



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Arthropathies in inflammatory bowel disease : Characteristics and impact on daily functioning**

Erp, S.J.H. van

### **Citation**

Erp, S. J. H. van. (2018, February 13). *Arthropathies in inflammatory bowel disease : Characteristics and impact on daily functioning*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/61044>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/61044>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/61044> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Erp, Sanne J.H. van

**Title:** Arthropathies in inflammatory bowel disease : characteristics and impact on daily functioning

**Date:** 2018-02-13

---

# CHAPTER 10

Nederlandse samenvatting



# ACHTERGROND EN DOEL VAN HET ONDERZOEK

Inflammatoire darmziekten (ook wel: Inflammatory Bowel Disease, IBD) is een chronische ontstekingsziekte van het maag-darmkanaal en omvat de ziekte van Crohn (CD), colitis ulcerosa (CU) en 'indeterminate colitis' (IC). IBD is een auto-immuun ziekte, waarbij antistoffen worden geproduceerd tegen het darmkanaal wat ontsteking in de darm kan induceren. De etiologie van IBD is een samenspel van verschillende factoren waarbij immunologische, genetische, microbiotische, serologische en omgevingsfactoren de belangrijkste zijn. CD kan voorkomen van mond tot anus, maar is voornamelijk gelokaliseerd in het laatste deel van de dunne darm (ileum) of in de dikke darm (colon) en kan alle lagen van de darmwand aantasten. CU is het meest frequent voorkomende type IBD en wordt gekarakteriseerd door een chronische ontsteking van alleen het slijmvlies van de dikke darm. De ontsteking begint in de endeldarm, bij de anus, en kan zich dan verder uitbreiden naar proximaal, zoals de dikke darm. IC wordt bij ongeveer 10% van de IBD-patiënten gediagnosticeerd en omvat de IBD-patiënten waarbij de diagnose CD of CU niet kan worden vastgesteld op basis van aanvullend klinisch onderzoek. IBD wordt met name bij jong volwassenen, tussen de 15 en 35 jaar oud gediagnosticeerd. De incidentie van IBD bedraagt 1 per 1000 individuen in de westerse wereld, welke nog steeds stijgt vanwege onder andere industrialisatie en voeding. Symptomen die voorkomen bij IBD zijn zeer divers en afhankelijk van de lokalisatie van de ziekte. Voorbeelden van klachten zijn onder andere: diarree, buikpijn, bloed en/of slijm bij de ontlasting, afvallen en eventueel misselijkheid en braken. IBD wordt gekenmerkt door perioden van opvlammingen waarbij de symptomen in ernstige mate aanwezig zijn, en perioden van remissie waarbij patiënten vrijwel geen klachten hebben. Het streven is om zo veel mogelijk perioden van remissie te behalen bij de individuele patiënt en op deze manier complicaties op langere termijn en uitbreiding van de ziekte te voorkomen. Veelal kan dit door patiënten in te stellen op (chronische) medicatie en deze medicatie in de tijd indien noodzakelijk aan te passen aan de hand van de klachten.

IBD manifesteert zich niet alleen in de darm, maar mogelijk ook hierbuiten. Extra-intestinale manifestaties (EIM) die voorkomen bij IBD kunnen aandoeningen van de huid, de ogen, lever en gewrichten zijn. In dit proefschrift wordt de nadruk gelegd op IBD gerelateerde gewrichtsklachten, ook wel arthropathieën genoemd, aangezien dit de meest voorkomende EIM is met een prevalentie

van ongeveer 30%. Arthropathieën bij IBD hebben een enorme impact op de kwaliteit van leven, werkproductiviteit en dagelijkse activiteiten. Arthropathieën kunnen worden onderverdeeld in gewrichtsklachten op basis van ontsteking (waaronder Spondyloarthritis; SpA) en gewrichtsklachten zonder dat er sprake is van ontsteking, ook wel artralgie (gewrichtspijn) genoemd. SpA is een verzamelnaam voor een groep reumatische ziekten waarbij de ziekte van Bechterew (Ankyloserende Spondylitis; AS, waarbij de sacro-iliacale (SI) gewrichten en de rug zijn aangedaan) het meest voorkomt. Afhankelijk van de lokalisatie van de gewrichtsklachten kan SpA worden onderverdeeld in perifere en axiale SpA. Bij perifere SpA staan de ontstekingen van de gewrichten en pezen op de voorgrond, terwijl bij axiale SpA vooral ontstekingen in de rug een rol spelen met rugpijn tot gevolg. De prevalentie van SpA varieert van 0.5-1.5%.

