



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Early recognition of axial spondyloarthritis: imaging and genetic aspects

Bakker, P.A.C.

Citation

Bakker, P. A. C. (2018, October 10). *Early recognition of axial spondyloarthritis: imaging and genetic aspects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80104>

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/1887/80104>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/80104> holds various files of this Leiden University dissertation.

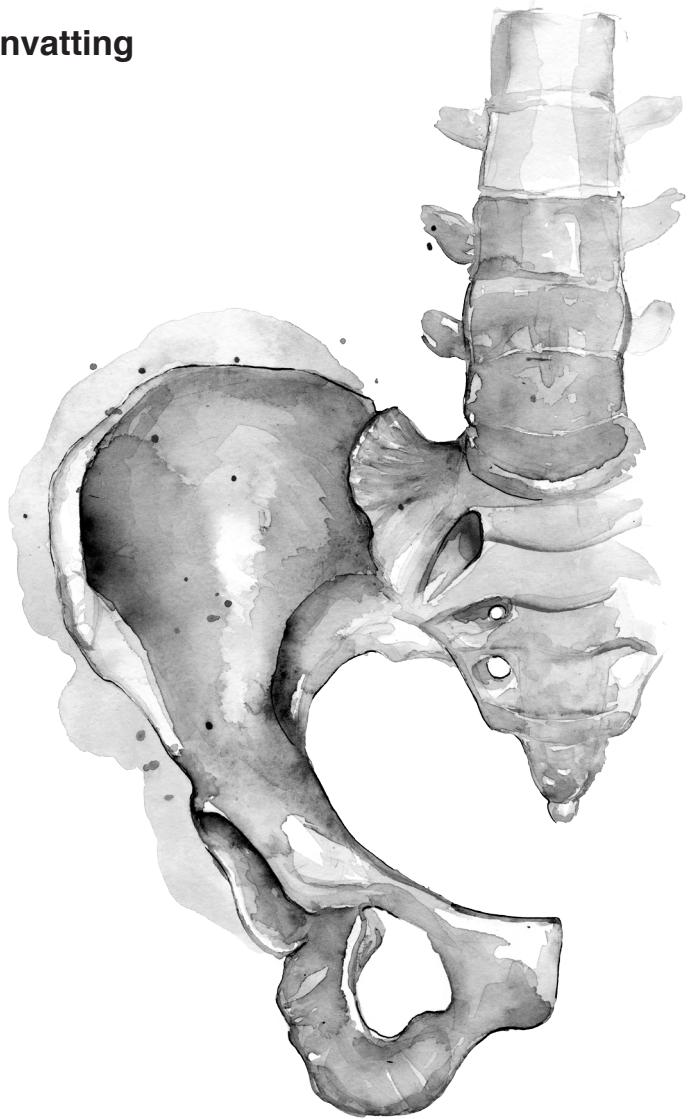
Author: Bakker, P.A.C.

Title: Early recognition of axial spondyloarthritis: imaging and genetic aspects

Issue Date: 2018-10-10

11

Nederlandse samenvatting



INTRODUCTIE

Spondyloartritis (SpA) is een chronische reumatische aandoening waarbij zowel gewrichten van de extremiteiten als de wervelkolom en het bekken betrokken kunnen zijn. Wanneer de ontstekingen met name gelokaliseerd zijn in de gewrichten die het bekken verbinden met de wervelkolom (de sacro-iliacale gewrichten) en/of de wervelkolom zelf spreekt men van axiale spondyloartritis (axSpA). Deze ontstekingen veroorzaken rugpijn en stijfheid en kunnen op termijn leiden tot ernstige verbening van de wervelkolom. Bij perifere spondyloartritis (pSpA) zijn juist de perifere gewrichten (bijvoorbeeld knieën en polsen) en pezen aangedaan. Het onderscheid tussen axSpA en pSpA is relatief nieuw in het veld. De voordelen van het kunnen maken van dit onderscheid voor het karakteriseren van patiënten met SpA zijn: een betere beschrijving van de gepresenteerde ziekte en een betere behandeling van de patiënt (aangezien de therapeutische strategieën anders zijn). De focus van dit proefschrift ligt vooral op axSpA.

De symptomen van axSpA zijn erg uiteenlopend. Er is helaas niet een eenduidig symptoom dat bij alle patiënten voorkomt. Wel zijn er symptomen die veel vaker voorkomen bij patiënten met axSpA dan bij patiënten met andere aandoeningen. Dit noemt men SpA kenmerken (SpA features). Een veelvoorkomend SpA kenmerk is inflammatoire rugpijn wat wordt vastgesteld aan de hand van de volgende symptomen: rugpijn die aanwezig is in rust, vermindering van rugpijn bij beweging, stijfheid van de rug in de ochtend gedurende meer dan 30 minuten, nachtelijke rugpijn en een alternerende pijn in de bilstreek. Naast ontstekingen van de perifere gewrichten (perifere artritis) kunnen peesaanhechtingen (entheses) ontstoken raken. Dit wordt gekenmerkt door een pijnlijke zwelling bijvoorbeeld ter plaatse van de aanhechting van de achillespees op het hielbeen. Ook kan een dactylitis optreden: hierbij is de gehele vinger of teen rood en ontstoken. Ontstekingen kunnen ook op andere plaatsen in het lichaam dan de gewrichten voorkomen: de zogenoemde extra-articulaire manifestaties. Hiermee worden bedoeld: ontstekingen aan de ogen (in de vorm van uveitis anterior), ontstekingen aan de huid (in de vorm van de huidaandoening psoriasis) en ontstekingen aan de darmen (in de vorm van inflammatoire darmziekten (IBD) zoals de ziekte van Crohn). Twee andere SpA kenmerken zijn het substantieel afnemen van pijn en stijfheid bij het gebruik van non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) en een positieve familie anamnese welke is gedefinieerd als het voorkomen van de ziekte bij eerste-of tweedegraads bloedverwanten. Patiënten met axSpA hebben vaak verhoogde ontstekingswaarden in het bloed zoals een hoog CRP en/of een verhoogde bezinking. Aanwezigheid van het gen HLA-B27 (humaan leukocyten antigeen B27) wordt veel vaker gevonden in patiënten met axSpA.

De kenmerkende ontsteking van de sacro-iliacale (SI) gewrichten kan worden afgebeeld met röntgenonderzoek of magnetic resonance imaging (MRI). Sacroiliitis is het centrale kenmerk van axSpA. Een conventionele röntgenfoto is de meest gebruikte methode om sacroiliitis te detecteren. Het duurt echter vaak 6-8 jaar vanaf het begin van de symptomen voordat sacroiliitis op een conventionele röntgenfoto's kan worden vastgesteld. De gedachte is dat radiografische veranderingen (erosies, sclerose, vernauwing/verbreding van de gewrichtsspleet (ankylose) de latere gevolgen van de ontsteking weerspiegelen in plaats van de ontsteking zelf. Daarom is het niet erg geschikt voor de detectie van de ziekte in een vroeg stadium. Bovendien zullen niet alle patiënten uiteindelijk structurele laesies in het axiale skelet ontwikkelen.

Met behulp van MRI werd het mogelijk om inflammatoire veranderingen te visualiseren, die meestal veel eerder in het ziektebeloop zichtbaar worden. Als gevolg hiervan is niet-radiografische axSpA nu een gerespecteerd onderdeel van het ziektespectrum. Patiënten met axSpA kunnen dus worden geclassificeerd als één van de twee subtypes van axSpA: ankyloserende spondylitis (AS) of niet-radiografische axSpA (nr-axSpA). Patiënten met AS vertonen radiografische sacroiliitis. Dergelijke bevindingen zijn niet evident bij conventionele röntgenfoto's in nr-axSpA. In plaats daarvan is een bewijs van actieve ontsteking van de sacro-iliacale gewrichten op MRI essentieel.

Of en welke van de hierboven genoemde SpA kenmerken een patiënt heeft stelt een reumatoloog vast via anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en beeldvorming. Zo wordt een gedetailleerd klinisch beeld verkregen met als doel een passende diagnose te stellen. De waarschijnlijkheid van de diagnose varieert afhankelijk van de specifieke bevindingen die aanwezig zijn. De geschatte prevalentie van SpA in de algemene populatie is 1-1.4%, hoewel cijfers over de incidentie en prevalentie variëren en sterk afhankelijk zijn van methodologische verschillen tussen studies. Ongeveer 80% van de patiënten ontwikkelt de eerste symptomen op een leeftijd jonger dan 30 jaar (minder dan 5% van de patiënten is ten tijde van de eerste symptomen ouder dan 45 jaar). Lange tijd is gedacht dat axSpA vooral een ziekte was van (jongvolwassen) mannen. De aandoening komt echter ook bij vrouwen in ongeveer dezelfde frequentie voor.

