA criteria, namelijk enthesitis (pijn bij de aanhechting van pezen en banden) en/of dactylitis (gezwollen vinger/teen)

In de geneeskunde is de 'gouden standaard' de meest nauwkeurige test om te bepalen of een ziekte al dan niet aanwezig is. Net als in de vorige hoofdstukken zijn de classificatiecriteria van ASAS SpA ontwikkeld en gevalideerd aan de hand van het deskundig oordeel, dat wil zeggen het oordeel van de reumatoloog over de vraag of de patiënt de ziekte al dan niet had, als de 'gouden standaard'. Dit is een veel gebruikte benadering in de reumatologie, want in tegenstelling tot ziekten als diabetes of hypertensie, kunnen we SpA niet in één getal uitdrukken. Deze benadering brengt echter één fundamentele beperking met zich mee die afbreuk zou kunnen doen aan wat de criteria werkelijk meten: de cirkelredenering. Als criteria worden ontwikkeld aan de hand van de mening van een deskundige, en de deskundige vindt bepaalde kenmerken (bijv. sacroiliitis op de MRI) belangrijker dan andere, kunnen dergelijke kenmerken een te prominente plaats krijgen in de criteria. Latere testen met een deskundige diagnose kan leiden tot resultaten die eerder gebaseerd zijn op de overtuigingen van de deskundigen dan op een objectieve aanwezigheid van SpA. In feite hebben we gezien dat de aanwezigheid van sacroiliitis op de MRI bijna synoniem was aan een klinische diagnose van axSpA. Dat alleen maakt echter niet duidelijk of de dominantie van de ontsteking op de MRI correct is of juist niet. Met andere woorden, het kan zijn dat een dergelijke dominantie volgens de reumatoloog en vertaald naar de axiale SpA-criteria klopt met de ware '*Gestalt*' van axiale SpA. De enige manier om dit uitgangspunt te verifiëren is het uitsluiten van de mening van de reumatoloog bij de analyse. In hoofdstuk 4 hebben we een statistische techniek, namelijk latent class analysis (LCA), gebruikt om de '*Gestalt*' van axiale SpA te achterhalen, onafhankelijk van de mening van experts, door patiënten van SPACE en DESIR te verdelen in groepen met vergelijkbare kenmerken (fenotypen). We identificeerden drie afzonderlijke fenotypen, die we bestempelden als 'Pure axiale SpA' ('Axiale'), 'Axiale SpA met perifere tekens' ('IBP+Perifere', IBP=inflammatoire rugpijn) en 'Axiale SpA at risk' ('At Risk').

De 'Axiale' presentatie wordt gekenmerkt door een hoge waarschijnlijkheid van beeldvormingsafwijkingen in de wervelkolom en sacroiliacale gewrichten ('de as'), HLA-B27 positiviteit en mannelijke dominantie. Deze presentatie lijkt sterk op wat de meeste reumatologen denken dat axiale SpA is. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de ASAS axiale SpA classificatiecriteria (ontwikkeld door deskundigen) bijna volledig de 'Axiale' patiënten omvatten (98% in SPACE en 93% in DESIR). Opgemerkt moet worden dat het 'axiale' fenotype geen onderscheid maakte tussen niet-radiografische axSpA en radiografische axSpA, wat aantoont dat dit geen afzonderlijke entiteiten zijn zoals eerder werd gedacht. De identificatie van de 'Axiale' presentatie, met dominante beeldvormingsafwijkingen (inclusief sacroiliitis op MRI), onafhankelijk van de mening van de reumatoloog, lijkt te suggereren dat dominante beeldvorming inderdaad in overeenstemming is met de '*Gestalt*' van axiale SpA. Deze presentatie komt echter overeen met minder dan 20% van de patiënten in SPACE en DESIR. De 'IBP+Perifere' presentatie wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van IBP (100%) in combinatie met perifere tekenen en symptomen (bijv. gezwollen gewrichten). Deze axiale SpA-patiënten (meestal vrouwen) met een zeer lage kans op afwijkingen op beeldvorming en meestal HLA-B27 negatief worden vaak gezien door de deskundige clinicus in de klinische praktijk. Het is echter onwaarschijnlijk dat axiale SpA-patiënten met de 'IBP+Perifere'-presentatie positief zijn voor de ASAS-classificatiecriteria die vereisen dat aan HLA-B27-positiviteit of sacroiliitis op beeldvorming wordt voldaan. Deze bevinding ondersteunt het standpunt dat bij de ontwikkeling van de ASAS axiale SpA-indeling inderdaad sprake was van een ongewenste cirkelredenering.

