



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Diagnosis and classification of axial spondyloarthritis : imaging and non-imaging features

Ez-Zaitouni, Z.

Citation

Ez-Zaitouni, Z. (2019, September 17). *Diagnosis and classification of axial spondyloarthritis : imaging and non-imaging features*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/78121>

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/1887/78121>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



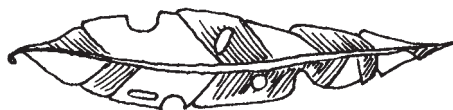
The handle <http://hdl.handle.net/1887/78121> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Ez-Zaitouni, Z.

Title: Diagnosis and classification of axial spondyloarthritis : imaging and non-imaging features

Issue Date: 2019-09-17

Nederlandse samenvatting



NEDERLANDSE SAMENVATTING

De studies beschreven in dit proefschrift omvatten aspecten van de diagnostiek bij patiënten met chronische rugpijn (CBP) die verdacht worden van axiale spondylartritis (axSpA) én de diagnose en classificatie (volgens de ASAS classificatie criteria) van axSpA. Deze studies zijn gecentreerd rondom hetzelfde doel, namelijk de vroege herkenning en diagnose van axSpA. Dit proefschrift behandelt een aantal onderwerpen. Eerst wordt het diagnostische proces en de uiteindelijke diagnosestelling bij patiënten met chronische rugpijn geëvalueerd. Vervolgens is naar de toegevoegde waarde van de MRI van de wervelkolom bij de classificatie van axSpA (met gebruik van de ASAS classificatie criteria) gekeken. Daarna gaan we in op het gebruik van beeldvormend onderzoek (en de bevindingen) bij de diagnose en classificatie van (vroege) axSpA.

Voor dit proefschrift zijn data gebruikt van twee prospectieve cohortstudies: het DEvenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes (DESIR) cohort en het SpondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort. Deze twee cohorten vertonen gelijkenis op meerdere punten, zoals een volledig gestandaardiseerde diagnostische opzet en vooraf gedefinieerde tijdstippen. Echter, er zijn ook een paar belangrijke verschillen te noemen. Het SPACE cohort is een ‘multinational’ cohortstudie in vier Europese landen (Nederland, Noorwegen, Zweden en Italië), terwijl DESIR alleen patiënten binnen Frankrijk includeert. In SPACE worden alle patiënten van 16 jaar en ouder met chronische rugpijn (≥ 3 maanden en ≤ 2 jaar, aanvang < 45 jaar) gerekruteerd en geïncludeerd. De patiënten in DESIR zijn 18-50 jaar oud én hebben inflammatoire rugpijn (IBP met een duur van ≥ 3 maanden en < 3 jaar), waarbij de betrokken reumatoloog een waarschijnlijkheid voor axSpA van minimaal 50% heeft afgegeven. Het SPACE cohort is een doorlopende cohort studie met actieve inclusie van patiënten. De inclusie van patiënten in DESIR is inmiddels gesloten, echter wordt wel naar een follow-up van 10 jaar gestreefd. Voor dit proefschrift zijn alleen de baseline en 1-jaarsdata van beide cohorten gebruikt.

Diagnose axSpA

De tijdige herkenning van axSpA, zeker in een vroege fase van de ziekte, is tot op heden een uitdaging gebleken vanwege de heterogeniteit van de ziekte en de afwezigheid van echte diagnostische criteria. Een belangrijk aspect van het diagnostische proces in patiënten met chronische rugpijn is de anamnese. De behandelend arts dient te vragen naar kenmerken van - of ziektebeelden die relevant kunnen zijn voor - axSpA, ook wel SpA kenmerken genoemd. Een veelvoorkomend symptoom (c.q. SpA kenmerk) is inflammatoire rugpijn (IBP). IBP kent

meerdere definities, echter ten behoeve van dit proefschrift hebben wij de ASAS-definitie van IBP gebruikt. Volgens deze definitie is er sprake van IBP indien er minstens 4 van de volgende kenmerken aanwezig zijn: rugpijn in de ochtend, vermindering van rugpijn bij beweging, geen verbetering bij rust, nachtelijke rugpijn, een geleidelijke aanvang van de rugpijn en een leeftijd bij aanvang rugpijn van <40 jaar. Patiënten kunnen eveneens klagen over enthesitis (ontstoken peesaanhechtingen), perifere artritis (ontstoken gewrichten) of dactylitis (gezwollen en pijnlijke vingers of tenen). Extra-articulaire manifestaties (aandoeningen buiten het bewegingsapparaat), zoals uveitis, inflammatoire darmziekten (de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en psoriasis, verhogen de kans op het hebben van axSpA (in patiënten met chronische rugpijn). Tevens behoren een positieve familieanamnese voor SpA bij eerste- en tweedegraads familieleden en een goede respons op non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) ook tot de SpA kenmerken. Een gedegen lichamelijk onderzoek is een andere pijler in het diagnostische proces van de patiënt met chronische rugpijn. Aanvullende diagnostiek in de vorm van laboratoriumonderzoek (ontstekingsparameters en HLA-B27 (humaan leukocyten antigeen B27)) en beeldvormend onderzoek van de sacroiliacaal (SI) gewrichten kan eveneens bijdragen aan de diagnose.