AxSpA wordt geassocieerd met een aanzienlijke ziektelast. De uitkomsten van de ziekte in termen van verminderde mobiliteit, arbeidsproductiviteit en een slechtere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven kunnen van grote invloed zijn op het leven van jonge patiënten. Het is daarom belangrijk om patiënten tijdig te identificeren om vroegtijdig te kunnen starten met behandeling en zo mogelijk het beloop van de ziekte te beïnvloeden.

Terwijl de behandeling van axSpA vroeger vooral bestond uit fysiotherapie en ontstekingsremmende pijnstillers (NSAIDs) is het therapeutische arsenaal in de afgelopen jaren snel uitgebreid. NSAID's zijn nog steeds de aanbevolen eerstelijns medicamenteuze behandeling voor patiënten met axSpA met pijn en stijfheid. Maar het tijdperk van TNF-blokkerende medicijnen en andere zogenaamde biologicals hebben een revolutie teweeg gebracht in de behandeling van axSpA patiënten die ongevoelig zijn voor eerstelijnsbehandeling en de resultaten zijn indrukwekkend.

Tijdige identificatie van patiënten heeft klinische consequenties en is dus relevant, maar helaas ook moeilijk. Het interval tussen het begin van de symptomen en de stellen van de diagnose bedraagt gemiddeld 8-10 jaar. AxSpA blijft een relatief ongebruikelijke oorzaak van een veel voorkomend eerste symptoom: 60-80% van de algemene bevolking rapporteert op enig moment in zijn/haar leven rugpijn. Ook speelt bijvoorbeeld de late schade op de röntgenfoto een rol. In het algemeen vormt de noodzaak tot een vroege herkenning van axSpA en het verkorten van de diagnostische vertraging de belangrijkste basis achter de verschillende onderdelen van dit proefschrift.

OPZET VAN DIT PROEFSCHRIFT

De studies beschreven in dit proefschrift zijn allemaal gecentreerd rondom hetzelfde doel: de vroege herkenning van axSpA en een verkorting van de vertraging in het diagnostische proces. Een belangrijke stap in het aanpakken van dit probleem was dat experts in het veld prospectieve cohort studies hebben ontworpen waarin opeenvolgende patiënten met chronische of inflammatoire rugpijn van korte duur worden geïnccludeerd en vervolgd op een gestandaardiseerde manier met onder andere beeldvorming op gezette tijden. Dit stelt ons in staat om informatie te verkrijgen over wie axSpA zal ontwikkelen en wie niet. Deze cohort studies bieden waardevolle informatie over de vroege detectie en het ziektebeloop van axSpA en vormen de basis van het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift. Ook is een groot internationaal netwerk gericht op onderzoek naar axSpA opgericht; de Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

Het eerste deel van dit proefschrift heeft betrekking op twee studies naar de prestaties van verschillende classificatiecriteria in een wereldwijde klinische setting en de noodzaak om aanvullend onderzoek uit te voeren (HLA-B27-testen; beeldvorming van de sacro-iliacale gewrichten) in een subgroep van patiënten met slechts één of zelfs nul SpA kenmerken: dat wil zeggen een lage voorafkans op axSpA. Vervolgens verschoof de focus naar de rol van beeldvorming in de vroege detectie van de ziekte. Eerst werd de literatuur over de recente vooruitgang in beeldvorming van de sacro-iliacale gewrichten (zowel

conventionele röntgenfoto's als MRI) besproken. Dit vormde gedeeltelijk het startpunt voor een consensusoefening die resulteerde in een update van de bestaande definitie voor een positieve MRI voor de classificatie van axSpA. Vervolgens werd de toegevoegde waarde van het gebruik van structurele laesies op MRI in de ASAS axSpA classificatiecriteria beoordeeld. Daarna zoomden we opnieuw in op het diagnostische proces; waarbij het nut van het herhalen van een MRI van de sacro-iliacale gewrichten (na drie maanden of een jaar) in patiënten met chronische rugpijn verdacht van axSpA werd geëvalueerd. In het laatste deel van dit proefschrift werd de prevalentie van het HLA-B27+/HLA-B*4001+ genotype beoordeeld in twee vroege axSpA cohorten; en de potentiële rol van dit genotype in de vroege opsporing van de ziekte.

De studies in dit proefschrift zijn uitgevoerd in twee prospectieve cohort studies en één studie met een cross-sectionele opzet (dwarsdoorsnede onderzoek). De twee cohort studies zijn het SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort and het DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes (DESIR) cohort. SPACE is een doorlopend observationeel cohort onderzoek waarbij patiënten van 16 jaar en ouder met chronische rugpijn (≥ 3 maanden, ≤ 2 jaar en aanvang < 45 jaar) verwezen naar een reumatoloog worden geïncludeerd en vervolgd. Patiënten worden gerekruteerd in verschillende centra in vier Europese landen: Nederland, Noorwegen, Italië en Zweden. De follow-up wordt op gestandaardiseerde wijze uitgevoerd: verzameling van klinische gegevens en beeldvorming op gezette tijdstippen (baseline, drie maanden, een jaar, twee jaar, daarna elke twee jaar). Basis- en één jaar follow-up gegevens werden gebruikt voor dit proefschrift. DESIR is een longitudinale cohort studie waarbij patiënten van 18-50 jaar met inflammatoire rugpijn (IBP) zijn opgenomen in 25 regionale centra in Frankrijk. De aanwezigheid van IBP en een duur van de rugpijn van ≥ 3 maanden en < 3 jaar was vereist voor inclusie. Naast de verplichte aanwezigheid van IBP, werd een patiënt alleen opgenomen als de reumatoloog betrokken bij de inclusie van de patiënt van mening was dat de waarschijnlijkheid dat deze patiënt de diagnose axSpA heeft ten minste 50% was. Het cohort streeft naar een follow-up van 10 jaar, maar voor dit proefschrift werden alleen baseline gegevens gebruikt. Het SPACE cohort heeft belangrijke gelijkenissen met DESIR, hoewel een belangrijk verschil is dat bij DESIR alleen patiënten met IBP worden geïncludeerd, terwijl in SPACE de rugpijn niet noodzakelijkerwijs een inflammatoir karakter heeft. Bovendien is in DESIR de aanwezigheid van een axSpA-diagnose op zijn minst waarschijnlijk, terwijl dit niet het geval hoeft te zijn in SPACE. Een praktisch verschil is dat SPACE een doorlopend cohort onderzoek is; en DESIR een gesloten cohort studie (met inclusie tussen december 2007 en april 2010). De studie met het cross-sectionele ontwerp is de ASAS-COMOSPA studie. Dit is een door ASAS geïnitieerd onderzoek gericht op het evalueren van de prevalentie van comorbiditeiten en risicofactoren daarvoor bij patiënten met SpA (zowel axiaal als perifeer) in verschillende landen over de hele wereld. Het doel was

om brug te slaan tussen beschikbare aanbevelingen en de dagelijkse praktijk van de wijze waarop men met deze comorbiditeiten omgaat. Het is een internationaal, observationeel onderzoek waarin patiënten met de diagnose SpA (volgens de behandelende reumatoloog) werden opgenomen. Inclusie vond plaats in 22 landen uit vijf verschillende regio's over de hele wereld: Azië, Noord-Afrika, Latijns-Amerika, Noord-Amerika, Midden-Europa en West-Europa. De multi-nationaliteit en het grote aantal geïnccludeerde patiënten, maakt het cohort ideaal voor het verrichten van aanvullende studies, zoals die beschreven in dit proefschrift.

DEEL I: VROEGE HERKENNING EN CLASSIFICATIECRITERIA

Aan de hand van de hierboven beschreven SpA kenmerken vormt de reumatoloog een zo gedetailleerd mogelijk klinisch beeld van de patiënt met als doel om tot een passende diagnose en behandeling te komen. Er bestaan geen strikte criteria voor het stellen van een diagnose en het diagnostische proces resulteert zodoende in heterogene groepen van patiënten. Om gedegen wetenschappelijk onderzoek te kunnen doen is het echter belangrijk om goed gedefinieerde homogene groepen te creëren voor patiënten die de diagnose axSpA hebben. Om dit te bereiken zijn verschillende sets van classificatiecriteria ontwikkeld. Hierbij worden aan de hand van overeenkomstige kenmerken patiënten in categorieën ondergebracht.