Het moderne paradigma van vroegtijdige diagnose en vroegtijdige behandeling heeft ongetwijfeld veel voordelen voor de patiënten opgeleverd, maar brengt ook belangrijke uitdagingen met zich mee. Axiale SpA is moeilijk te diagnosticeren en reumatologen vertrouwen op patroonherkenning voor de identificatie ervan. Het SpA-patroon is minder voor de hand liggend bij een vroege ziekte wanneer 'typische' kenmerken nog ontbreken, wat tot onzekerheid leidt ('grijze zone'). De ervaren clinicus zal een onderscheid maken tussen patiënten die geen axiale SpA hebben en patiënten die de ziekte wel hebben en zal op passende wijze omgaan met degenen voor wie de diagnose nog niet duidelijk is. Anderen kunnen echter in de verleiding komen om bij de behandeling van onzekere of moeilijke gevallen classificatiecriteria toe te passen om diagnoses te stellen (bijvoorbeeld axiale SpA versus geen axiale SpA) die geen grijze zones toelaten. We hebben aangetoond dat dergelijke klinici een ernstig risico lopen op 'overdiagnose' en dus op 'overbehandeling' van personen met een onterechte diagnose van axiale SpA. Wij hebben de patiënten die het meeste risico lopen op een 'overdiagnose' gelabeld als 'At Risk' en deze patiënten voor het eerst beschreven. Sommige risicofactoren voor axiale SpA (namelijk het hebben van familieleden met de ziekte en HLA-B27) zijn de belangrijkste kenmerken die vaak in verband worden gebracht met inflammatoire rugpijn, maar slechts sporadisch met andere SpA-kenmerken. Het is gemakkelijk te begrijpen waarom deze patiënten vaak voldoen aan de ASAS axiale SpA criteria, met name de 'klinische arm' die vereist dat HLA-B27 positief is naast twee SpA kenmerken (familiegeschiedenis en inflammatoire rugpijn). Dit is echter geen probleem als de criteria pas na een klinische diagnose op de juiste wijze worden gebruikt, zodat voortdurende inspanningen op het gebied van educatie essentieel zijn om 'overdiagnose' en 'overbehandeling' te voorkomen.

### **Beoordeling van de radiografische progressie bij de sacro-iliacale gewrichten**

Definitieve schade op röntgenfoto's van het SI-gewricht wordt volgens het gewijzigde classificatiesysteem van New York (mNY) gedefinieerd als de aanwezigheid van bilaterale graad 2 of eenzijdige graad 3 of 4 "sacroiliitis" ("mNY-positief"), wat een belangrijk kenmerk is van de indeling van radiografische axiale SpA. Het is echter gebleken dat radiografische 'sacroiliitis' een onbetrouwbare bevinding is, dat wil zeggen dat verschillende lezers het vaak niet eens zijn of een bepaalde patiënt mNY-negatief of positief is. Het bepalen van de progressie van mNY-negatief naar mNY-positief, in de loop van de tijd, is nog moeilijker. In hoofdstuk 5 hebben we twee röntgenfoto's van het SI-gewricht vergeleken, door ongetrainde lokale lezers, met enkele jaren ertussen bij patiënten met een verdenking op SpA uit het ASAS-cohort. Van de 357 geïncludeerde patiënten was 17% (62/357) mNY-positief bij het begin. Bij de follow-up steeg dit percentage tot 22% (80/357). Meer dan de helft (36/62) van de patiënten die bij het begin als mNY-positief werden beschouwd, werd echter bij de follow-up als mNY-negatief beoordeeld. Ervan uitgaande dat schade in de sacroiliacale gewrichten een inherent onomkeerbaar kenmerk is, en wetende dat de lezers zich bewust waren van de volgorde waarin de röntgenfoto's werden gemaakt, zijn deze 'verbeteringen' zeer moeilijk te begrijpen. Deze gegevens tonen aan dat in de klinische praktijk, zoals in het ASAS-cohort, het onderscheid tussen een mNY-negatieve en mNY-positieve röntgenfoto arbitrair is (te veel fout) en dus van weinig waarde is voor de reumatoloog.