Aangezien er geen diagnostische criteria voor axSpA bestaan dienen de symptomen van patiënt en de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek in de volledige klinische context te worden geplaatst (patroonherkenning). Dit betekent dat de behandelend reumatoloog ruime ervaring moet hebben opgedaan in het herkennen van axSpA en gedegen kennis moet hebben van de uitgebreide differentiaaldiagnose van chronische rugpijn. Het Berlijn-algoritme is een goed voorbeeld van een beslissingsboom waarin de clinicus begeleid kan worden in het diagnostische proces van patiënten met chronische rugpijn. Voorzichtigheid is echter wel geboden bij het gebruik van dit algoritme. Het blindelings volgen van het algoritme leidt namelijk tot ongeveer 10% fout-positieve diagnoses en 10% fout-negatieve diagnoses.

De ASAS classificatie criteria voor axSpA worden gebruikt om patiënten voor wetenschappelijke studies te includeren. Deze classificatie criteria zijn ontwikkeld in een gecontroleerde setting, waarbij de axSpA prevalentie duidelijk hoger is dan in de algemene populatie. Derhalve is binnen de axSpA onderzoeksgemeenschap meermalen gewaarschuwd tegen het gebruik van deze classificatie criteria om de diagnose axSpA te stellen. Desondanks blijven er zorgen bestaan over het oneigenlijke gebruik van de classificatie criteria voor de diagnosestelling in de dagelijkse praktijk. Een ander relevant aspect is dat de classificatie criteria zijn ontwikkeld door een 'expert panel' van reumatologen die als externe standaard (in afwezigheid van een

gouden standaard) fungeerde. Een ‘expert opinion’ houdt in dat alle klinische relevante informatie wordt gecombineerd en afgewogen om tot een eventuele diagnose te komen. Het onderliggende proces is wederom patroonherkenning waarin behandelend artsen (in dit geval reumatologen) hun klinische ervaring gebruiken om tot een diagnose te komen. Heel belangrijk in dit proces is ook het uitsluiten van andere, meer waarschijnlijke diagnoses. De applicatie van de classificatie criteria in situaties waarin reeds een lage ‘*pre-test probability*’, ofwel een lage vooraf-kans, kan leiden tot significante *overdiagnose*. Zeker als er weinig ervaring is met axSpA, zoals in een huisartsenpraktijk, kan het verleidelijk zijn om de classificatie criteria te gebruiken. Een complicerende factor is dat er een dunne scheidslijn bestaat tussen classificatie en diagnose daar de meeste klinische-, laboratorium- en beeldvormend onderzoeksuitslagen zowel bij de classificatie als bij de diagnostiek van axSpA worden gebruikt. Desalniettemin dienen de classificatie criteria slechts te worden gebruikt bij patiënten met de diagnose axSpA, waarbij andere minder waarschijnlijke diagnoses zijn geëxcludeerd.

Zoals eerder besproken, kan het optellen van SpA kenmerken en het negeren van andere meer waarschijnlijke diagnoses leiden tot aanmerkelijke overdiagnose van axSpA, mogelijk leidend tot foutieve behandeling. De geuite zorgen over verkeerde diagnoses dan wel overdiagnose van axSpA hebben geleid tot het onderzoek in hoofdstuk 2. In dit hoofdstuk hebben wij onderzocht of de aanwezigheid van meerdere SpA kenmerken inderdaad automatisch leidt tot de diagnose axSpA. Eveneens werd onderzocht welke SpA kenmerken het meest bijdragen aan de diagnose axSpA en de overeenkomst tussen de diagnose van de reumatoloog en de ASAS classificatie criteria in het SPACE cohort. Er werden in totaal 500 patiënten geanalyseerd en gestratificeerd naar het aantal aanwezige SpA kenmerken: 159 (32%) patiënten hadden geen of maximaal 1 SpA kenmerk, 143 (29%) hadden 2 SpA kenmerken, 79 (16%) 3 SpA kenmerken en 119 (24%) minimaal 4 SpA kenmerken. De helft van de studiepopulatie had axSpA en de kans op de diagnose axSpA was in het algemeen gecorreleerd aan het aantal aanwezige SpA kenmerken. Echter, een deel van de patiënten met meerdere SpA kenmerken hadden geen diagnose axSpA. Deze bevindingen laten zien dat de diagnose axSpA niet alleen wordt bepaald door het aantal aanwezige SpA kenmerken. Overdiagnose is een reële zorg, maar heeft zich zeer waarschijnlijk niet vaak voorgedaan in het SPACE-cohort waar experts de diagnose hebben gesteld.