Eén van de meest bekende classificatiecriteria in het veld van axSpA zijn de in 1984 ontwikkelde modified New York (mNY) criteria. Deze criteria classificeren patiënten met ankyloserende spondylitis (AS) wat ook bekend staat als de ziekte van Bechterew. AS is de meest uitgesproken variant van axSpA en het wordt gekenmerkt door radiografische sacroiliitis. Radiografische sacroiliitis betreft structurele schade aan het bot, veroorzaakt door een ontsteking, vast te stellen middels röntgenfoto's van de sacro-iliacale (SI) gewrichten. Deze structurele schade wordt gegradeerd in ernst van graad 0 tot 4 per SI-gewricht. Radiografische sacroiliitis is in de mNY criteria gedefinieerd als graad ≥ 2 aan beide SI-gewrichten of graad 3-4 aan één van beide gewrichten. Echter, om aan de mNY-criteria te voldoen dient de patiënt naast radiografische sacroiliitis ook minimaal één van de volgende klinische kenmerken hebben: 1. lage rugpijn gedurende ten minste 3 maanden, die verbetert door beweging en niet door rust, 2. verminderde beweeglijkheid van de onderrug bij het zijwaarts buigen en bij naar voren en naar achteren buigen, 3. verminderd vermogen om de borstkas uit te zetten bij inademing vergeleken met de normaalwaarde voor geslacht en leeftijd.

De mNY-criteria behelzen axiale kenmerken van de ziekte en daarnaast een zeer beperkt aantal SpA kenmerken. Daarnaast geldt de eerder genoemde beperking van mogelijk absente röntgenologische afwijkingen bij vroege ziekte. Al met al hebben de beperkingen van de mNY-criteria geleid tot de ontwikkeling van de Amor-criteria en ESSG-criteria begin jaren negentig. In deze twee criteria sets zijn meer SpA kenmerken vertegenwoordigd en ze omvatten derhalve het hele SpA-spectrum.

De Amor-criteria bestaan uit een lijst met symptomen, die geen van alle noodzakelijk zijn om een patiënt als SpA te classificeren. Punten (1-3) worden toegewezen aan verschillende symptomen en in totaal zijn ten minste 6 punten nodig voor classificatie. In tegenstelling tot de Amor-criteria, worden voor de ESSG-criteria ingangscriteria gehanteerd door middel van verplichte aanwezigheid van inflammatoire rugpijn (IBP) of perifere artritis. Volgens de ESSG-criteria worden patiënten met ten minste één van de ingangscriteria in combinatie met één aanvullend criterium geclassificeerd als SpA.

De Amor- en ESSG-criteria omvatten het hele spectrum van SpA, maar ze kunnen axiale en perifere ziekte niet van elkaar onderscheiden. Daarnaast is de MRI niet opgenomen in deze criteria sets. In 2009 heeft een groep experts (verenigd in ASAS) twee nieuwe classificatiecriteria sets ontwikkeld: één voor axiale SpA (axSpA) en één voor perifere SpA (pSpA). Volgens de ASAS-classificatiecriteria voor axiale SpA (ASAS axSpA) kunnen de criteria worden toegepast wanneer een patiënt minimaal drie maanden chronische rugpijn heeft, met een aanvang voor het 45^e levensjaar. Een patiënt kan voldoen aan de ASAS axSpA criteria via (minimaal) één van de twee armen: de imaging arm (met de nadruk op beeldvorming) en/of de klinische arm (met de nadruk op HLA-B27 positiviteit). Patiënten voldoen aan classificatie via de imaging arm als één SpA kenmerk aanwezig is naast radiografische sacroïlitis (mNY-criteria) of actieve ontsteking op MRI suggestief voor sacroïlitis. Om te voldoen aan de klinische arm, moet de patiënt HLA-B27-positief zijn en ten minste twee andere SpA kenmerken hebben. De classificatiecriteria voor perifere SpA kunnen alleen worden toegepast bij patiënten met op dat moment perifere manifestaties. Om aan deze criteria te voldoen, moet een patiënt artritis, dactylitis of enthesitis hebben in combinatie met minstens één andere SpA kenmerk.

Classificatiecriteria worden vaak geëvalueerd in beperkte patiënten populaties, zoals cohort studies met strikte inclusiecriteria die patiënten includeren in gespecialiseerde klinieken. Dit leidt automatisch tot tamelijk homogene groepen patiënten en is essentieel voor het evalueren van de prestaties van die criteria en de proof-of-concept. Echter, het stelt tegelijkertijd de vraag hoe deze classificatiecriteria zouden presteren in een omgeving die sterk lijkt op de situatie in de dagelijkse klinische praktijk: een situatie waar een heterogene groep patiënten zich presenteert aan reumatologen in wereldwijde context.

Classificatiecriteria zijn allemaal ontwikkeld met behulp van 'expert opinion' als de externe standaard in de afwezigheid van een onbetwiste gouden standaard. Patroonherkenning vormt de basis van deze expert opinion: reumatologen combineren individuele patiëntkenmerken en symptomen met hun eigen kennis over het ziektepatroon (het zogenaamde 'Gestalt'). Het is daarom niet moeilijk te begrijpen dat 'expert opinion' geen eenduidig en homogeen concept is. Het kan mogelijk verschillende beelden van de ziekte integreren die nog beter te begrijpen zijn vanuit een mondiaal perspectief (diversiteit van patiënten populaties en reumatologie opleidingsprogramma's).

In **hoofdstuk 2** werden de prestaties van verschillende classificatiecriteria sets getest in een wereldwijde populatie van patiënten. Patiënten werden gerekruteerd uit de klinische praktijk van een groot aantal reumatologische centra over de hele wereld. We onderzochten of reumatologen wereldwijd een eenzelfde soort patiënten diagnosticeren met SpA, door te testen of patiënten aan dezelfde classificatie criteria voldeden. Dit werd gedaan in de veronderstelling dat aan hoe meer criteria een patiënt voldoet, des te groter de kans is dat een patiënt met de diagnose SpA ook echt SpA heeft. Geconcludeerd werd dat de meeste patiënten met een klinische diagnose van SpA aan verschillende classificatiecriteria voldeden en er een substantiële overlap was tussen de criteria, wat bijdraagt aan de geloofwaardigheid en validiteit van de criteria. In dit geval is het belangrijk om te vermelden dat dit cohort geen cohort is van vroege ziekte: 65% van de patiënten voldeed aan de mNY-criteria. Echter, ondanks de overlap tussen de criteria sets, werd een substantieel deel van de patiënten opgepikt door slechts één criteria set: namelijk de ASAS axiale SpA criteria.

De ASAS-criteria bleken beter te presteren dan classificatiecriteria sets zoals de Amor- en ESSG-criteria. De ASAS-criteria hebben met name een betere sensitiviteit door de aanwezigheid van MRI in de imaging arm. Wanneer getest tegenover de diagnose van experts, vertegenwoordigen de ASAS-criteria het huidige 'Gestalt' beter dan de ESSG- en AMOR-criteria, die tientallen jaren geleden zijn ontworpen vóór de introductie van MRI. Naast het feit dat MRI-bevindingen zijn opgenomen in de criteria, maken de ASAS-criteria onderscheid tussen axiale en perifere SpA. Hoewel de ESSG- en Amor-criteria het hele spectrum van SpA beslaan en een breder scala aan kenmerken bevatten in vergelijking met de modified New York-criteria, maken deze criteria géén onderscheid tussen axiale en perifere SpA. Deze differentiatie is echter wel belangrijk, bijvoorbeeld bij het testen van behandelstrategieën. Onlangs is een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse uitgevoerd om het bewijsmateriaal voor de prestaties van de ASAS-classificatiecriteria samen te vatten. De volledige set ASAS SpA-criteria leverden een hoge gepoolde sensitiviteit (73%) en specificiteit (88%) op. Evenzo werden goede resultaten gevonden voor de axSpA-criteria (sensitiviteit: 82%, specificiteit: 88%). Voor de andere criteria liggen deze getallen lager.

Niettemin hebben diverse reumatologen wereldwijd hun bezorgdheid geuit over de validiteit van de ASAS-criteria. Met name de specificiteit van de criteria staat ter discussie: de aanwezigheid van de klinische arm zou leiden tot een hogere sensitiviteit terwijl dit ten koste gaat van de specificiteit. Met andere woorden, patiënten die alleen voldoen aan de klinische arm, moeten niet worden beschouwd als 'echte' axSpA (mislabeling). Dit staat in schril contrast tot de imaging arm die breed erkend en geaccepteerd wordt. Daarom hebben we in hoofdstuk 2 de patiëntkarakteristieken vergeleken van patiënten die voldeden aan de klinische arm en de imaging arm. Er werd geconcludeerd dat patiënten die voldeden aan de klinische arm opvallend veel gelijkenissen hadden met patiënten die voldeden aan de imaging arm met betrekking tot de aanwezigheid van SpA kenmerken. Deze bevinding komt overeen met eerdere observaties in het SPACE cohort en het DESIR cohort. In de ABILITY-1-studie (een gerandomiseerde gecontroleerde studie die werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab te beoordelen bij patiënten met non-radiografische axSpA) waren er ook geen opvallende verschillen tussen patiënten die aan de imaging arm en klinische arm voldeden. In deze studies werd ook opgemerkt dat patiënten in de verschillende armen niet alleen opvallend vergelijkbaar waren met betrekking tot de aanwezigheid van SpA kenmerken, maar ook met betrekking tot ziekteactiviteit (BASDAI en ASDAS). In de huidige ASAS-COMOSPA-studie werd de relevantie van de klinische arm opnieuw bevestigd.