Aangezien de Maag-, Darm en Leverarts (MDL-arts) over het algemeen onbekend is met de behandeling van gewrichtsklachten bij IBD willen we aan de hand van dit proefschrift een handvat creëren hoe IBD-patiënten met gewrichtsklachten kunnen worden herkend, op welke manier er onderscheid kan worden gemaakt tussen SpA of artralgie en wanneer IBD patiënten met gewrichtsklachten dienen te worden verwezen naar de reumatoloog voor verder onderzoek en/of behandeling. Bovendien onderzoeken we of de diagnose IBD, maar ook het hebben van arthropathieën bij IBD van invloed is op de ziektepercepties, coping mechanismen, kwaliteit van leven, werkproductiviteit en activiteitenbeperking. Wanneer arthropathieën bij IBD-patiënten in een vroeg stadium worden opgemerkt, kunnen er verschillende medicamenteuze dan wel psychologische interventies worden verricht om de klachten te behandelen.

## SAMENVATTING

### **De pathofysiologische overlap tussen IBD en SpA**

In de literatuur worden verschillende studies beschreven over de pathofysiologische overlap tussen IBD en SpA. In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van deze studies bekend in de literatuur tot december 2016 waarin immunologische, genetische, serologische, microbiotische en omgevingsfactoren van invloed zijn op het ontstaan van zowel IBD als SpA. Tumornecrosefactor (TNF) speelt onder andere een belangrijke rol in het samenspel tussen IBD en SpA waarbij TNF zorgt voor het vrijkomen van verschillende ontstekingsmediatoren (ook wel cytokines genoemd) waardoor een ontstekingsreactie op gang komt.

Normaliter zorgt dit voor de afweer tegen bacteriën en virussen van buitenaf, maar een overmatige productie van TNF kan onverhoopt schade aanrichten en op deze manier zorgen voor een auto-immuun reactie. Anti-TNF therapie blijkt dan ook een effectieve behandeling voor zowel IBD als SpA. Hiernaast draagt interleukine (IL)-23 in combinatie met T-helper (Th) 17 cellen bij aan een overactiviteit van het immuunsysteem wat uiteindelijk zorgt voor chronische ontsteking in het slijmvlies van de darm bij IBD-patiënten dan wel in het synoviale membraan bij patiënten met SpA. Het synoviaal membraan produceert vocht en zorgt er voor dat het gewricht soepel kan bewegen. In een vroeg stadium raakt dit membraan ontstoken en wordt het dikker waardoor pijn en bewegingsbeperking ontstaat. Naast immunologische reacties worden ook genetische factoren beschreven die bijdragen aan de pathofysiologische overlap tussen IBD en SpA. Er is onder andere aangetoond in de literatuur dat individuen bij wie het humaan leukocytenantigeen (HLA)-B27 aanwezig is in het bloed, een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van zowel IBD als SpA. Met name AS, zoals eerder beschreven de meest voorkomende vorm van SpA, is geassocieerd met de aanwezigheid van HLA-B27. Naast HLA-B27 worden andere genetische factoren in dit proefschrift genoemd die mogelijk bijdragen aan de aanwezigheid van arthropathieën bij IBD-patiënten. Desondanks zijn ook tegenstrijdige conclusies in de literatuur over de overlap van genetische factoren tussen IBD en SpA. Zo is er tot op heden nog onduidelijkheid over het *NOD2/CARD15* gen, welke moleculen van de wand van een bacterie detecteert en identificeert, wat leidt tot een (ongecontroleerde) immuunreactie.