Enkele bevindingen in deze studie lieten eveneens zien dat reumatologen zich niet blindelings laten leiden door de classificatie criteria. HLA-B27 negatieve patiënten zonder afwijkingen op beeldvormend onderzoek (MRI of röntgenonderzoek van de SI-gewrichten) met enkele SpA kenmerken konden ook de diagnose axSpA krijgen zónder aan de classificatie criteria

van axSpA te voldoen. Een mogelijke verklaring voor deze diagnoses is dat andere kenmerken of symptomen (niet in de ASAS criteria geïncorporeerd), zoals alternerende bilpijn of de aanwezigheid van inflammatoire laesies in de wervelkolom, zijn meegenomen in de diagnosestelling. In aanvulling hierop kunnen reumatologen hun diagnose hebben gebaseerd op hun eigen interpretatie van het verrichte beeldvormend onderzoek in combinatie met de klachtenpresentatie. Een andere interessante onderzoeksvraag was welke SpA kenmerken het meeste bijdragen aan een axSpA diagnose. Zowel in uni- als multivariabele analyses waren de aanwezigheid van HLA-B27 en positief beeldvormend onderzoek (sacroiliitis op röntgen of MRI) onafhankelijke determinanten van axSpA diagnose. Met name positief beeldvormend onderzoek bleek een dominant kenmerk te zijn. Deze resultaten onderschrijven nogmaals het belang van correcte interpretatie van de verschillende modaliteiten in het diagnostisch proces. In deze studie werd ook gekeken naar de relatie tussen axSpA diagnose en de ASAS classificatie criteria voor axSpA. De diagnose van de reumatoloog werd als gouden standaard gebruikt. De classificatie criteria hadden een sensitiviteit van 76% en een specificiteit van 84%. Deze resultaten verschillen enigszins met de waarden uit andere studies, maar zijn wel in overeenstemming met de conclusie dat niet alle patiënten met axSpA voldoen aan de classificatie criteria en vice versa.

Het stellen van de diagnose axSpA bij patiënten met chronische rugpijn is een proces waarin de differentiaaldiagnose een belangrijke rol speelt. De differentiaaldiagnose voor axSpA omvat onder andere mechanische rugpijn, osteitis condensans ilii, DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis), degeneratieve discopathie en fibromyalgie. Tijdens de follow-up van patiënten kan de klinische presentatie veranderen hetgeen weer kan leiden tot het veranderen van de initieel gestelde diagnose of juist tot een toename van het vertrouwen in de gestelde diagnose. In **hoofdstuk 3** gaan we verder in op de bevindingen in **hoofdstuk 2**, in het bijzonder kijken we naar de alternatieve diagnoses bij patiënten met meerdere SpA kenmerken die volgens het Berlijn algoritme (naar verwachting) wél axSpA hebben. Deze aanvulling is gekomen na een commentaar van Braun *et al.* in Nature Reviews waarin zij beweren dat het onwaarschijnlijk is dat een patiënt met 4 of meer SpA kenmerken géén axSpA heeft. In het SPACE-cohort worden reumatologen gevraagd een diagnose te geven (axSpA of geen axSpA). Indien een patiënt geen axSpA heeft, wordt om een (meest waarschijnlijke) alternatieve diagnose gevraagd. In alle patiëntgroepen (0-1, 2, 3 en 4 SpA kenmerken) waren de meest voorkomende alternatieve diagnoses aspecifieke rugpijn, mechanische rugpijn, degeneratieve discopathie en fibromyalgie. Geen van de 18 patiënten met 4 of meer SpA kenmerken had afwijkingen op beeldvormend onderzoek en maar 4 waren HLA-B27 positief. De meest voorkomende SpA kenmerken waren IBP, een positieve

familieanamnese en een goede respons op NSAIDs, die alle als minder specifiek worden beschouwd. De (geruststellende) conclusie die hieruit getrokken kan worden, is dat een hoog aantal SpA kenmerken alleen niet voldoende is voor de diagnose axSpA.