Dezelfde conclusie geldt niet noodzakelijkerwijs voor het gebruik van röntgenfoto's van het SI-gewricht in klinisch onderzoek, waar strategieën om de fout te verminderen kunnen worden toegepast. Het laten lezen van films door getrainde lezers en het bepalen van de eindscores door een 'overeenkomst-algoritme' (bijv. 2 van de 3 lezers zijn het erover eens dat de patiënt mNY-

positief is) zijn enkele voorbeelden hiervan. Maar zelfs dergelijke strategieën kunnen de meetfout niet volledig elimineren. Daarom zijn geschikte methoden voor het berekenen van de progressie van cruciaal belang om de effecten van de meetfout tot een minimum te beperken. In hoofdstuk 6 hebben we de verandering tussen mNY-negatief en mNY-positief na 5 jaar in het DESIR-cohort geëvalueerd. In tegenstelling tot het ASAS-cohort waren de lezers niet op de hoogte van de volgorde in de tijd en werden de scores gedefinieerd door de '2 uit 3'-regel. Bij het begin waren 62 (15%) van de 416 opgenomen patiënten mNY-positief. Van de 354 mNY-negatieve patiënten bij het begin veranderden 24 (6,8%) na 5 jaar in mNY-positief. We bestempelden dit cijfer als 'Ruwe progressie'. Deze eenvoudige methode gaat ervan uit dat de nulmeting foutloos is en dat een verandering in de tegenovergestelde richting (hier: 3/62: 4,8%) kan worden genegeerd, wat niet juist is. Er is een andere methode voorgesteld die het percentage negatieve verandering in aanmerking neemt door het af te trekken van het percentage positieve verandering (6,8%-4,8%: 2%). Deze methode is echter ook niet geschikt omdat het impliceert dat 'verslechtering' alleen kan plaatsvinden bij patiënten die mNY-negatief zijn op de basislijn en 'verbetering' alleen bij mNY-positieve patiënten, ook al weten de lezers niet welke de eerste röntgenfoto was.

Daarom hebben we een derde methode voorgesteld die we 'netto progressie' noemden en waarmee zowel 'positieve verandering' als 'negatieve veranderingen' worden 'toegestaan'. De 'netto progressie' voor een groep patiënten wordt als volgt berekend: aantal positieve veranderingen min aantal negatieve veranderingen gedeeld door alle patiënten  $[(24-3)/416=5\%]$ . De 'netto progressie' is de minst vertekende methode, omdat deze het meeste rekening houdt met de meetfout. Hoewel we voor de beschrijving van deze methode gebruik hebben gemaakt van radiografische progressie bij de sacroiliacale gewrichten in axiale SpA, strekt de toepassing zich uit tot alle voorbeelden waarbij beeldvormingsscores op structurele schade worden verkregen onder geblindeerde omstandigheden. Er moet echter worden opgemerkt dat deze methode impliceert dat de resultaten onomkeerbaar zijn en over korte perioden worden geëvalueerd, aangezien echte negatieve verandering ('reparatie') niet kan worden uitgesloten met een langere follow-up. Verdere studies moeten ons helpen om de betekenis van 'negatieve veranderingen' in andere omgevingen dan die met onomkeerbare schade te begrijpen.

### **Relatie tussen ontsteking en structurele schade**

Patiënten met axiale SpA laten radiografische progressie in verschillende mate zien. Bij sommige patiënten ontwikkelen zich snel structurele veranderingen, terwijl bij andere dat misschien nooit zal gebeuren. Het identificeren van degenen die meer kans hebben om schade te ontwikkelen (d.w.z. prognostische gelaagdheid), helpt de clinicus dus om beslissingen te nemen over de behandeling. Er is een aanzienlijke inspanning geleverd om de oorzaken van de schade in axSpA te bestuderen, waarbij de ontsteking veel aandacht krijgt. Ten tijde van het begin van dit proefschrift was er al solide bewijs dat de ontsteking leidt tot radiografische progressie ter hoogte van de wervelkolom. Hetzelfde zou verwacht kunnen worden bij de sacroiliacale gewrichten, maar het bewijs was op dat moment nog schaars.

In hoofdstuk 7 vonden we dat een ontsteking op MRI in het SI-gewricht de kans op schade aan de röntgenfoto's van het SI-gewricht 5 jaar later in het DESIR-cohort verhoogt, met beelden die door getrainde centrale lezers worden gelezen. C-reactief eiwit (CRP) is een andere objectieve marker van de ontsteking gemeten in bloedmonsters. CRP had ook een grote invloed op de



waarschijnlijkheid van progressie, vooral bij patiënten die HLA-B27-positief waren. Zo hadden patiënten die HLA-B27-negatief waren en een normale CRP en een negatieve MRI van het SI-gewricht een kans van slechts 1% om van mNY-negatief naar mNY-positief te gaan. Deze kans was daarentegen achttien keer zo groot (18%) als alle drie de variabelen positief waren.