Naast genetische factoren zijn er verschillende biomarkers zowel bij IBD- als bij SpA-patiënten in het bloed aan te tonen. Verhoogde waarden van antilichamen tegen de gist *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), antilichamen tegen het cytoplasma van witte bloedcellen (granulocyten en monocytën: dragen bij aan een immuunreactie) (ANCA), antilichamen tegen het *Escherichia coli* membraan-eiwit (anti-OmpC) en antilichamen tegen het eiwit flagelline van de bacterie *Salmonella typhimurium* (anti-CBir1) werden zowel bij IBD als bij SpA-patiënten gedetecteerd. Hiernaast wordt in dit hoofdstuk beschreven dat bij een ontsteking in het lichaam onder andere de witte bloedcellen (neutrofiële granulocyten) een centrale rol spelen in de regulatie van ontstekingsprocessen. Deze witte bloedcellen passeren de darmwand en komen in de ontlasting terecht. Bij het afsterven van deze witte bloedcellen in de ontlasting komt een ontstekingsremmend eiwit vrij, ook wel calprotectine genoemd. Calprotectine kan de groei van bacteriën verhinderen door de lokale concentratie aan cal-

cium- en zink-ionen aan zich te binden. Calcium en zink zijn noodzakelijk voor een optimale bacteriële groei. Calprotectine wordt gebruikt om de ernst van IBD te monitoren. Een recente studie heeft aangetoond dat dit eiwit ook aanwezig is bij SpA-patiënten zonder klinische symptomen van darmontsteking. Hiernaast zijn verschillende omgevingsfactoren geassocieerd met de ontwikkeling van IBD en SpA. IBD en SpA komt met name voor in de westerse wereld en neemt nog steeds toe in aantal. Mogelijke factoren die bijdragen aan deze toename zijn luchtvervuiling, roken, een tekort aan vitamine D en stress.

### De classificatie van arthropathieën bij IBD

Zoals eerder vermeld in deze samenvatting kunnen IBD geassocieerde arthropathieën worden onderverdeeld in SpA of artralgie. Het is belangrijk om als MDL-arts dit onderscheid in een vroeg stadium te maken zodat een patiënt bij het vermoeden op SpA kan worden verwezen naar de reumatoloog voor verdere analyse en behandeling. De resultaten uit de **hoofdstukken 3 tot en met 7** zijn gebaseerd op de data uit de JOINT-studie die is gestart in samenwerking met de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het cohort omvat 255 IBD-patiënten (155 patiënten met en 100 patiënten zonder arthropathieën) die zijn geïnccludeerd van juli 2009 tot februari 2010. IBD-patiënten bezochten de polikliniek Maag-, Darm- en Leverziekten van het LUMC en werden verzocht een vragenlijst in te vullen om na te gaan of ze op dat moment, of het afgelopen jaar gewrichtsklachten (hebben) ervaren. De 255 patiënten werden op het moment van inclusie en na 1 jaar gezien op de polikliniek. Op beide momenten werden de voorgeschiedenis, huidige klachten en, indien aanwezig, de EIMs uitgevraagd. Hiernaast werd naast algemeen lichamelijk onderzoek, een reumatologisch onderzoek verricht waarbij werd gelet op zwelling van de gewrichten. Ontstekingswaarden in het bloed (BSE, CRP) werden bepaald en aanvullend beeldvormend onderzoek werd verricht bij de IBD-patiënten met gewrichtsklachten. Alleen de patiënten met verdenking op een gewrichtsontsteking werden verwezen naar de reumatoloog voor verder aanvullend onderzoek. Hiernaast werden alle deelnemers verzocht maandelijks een vragenlijst in te vullen om aan te geven hoeveel klachten ze ervaarden van de IBD en hoeveel gewrichtspijn ze hadden op een schaal van 0 (geen klachten) tot 10 (zeer ernstig). Tevens werden de deelnemers verzocht om zowel op het moment van inclusie als na 1 jaar follow-up vragenlijsten in te vullen om ziektepercepties, coping en de kwaliteit van leven, werkproductiviteit en activiteitenbeperking in te schatten en te evalueren.