Veel patiënten in dit onderzoek ondergingen geen MRI. Deze situatie is compatibel met de dagelijkse klinische praktijk aangezien MRI een relatief duur onderzoek is en de beschikbaarheid ervan soms beperkt. Als MRI niet beschikbaar is, blijft een aanzienlijk deel van de patiënten niet herkend en zal de sensitiviteit van de criteria afnemen. Mogelijk zal dit probleem groter zijn bij vrouwen, die een lager risico hebben op radiografische progressie (mannelijk geslacht was een risicofactor voor het ontwikkelen van radiografische sacroiliitis en dus voor de evolutie van nr-axSpA naar r-axSpA). Een ander belangrijk punt is het feit dat beeldvorming (zowel conventionele röntgenfoto's als MRI) moeilijk te interpreteren kan zijn in de klinische praktijk. In het DESIR cohort werd aangetoond dat zowel getrainde lezers als lokale reumatologen en radiologen slechts matig overeenkwamen voor de herkenning van sacroiliitis op röntgenfoto's. Een aanzienlijk deel van de patiënten die werden gelabeld als zijnde radiografische sacroiliitis door lokale lezers, werd niet bevestigd door centrale lezers (vals positief). In een ander onderzoek was onenigheid tussen lokale en centrale lezers over positieve radiografische sacroiliitis aanwezig bij 28% van de patiënten. Omdat beeldvorming vaker door lokale lezers als positief werd gemarkeerd, komt de specificiteit van de imaging arm in gevaar (fout-positiviteit). Zoals door onze studie werd aangetoond, voldoen veel patiënten aan zowel de imaging arm als de klinische arm. Daarom wordt het risico van de hierboven beschreven 'verkeerde interpretatie' minder prominent in de aanwezigheid van de

klinische arm. Ook dit onderstreept weer de relevantie van de klinische arm van de ASAS axSpA-criteria.

Tot voor kort was de validiteit van de ASAS-criteria alleen bestudeerd in een cross-sectionele setting: of iemand voldoet aan de classificatiecriteria, en of iemand de diagnose heeft volgens de reumatoloog (externe standaard) wordt op hetzelfde moment bekeken. In zekere zin zijn de begrippen sensitiviteit en specificiteit statische begrippen, die los staan van predictieve eigenschappen. Het is van essentieel belang om te weten of patiënten die aanvankelijk werden geclassificeerd als axSpA nog steeds worden beschouwd als patiënten met een SpA-diagnose na jarenlange follow-up. Onlangs zijn er gegevens over de voorspellende validiteit van de ASAS-criteria gepubliceerd: patiënten uit het ASAS cohort werden gedurende 3-5 jaar gevolgd en reumatologen hebben de patiënten daarna opnieuw bekeken. 93.3% van de patiënten die aanvankelijk aan de criteria voldeden, zou nog steeds worden gediagnosticeerd als axSpA door de reumatoloog. Dit leidt tot een uitstekende voorspellende waarde en suggereert eveneens consistentie van de criteria over de tijd. Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor de imaging arm (range: 94.5-96.5%) en klinische arm (range: 96.4-98.2%) en ook voor patiënten die alleen aan de imaging arm voldeden (bereik: 85.1-86.7%) ofwel alleen aan de klinische arm (bereik: 87.9-92.9%). De negatief voorspellende waarde was iets lager. Echter, omdat het bekend is dat SpA kenmerken in de loop van de tijd kunnen veranderen zou dit wellicht het natuurlijke ziektebeloop kunnen reflecteren in plaats van een negatieve test karakteristiek. Omdat vergelijkbare positief voorspellende waardes voor beide armen van de axSpA-criteria werden gevonden, ondersteunen deze gegevens ook de opvatting dat de klinische arm een groep patiënten omvat die evenzeer tot het SpA-spectrum behoort als de patiënten die aan de imaging arm voldoen.

Door het ontbreken van diagnostische criteria kunnen artsen in de verleiding komen om classificatiecriteria als zodanig te gebruiken. Dezelfde klinische- laboratorium- en beeldvorming-gegevens worden gebruikt voor classificatie en diagnose, maar er bestaan duidelijke verschillen in de toepassing ervan. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van classificatiecriteria als lijstjes met kenmerken die kunnen worden aangevinkt om een diagnose te stellen. Een essentiële stap die gemist wordt door eenvoudig SpA kenmerken te tellen, is de uitsluiting van andere waarschijnlijke diagnoses (differentiaal diagnostisch denken) en negatieve bevindingen die niet in de richting van axSpA wijzen. Zoals eerder uitgelegd, zijn de criteria ontworpen voor classificatie in plaats van diagnostische doeleinden en moeten ze alleen worden toegepast bij patiënten met de diagnose SpA (en niet omgekeerd). Het probleem van het gebruik van classificatiecriteria om een diagnose te stellen, is met name problematisch bij patiënten die niet worden gezien door een reumatoloog en vooral als de pre-testkans laag is. Bij patiënten met een relatief hoge pre-test probabiliteit zoals in de studies uit dit proefschrift, waar de pre-test waarschijnlijkheid rond de 30% is, is dit risico minder groot.

Bovendien werd in SPACE uitsluiting van andere waarschijnlijke diagnoses door de reumatoloog uitgevoerd nog voordat patiënten werden geïncludeerd in SPACE (formeel exclusie criterium). Daarnaast werd de evaluatie van SpA kenmerken alleen door experts gedaan. Classificatiecriteria zijn ontwikkeld om een duidelijk ja/nee-antwoord te krijgen, waarmee een vrij homogene groep patiënten wordt gecreëerd, meestal voor opname in een cohort studie of klinische trial. Ze zorgen voor vergelijkbaarheid tussen deze studies, maar het is moeilijk om het volledige scala van ziektebeelden te vangen aan de hand van een reeks criteria. Zoals hierboven uitgelegd, is kennis van de pre-test probabiliteit van het hebben van de ziekte essentieel in de diagnose. In een cohort van patiënten met chronische rugpijn bij een huisarts in de eerstelijns gezondheidszorg, werd SpA gediagnosticeerd in 5% van de gevallen en dit wordt vaak gebruikt als de veronderstelde pre-test probabiliteit van deze ziekte. In de studies beschreven in dit proefschrift hebben we de 5% pre-test waarschijnlijkheid gebruikt om bijvoorbeeld likelihood ratios te berekenen. Maar gezien onze studies zijn uitgevoerd in een secundaire dan wel tertiaire setting, waarbij de vooraf kans dat patiënten axSpA hebben groter is dan in de eerstelijnszorg is dit waarschijnlijk een conservatieve schatting. Helaas was een schatting van de pre-test probabiliteit in deze setting onbekend toen het cohort werd gestart, maar na een paar jaar hebben we geconstateerd dat het ongeveer 30% is. De pre-test waarschijnlijkheid van 5%, die we gebruikten, resulteerde dus in een onderschatting van de waarschijnlijkheid van post-test ziekte.

De diagnostische work-up van axSpA is een uitdaging; enkele van de argumenten waarom dit het geval is zijn de revue al gepasseerd. In het algemeen moet de ziekte worden vermoed bij patiënten met chronische rugpijn (chronic back pain: CBP) met een aanvang vóór het 45^e levensjaar en een voorgeschiedenis van CBP die bijna drie maanden of langer continu aanwezig is (sub-acuut begin). Dit zou moeten leiden tot verdere evaluatie om vast te stellen of andere SpA kenmerken aanwezig zijn. Het gemodificeerde Berlijn algoritme dient als een nuttig hulpmiddel om reumatologen te helpen bij de diagnose van axSpA. Het algoritme suggereert dat röntgenfoto's van de sacro-iliacale gewrichten worden aanbevolen bij alle verwezen patiënten met rugpijn met de hierboven beschreven kenmerken, ongeacht de aanwezigheid van andere SpA kenmerken. Indien negatief worden alle patiënten beoordeeld op de aanwezigheid van andere SpA kenmerken en getest voor HLA-B27. In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 3** hebben we geprobeerd te onderzoeken of HLA-B27 testen en beeldvorming van de sacro-iliacale gewrichten (door middel van conventionele röntgenfoto's en MRI) noodzakelijk is in een subgroep van patiënten met een lage voorafkans op axSpA: gedefinieerd als patiënten met nul of slechts één SpA kenmerk na klinisch onderzoek en meting van acute fase eiwitten in het laboratoriumonderzoek. Verrassend genoeg werd een diagnose axSpA gesteld in 18.4% van de patiënten met nul SpA kenmerken en 17.9% van de patiënten met één SpA kenmerk. We waren verrast door deze relatief hoge percentages.