Hoewel de resultaten van dit hoofdstuk 7 methodologisch robuust zijn, zijn ze moeilijk te vertalen naar de klinische praktijk waar beelden niet worden gelezen door meerdere getrainde lezers die zich niet bewust zijn van de chronologie van de beelden. Het was dus niet duidelijk of een ontsteking op de MRI van het SI-gewricht die in de klinische praktijk wordt gezien, de kans op schade vergroot, net zoals werd gevonden met getrainde lezers. In hoofdstuk 8, met behulp van lokaal gelezen gegevens van de ASAS- en DESIR-cohorten, vonden we dat, ondanks de grotere onbetrouwbaarheid, er inderdaad een duidelijke prognostische waarde was voor een objectieve ontsteking op de MRI in beide cohorten.

De laatste tijd is er een toenemende belangstelling voor het gebruik van MRI, niet alleen voor het meten van de ontsteking, maar ook voor structurele schade. In hoofdstuk 9 hebben we voor het eerst aangetoond dat de aanwezigheid van ontstekingen op MRI de ontwikkeling van verschillende structurele letsels op MRI 5 jaar later voorspelt (bv. vetstapeling en erosies). Onze resultaten zijn echter nog steeds moeilijk te begrijpen omdat de werkelijke betekenis van deze afwijkingen bij axiale SpA nog niet helemaal duidelijk is. Een hypothese stelt dat de ontsteking in axiale SpA schommelt en dat de botproliferatie (bv. vorming van verbening in de wervelkolom) een herstelproces is dat pas begint wanneer de ontsteking verdwijnt en vetstapeling (d.w.z. abnormale vervanging van normaal bot door vet) een tussenstap is. Aan de andere kant, als de ontsteking aanhoudt, is herstel niet mogelijk en overheerst botdestructie (bijv. erosies). Inzicht in de complexe relatie tussen ontsteking, botvorming en botdestructie in axiale SpA heeft mogelijk belangrijke therapeutische gevolgen. Aangezien axiale SpA echter een langzaam voortschrijdende ziekte is, zijn langetermijnstudies nodig waarbij zich een aantal uitdagingen aandienen die we in de volgende paragraaf behandelen.

### **Multilevel-analyse van beeldvormingsgegevens**

Onderzoekers die langetermijnstudies ontwerpen, willen meestal niet enkele jaren wachten voordat hun gegevens kunnen worden geanalyseerd. Een gangbare praktijk is om de studie al na een bepaalde periode van gegevensverzameling te analyseren. Zo is het de bedoeling dat patiënten die in het DESIR-cohort zijn opgenomen tot 10 jaar worden opgevolgd, maar het was al mogelijk om de beschikbare gegevens voor 5 jaar te gebruiken om verschillende onderzoeksvragen te behandelen. In deze setting worden de beelden meestal in 'leesrondes' gelezen. Dat wil zeggen dat bij elke analyse alle op dat moment beschikbare beeldvormingsgegevens (bijv. begin en één vervolfbezoek) worden gescoord. Het proces wordt dan in elke analyse herhaald als er meer gegevens worden verzameld. In DESIR werden tot nu toe beeldvormingsgegevens verzameld bij het begin, na 1 jaar, 2 jaar en 5 jaar en gelezen door getrainde centrale lezers in 3 opeenvolgende 'leesrondes'.

In deze 'leesrondes' worden grote hoeveelheden gegevens gegenereerd. Meestal selecteren onderzoekers de gegevens die het meest geschikt zijn voor hun analyse. In de vorige hoofdstukken wilden we bijvoorbeeld de 5-jarige beeldvormingsgegevens in DESIR analyseren, dus we gebruikten alleen 'ronde 3', de enige met 5-jaars gegevens. Dergelijke keuzes kunnen echter leiden tot vertekening en verlies van informatie (wat te doen met de gegevens van de andere rondes?). In theorie beschermt het opnemen van alle gegevens zonder keuzes tegen

vertekening, aangezien de onderzoeker niet hoeft in te grijpen in de selectie en berekening van de gegevens. Het nadeel is het toevoegen van enige variabiliteit, wat kan leiden tot een lagere nauwkeurigheid.