In **hoofdstuk 3** worden de gewrichtsklachten geclassificeerd volgens verschillende reumatologische classificatie criteria. Deze classificatie criteria zijn gebaseerd op de verschillende SpA kenmerken: uveitis (ontsteking van de uvea van het oog), dactylitis (ontsteking van een vinger of teen), enthesitis (ontsteking op de overgang waar een pees/ligament aanhecht op bot), inflammatoire rugklachten, psoriasis (huidafwijking), artritis, een gunstig effect van NSAID behandeling op de pijnklachten, verhoogde waarden van het BSE of CRP, aanwezigheid van HLA-B27 in het bloed en een positieve familieanamnese voor SpA. Uiteindelijk wordt in dit hoofdstuk beschreven dat de ASAS criteria voor zowel axiale als perifere SpA het best dagelijks toe te passen zijn in de kliniek. Echter, deze criteria kunnen niet gebruikt worden om de diagnose te stellen. Om na te gaan of de klachten het best verklaard kunnen worden door axiale SpA, kan er gebruikt worden gemaakt van het diagnostisch Berlijn algoritme. Afhankelijk van de bevindingen kan nagegaan worden of axiale SpA waarschijnlijk is. Deze patiënten dienen te worden verwezen naar de reumatoloog voor aanvullend onderzoek en behandeling. Voor het vaststellen van perifere SpA in IBD is het essentieel dat er een zwelling van het gewricht wordt vastgesteld. De reumatoloog zal vaak aanvullend laboratoriumonderzoek of beeldvormend onderzoek verrichten. Uiteindelijk voldeden slechts 12.3% van de IBD-patiënten met gewrichtsklachten aan de ASAS classificatie criteria voor axiale en perifere SpA. De meeste IBD-patiënten met gewrichtsklachten (87.7%) werden geclassificeerd met artralgie. Tevens wordt in het hoofdstuk beschreven dat de meeste patiënten met arthropathieën klachten van de perifere gewrichten ervaarden waarbij vaak meerdere gewrichten waren aangedaan. Factoren die geassocieerd zijn met het hebben van arthropathieën bij IBD zijn een vrouwelijk geslacht, roken en een actieve IBD. Gedurende de 12 maanden follow-up, bleef de hoeveelheid patiënten met gewrichtsklachten redelijk stabiel.

### **Ziekte percepties, coping mechanismen en ziekte uitkomsten bij IBD-patiënten met en zonder arthropathieën**

Kennis over ziektepercepties en coping mechanismen die door IBD-patiënten (met en zonder arthropathieën) worden gehanteerd en de invloed die deze factoren op verschillende ziekte uitkomsten waaronder de kwaliteit van leven, werkproductiviteit en activiteitenbeperking hebben, kunnen leiden tot het ontwikkelen van psychologische interventies. Hiermee kunnen mogelijk klachten worden gereduceerd. Ziektepercepties zijn ideeën die door de patiënt worden ontwikkeld om de ziekte te begrijpen en om zelf de controle te krijgen over de ziekte. Coping mechanismen zijn cognitieve en gedragsmatige

handelingen om met de ziekte om te kunnen gaan. In **hoofdstuk 5** worden resultaten besproken van een dwarsdoorsnede studie waarin aan de hand van het Common Sense Model (CSM), ontwikkeld door Leventhal et al., de relaties tussen ziektepercepties, coping mechanismen en ziekte uitkomsten bij IBD-patiënten worden beschreven. Leventhal et al. beschrijft aan de hand van het CSM dat ziektepercepties direct effect hebben op ziekte uitkomsten (kwaliteit van leven, werk productiviteit en activiteitenbeperking) maar ook indirect invloed hebben op deze ziekte uitkomsten via coping mechanismen. Resultaten gepresenteerd in dit hoofdstuk tonen aan dat patiënten die meer consequenties toeschreven aan de ziekte, meer persoonlijke controle en minder begrip voor hun aandoening hadden, het coping mechanisme 'verminderde fysieke activiteit' frequenter toepasten dan patiënten waarbij deze ziektepercepties niet aanwezig waren. En verminderde fysieke activiteit op zijn beurt was geassocieerd met een verminderde mentale en fysieke kwaliteit van leven en tevens meer activiteitenbeperking. Verminderde fysieke activiteit was in deze dwarsdoorsnede studie het enige coping mechanisme dat bijdroeg aan een indirect effect van ziektepercepties op uitkomsten. Hiernaast hadden ziektepercepties ook directe effecten op ziekte uitkomsten. Patiënten met weinig begrip voor het hebben van IBD en patiënten die negatieve emoties toeschreven aan het hebben van de ziekte, hadden een mindere mentale gezondheid. Tevens werd een lagere fysieke kwaliteit van leven en meer activiteitenbeperking gezien bij IBD-patiënten die ernstigere consequenties associeerden met hun aandoening. Het hebben van arthropathieën werd geassocieerd met een verminderde fysieke gezondheid, en meer werk- en activiteitenbeperking. In **hoofdstuk 7** wordt een longitudinale studie gepresenteerd waarbij IBD-patiënten gedurende 12 maanden zijn gevolgd. Na 12 maanden werden bij deze patiënten een verminderde kwaliteit van leven en werkproductiviteit gemeten. Factoren die zorgden voor een lagere kwaliteit van leven waren het hebben van arthropathieën, sterkere negatieve gedachten over de consequenties van IBD, meer negatieve gedachten over de emotionele impact op het dagelijks leven en meer activiteitsbeperkingen. Verminderde werkproductiviteit was geassocieerd met arthropathieën en tevens negatieve ideeën over de ernst van de ziekte en de impact op het dagelijks functioneren.