Zelfs bij patiënten zonder één enkel SpA kenmerk na klinisch onderzoek en meting van acute fase eiwitten was het niet mogelijk om axSpA volledig uit te sluiten. Het is belangrijk om rekening te houden met de populatie van patiënten waarin de onderzoeksvraag werd onderzocht. Patiënten die deel uitmaken van het SPACE cohort worden doorverwezen naar een reumatoloog. Bepaalde red flags of andere bevindingen kunnen tot deze verwijzing hebben geleid. En in feite zijn meer waarschijnlijke diagnoses al uitgesloten. Daarom moeten de resultaten van deze studie niet worden geëxtrapoleerd of gegeneraliseerd naar bijvoorbeeld de huisartsenpraktijk.

Deze nuances terzijde gelegd, is het verrassend dat in deze groepen van patiënten met een lage voorafkans op SpA de diagnose niet zo ongewoon is als vooraf werd ingeschat. Het kan worden betwijfeld hoe realistisch de meerderheid van deze diagnoses is. Beeldvorming speelt een cruciale rol en is vaak doorslaggevend bij het al dan niet stellen van een diagnose. Dit is goed te begrijpen, aangezien radiologische afwijkingen aanvoelen als een objectief teken van ziekte. Maar ter illustratie voelt het onjuist dat bij een vrouwelijke patiënt met rugpijn zonder enig ander SpA kenmerk de diagnose wordt gesteld op basis van de solitaire vaststelling van sacroiliitis op röntgenfoto's. Aan de andere kant kan een diagnose nog steeds te rechtvaardigen zijn vanwege kenmerken of symptomen die buiten de formele SpA kenmerken vallen en dus buiten de kenmerken die we hebben geëvalueerd, bijvoorbeeld aanwezigheid van structurele laesies op een MRI van de sacro-iliacale gewrichten (MRI-SI) of inflammatoire laesies. Het kan ook zijn dat het gemodificeerde algoritme van Berlijn strikt wordt opgevolgd, met name door minder ervaren reumatologen (in opleiding) op het gebied van axSpA. Er moet nogmaals worden benadrukt dat het gemodificeerde Berlijn algoritme alleen een hulpmiddel is bij het stellen van een diagnose en dat het differentiaal diagnostisch denken hier niet door vervangen mag worden. Ook staat de dominantie van conventionele röntgenfoto's in het gemodificeerde Berlijn algoritme ter discussie. In het algemeen is er debat gaande in hoeverre aanvullende onderzoeken moeten worden uitgevoerd om een diagnose goed te keuren ofwel af te wijzen en er zijn zorgen geuit als de huidige diagnostische work-up niet al te uitgebreid is, vooral bij patiënten met een lage pre-test probabiliteit. Idealiter zouden we een diagnostisch proces op maat willen, waarbij artsen alleen specifieke onderzoeken onder bepaalde motivaties moeten uitvoeren. Bovendien zal alleen de langdurige follow-up van deze patiënten bevestigen of de diagnose correct is geweest en ook is het interessant om progressie van afwijkende bevindingen op de beeldvorming over tijd te vervolgen.

Sequentieel testen wordt ook bepleit in het gemodificeerde Berlijn algoritme. Hoewel we het algoritme formeel niet hebben getest in hoofdstuk 3, denken we dat de rol voor een MRI van de sacro-iliacale gewrichten (MRI-SI) misschien wat te beperkt is. MRI-SI zou alleen in een zeer specifieke situatie moeten worden uitgevoerd. Dit in scherp contrast met de conventionele röntgenfoto, wat de breed erkende eerste stap van het algoritme is. In een groep patiënten

met klachten van korte duur zoals het SPACE cohort is het echter zeer waarschijnlijk dat radiografische veranderingen nog niet zijn opgetreden wat tot vals-negatieve diagnoses zou kunnen leiden als er geen andere tests worden uitgevoerd. De onlangs gepubliceerde EULAR-aanbevelingen zijn eveneens minder conservatief en bevelen MRI-SI aan als een alternatieve eerste methode bij beeldvorming van bijvoorbeeld jonge patiënten met een korte symptoomduur. In het later beschreven hoofdstuk 8 zullen we het verloop van MRI-SI-activiteit over een jaar en de identificatie van voorspellende factoren voor een positieve MRI evalueren.

Toekomstperspectieven

De vroege diagnose van axSpA door een reumatoloog is belangrijk en een hoofddoelstelling van dit proefschrift. Echter de identificatie van patiënten met een verhoogd risico op axSpA in de eerste lijn is hiervoor essentieel. Het is evident dat een late verwijzing van patiënten naar een reumatoloog bijdraagt aan de diagnostische vertraging. Chronische rugpijn komt veel voor in de algemene populatie maar in de eerste lijn is axSpA in slechts 5% van de gevallen de oorzaak. Effectieve verwijsstrategieën zijn hierbij zeer belangrijk. Daarvoor is een verhoogd bewustzijn van de ziekte van cruciaal belang, op niveau van dokter en patiënt. Onderwijs is belangrijk om het doel van vroege verwijzing en diagnose te bereiken. Dit omvat ook bij tweedelijns instellingen het juiste gebruik van beeldvorming en een correcte interpretatie hiervan. Vooral dat laatste is zeer relevant, op dit moment vindt nationale voorlichting ook plaats. Voorlichting over het niet gebruiken van classificatiecriteria voor het stellen van een diagnose is essentieel. Het algoritme van Berlijn moet zorgvuldig worden herzien, vooral de dominante plaats van conventionele röntgenfoto's staat ter discussie. Hoewel MRI ook nadelen heeft lijkt het in het traject van vroege diagnose meer geschikt dan conventionele röntgenfoto's. In dit licht zou het ook interessant zijn om de kosteneffectiviteit van zowel conventionele röntgenfoto's als MRI te onderzoeken.

DEEL II: HET GEBRUIK VAN BEELDVORMING (MRI) IN VROEGE AXIALE SPONDYLOARTRITIS

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van een systematische literatuurstudie (systematic literature review, SLR) beschreven die recente vorderingen in het onderzoek naar beide beeldvormende modaliteiten van de sacro-iliacale gewrichten (conventionele röntgenfoto's en MRI) op een rij zetten. Geconcludeerd werd dat substantiële verschillen in de beoordeling van conventionele röntgenfoto's de betrouwbaarheid van dit onderzoek sterk beïnvloeden, wat ertoe leidt dat sacroiliitis vaak wordt gemist of ten onrechte wordt vastgesteld. Deze variabiliteit in beoordeling tussen lezers (zowel reumatologen als radiologen) kon helaas

niet worden verbeterd door training van de lezers. De slechte betrouwbaarheid van het evalueren van conventionele röntgenfoto's werd ook gesignaleerd in post-hoc analyses van de ABILITY-1 en RAPID axSpA-trials. Meer recente gegevens van het DESIR cohort lieten zien dat bij patiënten met inflammatoire rugpijn verdacht voor axSpA zowel getrainde lezers als lokale reumatologen en radiologen het gematigd eens waren over de herkenning van radiografische sacroiliitis. Een aanzienlijk deel van de lokaal erkende patiënten werd niet bevestigd door centrale lezing (41.5% fout-positieven) terwijl slechts een minderheid fout-negatief was (7.5%).

In de afgelopen jaren zijn veel studies op het gebied van MRI uitgevoerd. ASAS ontwikkelde nuttige aanbevelingen voor het uitvoeren van een optimale MRI van de sacro-iliacale gewrichten en ontwikkelde ook een definitie voor een positieve MRI. In tegenstelling tot de gematigde overeenkomst met betrekking tot radiografische sacroiliitis was de overeenstemming over sacroiliitis op MRI aanzienlijk beter: zowel tussen de twee centrale lezers in het DESIR cohort als tussen de lokale en centrale lezer in dit cohort. In hoofdstuk 8 van dit proefschrift was overeenstemming over een positieve MRI tussen de twee lezers zelfs nog beter (kappa: 0.84).