Het combineren van alle beschikbare beeldvormingsinformatie is eerder aangetoond als een robuuste aanpak voor het analyseren van lange termijn beeldvormingsgegevens bij patiënten met reumatoïde artritis: een zogenaamde 'geïntegreerde analyse'. In hoofdstuk 10 hebben we aangetoond dat deze methode de snelheid van verandering van de beeldvormingsresultaten van patiënten met axiale SpA kan bepalen, zonder dat dit ten koste gaat van de nauwkeurigheid. Integendeel, voor uitkomsten die in de loop van de tijd zelden voorkwamen, werd de precisie zelfs verbeterd. Deze aanpak kan dus van bijzonder belang zijn bij studies met een lange-termijn follow-up, en/of wanneer de uitkomsten naar verwachting in de loop van de tijd niet vaak zullen voorkomen. Onze resultaten zijn gebaseerd op het bovengenoemde onderzoek naar reumatische artritis, en kunnen net zo goed van toepassing zijn op andere ziekten. In feite zijn lange termijn studies die de resultaten van de beeldvorming evalueren zeer relevant op het gebied van de reumatologie. In de loop der jaren zijn verschillende cohorten gestart om enkele van de meest fundamentele en voor vele aandoeningen toepasbare onderzoeksvragen aan te pakken: Wat is het natuurlijk beloop van de ziekte? Zijn we in staat om de patiënten die een vrij goedaardig beloop zullen hebben te onderscheiden van de patiënten met een slechtere prognose? Kunnen we in dit proces ingrijpen en uiteindelijk duurzame therapeutische voordelen bewerkstelligen? De 'geïntegreerde analyse' kan onderzoekers helpen deze vragen op te lossen in toekomstige studies die zich richten op beeldvorming.

Er zijn verschillende beeldvormingsuitkomsten ontwikkeld om de ontsteking en de schade bij patiënten met axiale SpA te beoordelen. Vergelijkingen van hun vermogen om veranderingen over de tijd te meten (d.w.z. hun gevoeligheid voor verandering) zijn echter schaars, zodat het onduidelijk blijft welke uitkomstmaten het beste zijn om patiënten met axiale SpA op te volgen en te monitoren. Daarom hebben we in hoofdstuk 11 de gevoeligheid voor verandering van een aantal scores bestudeerd. We vonden dat beeldvormingsafwijkingen schaars waren en nauwelijks veranderden in de periode van 5 jaar op het niveau van de wervelkolom, ongeacht de uitkomstmaat en het type beeldvorming. Het tegenovergestelde werd waargenomen op het niveau van de sacroiliacale gewrichten, hetgeen verwacht kon worden omdat de schade meestal begint bij de sacroiliacale gewrichten waarbij de wervelkolom later betrokken raakt, en dat laatste zelfs slechts bij een deel van de patiënten. We hebben ook voor het eerst aangetoond dat metingen van schade op de MRI gevoeliger zijn voor verandering dan metingen op de 'conventionele' röntgenfoto's van de SI-gewrichten. Deze bevinding kan worden gebruikt voor het plannen van toekomstige studies die de progressie van structurele schade op het niveau van de sacroiliacale gewrichten evalueren, inclusief het testen van interventies die gericht zijn op het remmen van deze progressie.

### **Slotopmerkingen**

In dit proefschrift hebben we innovatieve oplossingen toegepast op enkele van de meest uitdagende vragen op het gebied van SpA. Hierdoor hebben we een goed inzicht gekregen in wat SpA werkelijk is, wat zich in de toekomst kan vertalen in een betere herkenning van de ziekte in de klinische praktijk en in het onderzoek. Aangezien SpA een langzaam voortschrijdende ziekte is, zijn er enkele jaren nodig om betekenisvolle veranderingen te zien in de beeldvorming van de wervelkolom en de sacroiliacale gewrichten, wat methodologische uitdagingen met zich

meebrengt. We hebben aangetoond dat een doordachte analytische aanpak nuttig is bij het bepalen van de verandering in de loop van de tijd van deze uitkomsten en van de factoren die de verandering beïnvloeden. Er worden inspanningen geleverd om de uitkomstmeting in axiale SpA verder te verbeteren, inclusief de ontwikkeling van nieuwe beeldvormingstechnieken, die kunnen profiteren van onze voorgestelde oplossingen voor het scoren op lange termijn van de beeldvorming.