Aangezien arthropathieën de meest voorkomende EIM bij IBD zijn, presenteren we in **hoofdstuk 6** de verschillen in ziektepercepties, coping mechanismen en uitkomsten tussen IBD-patiënten met en zonder arthropathieën. Wanneer dit verschil gemaakt zou kunnen worden, kan er een behandeling worden gestart

die meer afgestemd is op de klachten van de IBD patiënt met arthropathieën. Er wordt in dit hoofdstuk een mindere fysieke en mentale gezondheid en tevens meer activiteitsbeperking bij IBD-patiënten met arthropathieën beschreven in vergelijking met patiënten zonder arthropathieën. Hiernaast waren patiënten met gewrichtsklachten zich meer bewust van hun symptomen en werd er meer variabiliteit en afwisseling in de symptomen ervaren. Tevens waren gewrichtsklachten bij IBD geassocieerd met negatieve consequenties, meer emotionele impact op het dagelijks leven en minder begrip voor de symptomen gerelateerd aan IBD en/of gewrichtsklachten vergeleken met de patiënten zonder arthropathieën. Patiënten met arthropathieën waren beter in staat om de aandacht af te leiden en aan leuke dingen te denken en waren meer sociaal naar anderen in vergelijking met patiënten zonder arthropathieën. Tevens werd in deze longitudinale studie de verandering van ziektepercepties, coping mechanismen en uitkomsten gedurende de 12 maanden follow-up besproken. Na 1 jaar waren patiënten met arthropathieën minder overtuigd van het effect van de (medicamenteuze) behandeling, maar waren ze desondanks beter in het aanpassen van hun dagelijkse activiteiten aan de ziekte vergeleken met het moment van inclusie.

### **De relatie tussen IBD en afwijkingen in de hersenen**

Naast gewrichtsklachten, komen er ook nog verschillende andere EIMs voor bij IBD-patiënten. In de literatuur wordt een associatie beschreven tussen systemische inflammatie en veranderingen in de hersenen bij onder andere reumatoïde artritis (RA)-patiënten. In **hoofdstuk 8** wordt het effect van systemische inflammatie en vermoeidheid beschreven aan de hand van verschillende MRI technieken en neuropsychologische onderzoeken bij CD-patiënten in remissie met vermoeidheidsklachten vergeleken met gezonde controles zonder vermoeidheidsklachten. Neurochemische, perfusie en mentale veranderingen werden aangetoond bij CD patiënten in vergelijking met gezonde controles. Een verminderde glutamine- en glutamaat-concentratie werd gevonden bij patiënten met CD. Glutamaat receptoren zijn aanwezig in de hippocampus en deze neurotransmitter is onder andere betrokken bij het geheugen en stemming. Glutamine zorgt voor het energie metabolisme in de hersenen. Naast een verschil in neurotransmitters tussen CD-patiënten en gezonde controles, werd een verhoogde cerebrale perfusie gezien bij CD-patiënten, waarschijnlijk als reactie op inflammatie. Depressieve symptomen en een lagere cognitieve score voor uitvoerende functies en geheugen waren meer frequent aanwezig bij CD-patiënten in vergelijking met gezonde controles.

## ALGEMENE CONCLUSIE

Het herkennen van arthropathieën bij IBD en vooral het onderscheid maken tussen artralgie of SpA is voor veel MDL-artsen een uitdaging. Dit proefschrift geeft een aanbeveling hoe MDL-artsen gewrichtsklachten bij IBD kunnen herkennen en aan de hand van welke kenmerken er een onderscheid gemaakt kan worden tussen artralgie en SpA. Tevens wordt de impact van gewrichtsklachten op de kwaliteit van leven, ziekte percepties en coping mechanismen beschreven. Door meer inzicht in de etiologie van arthropathieën bij IBD te krijgen, kan mogelijk een behandeling op maat voor deze patiënten worden gemaakt. Patiënten met IBD en SpA dienen naar de reumatoloog te worden verwezen.