Het effect van discrepantie van de beeldvorming werd onderzocht op basis van de ASAS axSpA classificatiecriteria. Van de patiënten met een afwijkende MRI en/of röntgenfoto had 28% had anders kunnen worden geclassificeerd (sec op beeldvorming), maar slechts 7.9% was ook daadwerkelijk anders geclassificeerd. Dit komt voornamelijk door de aanwezigheid van de klinische arm. In het algemeen dienen reumatologen zich bewust te zijn van de mogelijke discrepanties ten aanzien van beeldvorming. Dit onderstreept in het diagnostische proces het belang van het beoordelen van een patiënt als geheel in plaats van volledig te vertrouwen op beeldvorming.

Vanwege de expansieve toename in literatuur op dit gebied werd de vraag gesteld of de formulering van de ASAS definitie van een positieve MRI nog steeds de juiste was. Een vaak gehoorde kritische opmerking in het veld is dat tijdens het lezen van een MRI men in de verleiding komt om gewoon de zichtbare witte vlekken te tellen op de STIR sequenties, wat resulteert in een lage specificiteit (dat wil zeggen: dat veel gezonde proefpersonen wel de uitslag krijgen van een afwijkende MRI omdat beenmergoedeem ook een aspecifiek teken kan zijn, fout-positiviteit). Een lage specificiteit van de MRI-bevinding van beenmergoedeem kenmerkend voor sacroiliitis kan leiden tot misclassificatie, vooral bij patiëntpopulaties met een lage axSpA-prevalentie.

In **hoofdstuk 5** werd een consensusoefening onder deskundigen op dit gebied verricht. Er werd besloten dat de duidelijke aanwezigheid van beenmergoedeem (bone marrow edema, BME) op MRI in subchondraal bot nog steeds wordt beschouwd als de bepalende waarneming die de aanwezigheid van actieve sacroiliitis bepaalt, hoewel de presentatie van de definitie opnieuw werd geformatteerd. Er werd benadrukt dat de definitie primair is voor de *classificatie* van patiënten met SpA. Verder werd toegevoegd dat voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van kleine laesies. Hoewel detectie van ontsteking op een enkele slice voldoende kan zijn voor het criterium 'zeer suggestief voor SpA' moet worden gerealiseerd dat het zeldzaam is voor een MRI-SI met duidelijk bewijs van actieve sacroiliitis om slechts laesies aan te tonen op één enkele afbeelding. MRI-sequenties (STIR, T1) moeten tegelijkertijd worden beoordeeld. Als er een inflammatoire beenmerglaesie lijkt te bestaan, maar het is moeilijk om te bepalen of de laesie voldoet aan het criterium 'zeer suggestief voor SpA', werd gesteld dat de beslissing kan worden beïnvloed door de aanwezigheid van bijkomende structurele schade. Structurele schade is het best zichtbaar op de T1-sequentie (tezamen te beoordelen met de STIR-sequentie) en omvat bijvoorbeeld erosies, die op zichzelf niet voldoende zijn om aan het criterium te voldoen maar wél een ondersteunende bijdrage kunnen hebben. Dat structurele laesies op zich niet voldoende zijn voor een positieve MRI heeft niet zozeer te maken met de mogelijk beperkte aanvullende waarde van deze laesies (dit wordt juist wel zo verondersteld) maar op dit moment is er nog te weinig evidence om deze laesies formeel bij de definitie te betrekken. Dit wordt echter wel binnen afzienbare termijn verwacht. Al met al hebben de huidige wijzigingen al wel geleid tot een belangrijke specificatie van een positieve MRI voor sacroiliitis.

Het voorkomen en de evolutie van structurele laesies in patiënten met axSpA is een hot topic. Naast erosies kunnen ook vervetting, sclerose en ankylose worden waargenomen. Daarom heeft MRI een groot potentieel voor de beoordeling van zowel actieve inflammatoire laesies als structurele schade door middel van één enkele beeldvormende techniek. De ASAS-groep die de ASAS axSpA-criteria ontwikkelde, onthield zich van het opnemen van andere laesies dan beenmergoedeem vanwege een gebrek aan bewijs over het nut van structurele laesies in de classificatie van axSpA. Een belangrijke eerste stap was het onderzoeken van de omvang en prestaties van structurele laesies op MRI-SI bij patiënten met vermoedelijk axSpA. Er zijn verschillende studies uitgevoerd, maar aangezien een controlegroep ontbrak, was het onmogelijk om de specificiteit van deze laesies te bepalen.

De studie van *de Hooge* et al. heeft wel een controlegroep van CBP-patiënten opgenomen aangezien deze patiënten zijn opgenomen in het SPACE cohort. Dit maakte het mogelijk om MRI-laesies te kwantificeren bij patiënten met en zonder axSpA. Met opzet werd een hoge specificiteit (>95%) geselecteerd om misclassificatie van patiënten te voorkómen, aangezien wordt voldaan aan de imaging arm bij positieve beeldvorming plus slechts één extra SpA

kenmerk. Deze studie toonde aan dat de aanwezigheid van minstens vijf (≥ 5) vette laesies en/of erosies evenals ≥ 3 vette laesies en ≥ 3 erosies een aanvaardbare discriminatie van axSpA en geen SpA mogelijk maakte terwijl een $> 95\%$ specificiteit werd gegarandeerd.

Deze afkappunten hebben wij toegepast in twee studies beschreven in dit proefschrift: **hoofdstuk 6 en hoofdstuk 7**. In deze studies wilden we de rol van deze structurele laesies verder verduidelijken en hun bruikbaarheid met betrekking tot de ASAS axSpA classificatie van patiënten onderzoeken. Twee scenario's werden getest: het *toevoegen* van structurele laesies op MRI aan de definitie van 'sacroiliitis op de beeldvorming' (1) en het *vervangen* van radiografische sacroiliitis door structurele laesies op MRI (2). Voor beide scenario's werd de impact op de ASAS axSpA classificatie van patiënten geïnventariseerd. Gevonden werd dat bij het toepassen van beide scenario's slechts kleine wijzigingen in de ASAS axSpA-classificatie optraden. De meeste patiënten veranderden van de ene subcategorie naar de andere, in plaats van dat de classificatie an sich veranderde (van ASAS axSpA positief naar negatief of vice versa). Het belang van de aanwezigheid van de klinische arm wordt hier nogmaals onderschreven. Er werd geconcludeerd dat structurele laesies op MRI betrouwbaar kunnen worden gebruikt als een toevoeging aan of als vervanging voor röntgenfoto's in de ASAS axSpA-classificatie. Dit draagt bij aan de robuustheid van de ASAS axSpA-criteria als geheel. Ondanks het feit dat zowel vervanging als toevoeging min of meer hetzelfde effect hadden (vervanging leidde tot verlies van een klein aantal patiënten met een lage waarschijnlijkheid van axiale SpA) geven we de voorkeur aan het scenario van toevoeging. Dit om redenen van praktische uitvoerbaarheid.

We hebben het gebruik van structurele laesies met betrekking tot de ASAS axSpA classificatie onderzocht. Echter, als voor diagnostische doeleinden een T1-sequentie beschikbaar is in afwezigheid van een conventionele röntgenfoto én er zijn duidelijke afwijkingen is er in dat geval geen reden om alsnog extra röntgenfoto's te laten maken. In de onlangs gepubliceerde aanbevelingen van de European League Against Rheumatism (EULAR) voor het gebruik van beeldvorming bij de diagnose en het beleid van axSpA in de klinische praktijk, werd ook gepleit om te kijken naar de aanwezigheid van structurele laesies (zoals erosies, vetinfiltratie, sclerose en nieuwe botvorming) naast actieve inflammatoire laesies. Onze gegevens komen daarmee overeen.

Zoals eerder beschreven, is de herkenning van radiografische sacroiliitis een uitdaging. Helaas was de overeenstemming over structurele laesies op MRI nog steeds slechts matig tot redelijk. Het is echter geruststellend om te zien dat dezelfde conclusies (effecten op ASAS axSpA classificatie) kunnen worden getrokken door de gegevens van de individuele lezers te vergelijken. Dit versterkt onze bevindingen en draagt bij aan de validiteit van de criteria zelf, omdat de resultaten niet te veel worden beïnvloed voor de variatie tussen de

lezers op dit punt. Dit in tegenstelling tot de modified New York-criteria die onmiddellijk veranderen in het geval van discrepante metingen en met ook een veranderende ASAS axSpA classificatie tot gevolg.

Omdat axiale SpA gewoonlijk begint in de sacro-iliacale gewrichten, zijn actieve inflammatoire (of structurele) laesies van de wervelkolom niet opgenomen in de ASAS axSpA classificatie criteria. We weten echter dat inflammatoire laesies in de wervelkolom optreden in axiale SpA: soms zelfs bij afwezigheid van sacroïllitis in MRI, zoals aangetoond in de eerder beschreven ABILITY-1 trial. Deze studies hebben belangstelling gewekt voor het onderzoeken van de opbrengst van een positieve MRI-wervelkolom als beeldvormingscriterium in de ASAS axSpA-classificatie van patiënten. Op basis van een literatuurstudie en consensus van deskundigen, heeft de ASAS-OMERACT werkgroep een positieve MRI-wervelkolom in axSpA gedefinieerd als de aanwezigheid van ≥ 3 inflammatoire laesies in de wervels; en de aanwezigheid van elke laesie op ≥ 2 opeenvolgende slices. De Canadese groep van *Weber* et al. pleitte ervoor dat de aanwezigheid van ≥ 5 inflammatoire laesies nog beter zou kunnen discrimineren tussen axSpA-patiënten en controlegroepen. Ook de eerder beschreven studie van *de Hooge* et al. toonde aan dat een afkapwaarde van ≥ 5 inflammatoire laesies een positieve MRI-wervelkolom definieerde met een hoge specificiteit van $\geq 95\%$ (d.w.z. $<5\%$ patiënten zonder axSpA met een positieve MRI van de wervelkolom).

In SPACE en DESIR werd de aanwezigheid van een positieve MRI-wervelkolom (met behulp van de cut-off van ≥ 5 inflammatoire laesies) onderzocht door onze onderzoeksgroep (*Ez-Zaitouni* et al.). Hieruit is gebleken dat een positieve MRI-wervelkolom zelden werd gezien bij patiënten zonder sacroïllitis op MRI-SI en conventionele röntgenfoto's in zowel SPACE (1%) als DESIR (2%). Het toevoegen van een positieve MRI-wervelkolom aan de imaging arm van de ASAS axSpA-criteria, leidde tot een andere classificatie in slechts één patiënt per cohort, o.a. gezien deze patiënten vaak ook aan de klinische arm voldeden. Daarom werd geconcludeerd dat toevoeging van MRI-wervelkolom als beeldvormingscriterium aan de ASAS axSpA-criteria niet wordt aanbevolen. De betrokkenheid van de wervelkolom zonder sacro-iliacale gewrichten kan echter bij een klein percentage van de patiënten optreden en kan tijdens het diagnostisch proces zorgvuldig worden mee genomen, vooral bij patiënten met een langere symptomduur.

In termen van diagnose kan bij sommige patiënten een langere periode van follow-up en monitoring nodig zijn, inclusief aanvullend beeldonderzoek. Hoewel inflammatie op MRI nu wordt beschouwd als een belangrijke manifestatie in vroege axSpA, was er niet veel bewijs beschikbaar over hoe inflammatoire laesies zich ontwikkelen over de tijd. In **hoofdstuk 8** hebben we onderzocht of het in het kader van het diagnostische proces zinvol is om na drie maanden of een jaar een MRI van de sacro-iliacale gewrichten te herhalen bij patiënten

met chronische rugpijn met verdenking op axSpA. Geconcludeerd werd dat veranderingen in de MRI-SI-status werden waargenomen bij slechts een minderheid van de patiënten in het SPACE cohort. Hoewel veranderingen in beide richtingen zichtbaar waren, werden meer patiënten negatief dan positief over de tijd. En een deel van dit negatief worden was geassocieerd met het begin van de behandeling met TNF-blokkade. Het herhalen van MRI na drie maanden of een jaar in het diagnostisch onderzoek bij vroege ziekte bleek niet zinvol. Gevonden werd dat zowel het mannelijke geslacht als de HLA-B27-positiviteit onafhankelijk van elkaar de waarschijnlijkheid op een positieve MRI beïnvloeden (op elk moment). Niet onverwacht leek de MRI-status bij baseline de kans op positieve MRI van de sacro-iliacale gewrichten bij de follow-up sterk te beïnvloeden. Als de baseline MRI positief is, is de kans dat de MRI opnieuw positief zal zijn na drie maanden of een jaar erg hoog (84%).

Toekomstperspectieven

Een belangrijke onopgeloste uitdaging in beeldvormingsstudies in axSpA is de selectie van de externe standaard waarmee de MRI kan worden vergeleken. Vergelijkingen tussen verschillende beeldvormingsmodaliteiten; bijvoorbeeld het koppelen van structurele laesies op MRI aan een low-dose CT zal ons meer inzicht verschaffen. De beschikbaarheid van low-dose CT kan de gevoeligheid van de beeldvormingsmethoden verhogen door de aanwezigheid en progressie van structurele schade te detecteren en deze gegevens te koppelen. Interessante toekomstige vragen zijn hoe MRI kan worden opgenomen in toekomstige klinische onderzoeken en of nieuwe geneesmiddelen zoals het aangrijpen op de IL-23/IL-17-as verschillende effecten zullen hebben op ontsteking en het ontwikkelen van structurele laesies. Methodologie is hier belangrijk, omdat vanzelfsprekend -als we geen effect van bijvoorbeeld een biologisch agens op radiografische progressie waarnemen- dit kan worden veroorzaakt door afwezigheid van effect; maar ook vanwege het feit dat we niet de juiste meetmethode hebben gebruikt. In het algemeen is prospectieve evaluatie van zowel inflammatoire als structurele laesies gedurende een voldoende lange tijd nodig om de ontwikkeling van axSpA-laesies verder te begrijpen. Longitudinale gegevens van het SPACE- en DESIR cohort worden verwacht, maar replicatie van onze bevindingen in cohorten van meer geavanceerde ziekte zijn ook zeer gewenst. Idealiter kan een clinicus in de nabije toekomst het risico van progressie bij een individuele patiënt bepalen, met behulp van baseline parameters zoals HLA-B27-positiviteit, radiografische structurele schade, inflammatie op MRI-SI, verhoogd CRP en kan de behandeling dienovereenkomstig worden verfijnd. Ten aanzien van beeldvorming in axSpA is een optimale samenwerking tussen reumatologen en radiologen van groot belang. De radioloog is de ervaren expert op het gebied van beeldvorming en de reumatoloog die betrokken is bij de zorg van een bepaalde patiënt kan de bevindingen plaatsen in een klinische context. Idealiter is in de klinische praktijk sprake van een synergie tussen deze twee medisch specialismen. Een

andere interessante ontwikkeling is dat op dit moment veel onderzoek wordt gedaan naar geautomatiseerde technieken voor de evaluatie van het volume, de signaalintensiteit en de omvang van de relevante laesies. Hoewel deze benaderingen hun vermogen nog moeten aantonen om onderscheid te maken tussen pathologische laesies en lokale anatomische weefselafwijkingen of artefacten (om vals-positieve of fout-negatieve scoringsresultaten te voorkómen) wordt van deze technieken veel verwacht.

DEEL III: GENETICA IN VROEGE AXIALE

SPONDYLOARTRITIS

Sinds de jaren zestig is bekend dat genetische factoren een grote rol spelen bij AS. Het eerder genoemde HLA-B27 (een major histocompatibility class (MHC) I molecuul) staat bekend als de belangrijkste genetische risicofactor. De sterke associatie met HLA-B27 werd meer dan 40 jaar geleden erkend en is sindsdien de sterkste bekende risicofactor gebleven. Slechts 5-6% van de HLA-B27-positieve mensen in de algemene bevolking zal de ziekte ontwikkelen en de totale bijdrage van HLA-B27 aan de erfelijkheid van AS wordt geschat op 23.3%. Dit suggereert dat HLA-B27 alléén niet voldoende is voor de ontwikkeling van de ziekte en dit ondersteunt de bijdrage van andere genen. Met andere woorden, ondanks de sterke associatie is HLA-B27 slechts verantwoordelijk voor een klein deel van het totale genetische risico van AS.

Binnen het MHC-complex is HLA-B*4001 (een allel dat overeenkomt met HLA-B60 op serologisch of eiwit-niveau) geïdentificeerd als een tweede genetische risicofactor voor AS. In 1989 is in vijf onafhankelijke cohorten aangetoond dat HLA-B60 toegenomen was in HLA-B27 positieve AS-patiënten. Recent werd deze associatie bevestigd in een drietal cohorten in het Verenigd Koninkrijk, Nederland en Taiwan, respectievelijk. In 2013 werd gevonden dat epistasie (de interactie tussen genen op verschillende loci) tussen HLA-B27 en HLA-B*4001 verband houdt met een verhoogd risico op AS bij Kaukasiërs, met een zeer hoog overmatig risico. De epistatische interactie is niet in alle onderzoeken gereproduceerd, maar de hoge specificiteit van het gecombineerde genotype werd wél gevonden in alle drie eerder genoemde studies (sensitiviteit: 10.1%, 18.2%, 18.7%, specificiteit: 99.7%, 99.6%, 98.7%). In het onderzoek van van Gaalen et al. bleek de combinatie van zowel HLA-B27 als HLA-B60-positiviteit zeer zeldzaam bij controles met een prevalentie van slechts 0.4%, terwijl deze werd gevonden bij 18.2% van de patiënten met AS.

Het gecombineerde HLA-B27+/HLA-B*4001+ genotype is alleen bestudeerd in patiënten met ankyloserende spondylitis (AS) in een vergevorderd ziekte stadium. Het doel van studie in dit proefschrift was om de toegevoegde waarde van HLA-B27/HLA-B*4001 in de detectie van vroege axSpA te beoordelen. Voor zover wij weten, zijn er geen eerdere genetische studies uitgevoerd bij vroege axSpA-patiënten. Voor een ziekte waarbij de genetische achtergrond belangrijk is, zouden genetische testen een prominentere rol kunnen spelen in de opsporing van de ziekte. In **hoofdstuk 9** hebben we de prevalentie van het HLA-B27+/HLA-B*4001+ genotype bekeken in twee cohorten van patiënten (SPACE en DESIR) met chronische of inflammatoire rugpijn verdacht van axSpA en controles gerangschikt per land voor beide cohorten. Dit laatste is relevant omdat de prevalentie van HLA-B27 en HLA-B*4001 per geografische locatie kan verschillen. Er werd gevonden dat het AS-type met hoog risico (HLA-B27+/HLA-B*4001+) significant vaker voorkwam in beide cohorten vergeleken met de controles (DESIR: 3.3%, SPACE: 4.8%, versus 0.4% in controles). Vervolgens stratificeerden we de patiënten door HLA-B-typing (1. HLA-B27+/HLA-B*4001+; 2. HLA-B27+/HLA-B*4001-; 3. HLA-B27-/HLA-B*4001+; 4. HLA-B27-/HLA-B*4001-) en vergeleken we de ziektekenmerken tussen de verschillende strata. HLA-B27+/HLA-B*4001+ patiënten vertoonden een hoog percentage radiografische sacroiliitis (DESIR 42% en SPACE 15%) maar waren relatief vergelijkbaar met HLA-B27+/HLA-B*4001- rugpijnpatiënten (DESIR 27.6% en 16.5%) en in mindere mate sacroiliitis op MRI. Wanneer het gemiddeld aanwezige aantal SpA kenmerken (surrogaat voor een verhoogde kans op axiale SpA) werd vergeleken werden geen verschillen waargenomen tussen HLA-B27+/HLA-B*4001+ (DESIR: 2.6, SPACE: 3) en HLA-B27+/HLA-B*4001- (DESIR: 2.7, SPACE: 3.2) patiënten. We concludeerden derhalve dat het HLA-B27+/HLA-B*4001 hoogrisico genotype weliswaar vaker voorkwam bij patiënten met vroege rugpijn verdacht van axSpA, maar dat gecombineerd testen voor HLA-B27 en HLA-B*4001 geen toegevoegde waarde heeft in de vroege detectie van axSpA.

In de afgelopen decennia is de genetische technologie op het gebied van AS snel geëvolueerd. Verschillende grote genoom-brede associatiestudies (genome-wide association studies, GWAS) zijn uitgevoerd, wat heeft geleid tot de ontdekking van vele andere genetische risicofactoren dan HLA-B27 en HLA-B*4001. Met GWAS wordt een veelheid aan gegevens gegenereerd die veelbelovend lijken. Echter, veel gevonden associaties zijn slechts verantwoordelijk voor een klein deel van het risico op AS. De grootte van de steekproef (omvang) is absoluut cruciaal voor het vermogen van GWAS om koppelingen betrouwbaar te detecteren. Een ander probleem is de moeilijkheid om het effect op expressie of functie van een specifiek gen te identificeren. Onlangs zijn twee genetische loci in verband gebracht met AS, die van functionele relevantie kunnen zijn: endoplasmatisch reticulum-aminopeptidase (ERAP) en de interleukine (IL) 23-receptor. ERAP codeert een aminopeptidase wat tot expressie wordt gebracht in het endoplasmatisch reticulum en is

betrokken bij het voorbereiden van peptiden voor presentatie van MHC klasse 1 aan immuun-effectorcellen. De IL-23-receptor activeert T-helpercellen die het cytokine-interleukine (IL) 17 en andere pro-inflammatoire cellen uitscheiden. De ERAP-1-associatie (niet -2) is beperkt tot HLA-B27-positieve gevallen, wat tot uitdrukking brengt dat peptiden die door HLA-B27 gepresenteerd worden van belang kunnen zijn.

Zoals eerder in dit proefschrift beschreven is axSpA bij een deel van de patiënten klinisch geassocieerd met inflammatoire darmaandoeningen (IBD), psoriasis of reactieve artritis. Het is aangetoond dat deze ziekten niet altijd tot klinisch evidente verschijnselen leiden: daarom kan de associatie met extra-articulaire manifestaties worden onderschat. Een beschadigde barrière van de mucosale oppervlakken van de huid (psoriasis) en darm (IBD) en de daaropvolgende blootstelling van het immuunsysteem aan micro-organismen lijkt een belangrijke rol te spelen in de pathofysiologie. In diersmodellen is aangetoond dat het veranderde microbiom van de darm belangrijk is in AS. Echter, dit is grotendeels nog een onontgonnen onderzoeksveld.

Toekomstperspectieven

Ondanks de vooruitgang die is geboekt, is er nog steeds een duidelijk gebrek aan begrip van pathogenese in axSpA. De functionele mechanismen van HLA-B27 en andere genetische associaties moeten grondiger worden bestudeerd. Een ander onderwerp voor toekomstig onderzoek is de relatie tussen pro-inflammatoire cytokines, ontsteking en botvorming. De mechanismen waardoor botontsteking en erosies kunnen optreden bij patiënten met axSpA samen met nieuwe botvorming zijn nog niet volledig opgehelderd. In relatie tot andere reumatologische aandoeningen is dit een uniek en nog grotendeels onbegrepen fenomeen. Idealiter zouden we weefselmonsters koppelen aan beeldvorming om de pathogene processen beter te begrijpen die gevisualiseerd worden door verschillende beeldvormingstechnieken. Zoals eerder beschreven, breidt de belangstelling voor de rol van het microbiom zich uit. Dit kan nuttig zijn om de interactie tussen genetische aanleg en omgeving (blootstelling aan microben, bacteriële triggers) beter te begrijpen. Ook interessant is de mogelijke invloed van HLA-B27 op het microbiom. Verder zijn we geïnteresseerd in de follow-up van axSpA-patiënten van SPACE en DESIR om te beoordelen of HLA-B*4001 en ERAP-1 mogelijke risicofactoren zijn voor ziekteprogressie (bijvoorbeeld radiografische spinale progressie en syndesmofytvorming) maar ook voor bijvoorbeeld de progressie van nr-axSpA naar AS).

TOT SLOT

We onderschrijven nogmaals het belang dat de pathogenese van axSpA nader wordt opgehelderd. Meer van de genen die betrokken zijn bij de pathogenese dienen te worden geïdentificeerd, maar vooral moeten de functionele mechanismes van de bekende genetische associaties duidelijker worden. Idealiter vinden we hiermee aangrijpingspunten om met behandeling nog gericht te interveniëren (deel III). Evenzo moet het debat worden voortgezet over de vraag of en hoe classificatie en diagnose kunnen worden verbeterd bij de vroege identificatie van axSpA patiënten (deel I). MRI zal hierbij een belangrijke rol spelen (deel II) en het verloop van zowel actieve als structurele laesies over langere tijd zal ons zinvolle informatie verschaffen. Ook de overeenstemming met andere modaliteiten (zoals de low-dose CT) is relevant. De studies in dit proefschrift zijn allen gecentreerd rondom de vroege herkenning van axSpA, maar wanneer de diagnose eenmaal is gesteld zijn optimale behandelstrategieën essentieel. Treat-to-target door het meten van ziekte activiteit en het zo nodig aanpassen van de behandeling resulteert in een verbetering van uitkomsten waarbij het doel is om klinische remissie te bereiken. Een belangrijke onbeantwoorde onderzoeksvraag is of behandeling ook daadwerkelijk leidt tot preventie of vertraging van de ontwikkeling van structurele schade. Idealiter is het binnen niet afzienbare tijd mogelijk om botproliferatie en radiografische progressie te stoppen. Hopelijk wordt dit bereikt in het onderzoeksveld indien wij, net als onze axSpA patiënten, ook zelf blijven bewegen.