Ondanks de uitgebreide diagnostische *work-up* in de diagnosestelling van axSpA is er vaak onzekerheid over de diagnose (diagnostische onzekerheid). **Hoofdstuk 4** behandelt de diagnostische onzekerheid op baseline en na 1 jaar follow-up, en de mogelijke invloed daarop van een toename van SpA kenmerken. Een belangrijke bevinding van deze studie is dat diagnostische onzekerheid normaal is. Hoewel enige diagnostische onzekerheid tijdens follow-up blijft bestaan, leidt gestandaardiseerde follow-up wel tot een afname van patiënten met een onzekere diagnose. Ongeveer de helft van de patiënten ontwikkelde minimaal één nieuw SpA kenmerk na 1 jaar follow-up, maar dit leidde in de meeste gevallen niet tot een verandering van diagnose of niveau van zekerheid. Deze resultaten geven enig inzicht in het klinisch redeneren in de dagelijkse praktijk. De bevinding dat toename van het aantal SpA kenmerken bij follow-up niet noodzakelijkerwijs leidt tot diagnoseverandering kan het resultaat zijn van het ‘wegen’ van de verschillende SpA kenmerken door reumatologen. Oftewel, de reumatoloog vindt sacroiliitis op beeldvormend onderzoek een zwaarder wegend SpA kenmerk dan een goede respons op NSAIDs. Ten tweede is het mogelijk dat reumatologen hun diagnose alsmede de zekerheid omtrent de diagnose baseren op andere kenmerken dan die zijn gedefinieerd in de ASAS criteria. Het is belangrijk te vermelden dat de term ‘diagnostische onzekerheid’ is gebaseerd op een arbitrair gekozen afkapwaarde, gezien er geen definitie is van diagnostische onzekerheid. Wellicht stellen reumatologen een eerste werkhypothese (diagnose) op, die dan na verloop van tijd kan veranderen bij het beschikbaar komen van nieuwe informatie. Een afwachtend beleid is in deze gerechtvaardigd, ook al om overdiagnostiek te voorkomen.

Een van de frequent voorkomende SpA kenmerken is een positieve familieanamnese voor SpA. De definitie voor een positieve familieanamnese (PFH) is door een expert panel opgesteld maar nooit gevalideerd. In **hoofdstuk 5** wordt het nut van een positieve familieanamnese bij de diagnose van axSpA behandeld. Een positieve familieanamnese voor SpA wordt in het algemeen beschouwd als een risicofactor voor axSpA. In de SPACE en DESIR cohorten werd de volgende definitie aangehouden: de aanwezigheid van ankyloserende spondylitis (AS/Bechterew), acute uveitis anterior (AAU), reactieve artritis, IBD, en psoriasis in eerste- of tweedegraads familieleden (eerstegraads: moeder, vader, zus, broer, zoon, dochter; tweedegraads: oom, tante, neef, nicht, grootvader, grootmoeder). Zowel in eerste- als tweedegraads familieleden waren AS en psoriasis de meest voorkomende aandoeningen, gevolgd door IBD, AAU en reactieve artritis. Zowel uni- als multivariabele analyses laten een onafhankelijk verband tussen een

PFH voor AS en AAU met de aanwezigheid van HLA-B27 zien. Deze resultaten waren min of meer verwacht gezien de bekende associatie van AS en AAU met HLA-B27. Alleen in het SPACE cohort werd een associatie tussen AAU en axSpA diagnose gevonden. Sacroiliitis op beeldvormend onderzoek liet echter geen associatie met een PFH zien. In aanvulling hierop werd de relatieve bijdrage van HLA-B27 onderzocht bij patiënten die waren geclassificeerd volgens de ASAS classificatie criteria. De meerderheid van deze patiënten waren HLA-B27 positief. Een interessante bevinding was dat een PFH vaker werd gerapporteerd bij HLA-B27 positieve patiënten dan bij HLA-B27 negatieve patiënten. Wij concludeerden dat een PFH voor AS of AAU een nuttig signaal kan zijn bij ‘*case-finding*’ in een omgeving met een lage kans op axSpA gezien de correlatie met HLA-B27 dragerschap. Een PFH voor reactieve artritis, IBD of psoriasis draagt niet bij aan de diagnosestelling. Deze bevindingen zijn gerepliceerd in een studie door van Lunteren *et al.* Zij hebben eveneens gekeken naar etniciteit en de bijdrage van familiegraad, waarbij een PFH voor AS bij alle patiëntengroepen een positieve associatie liet zien met HLA-B27 dragerschap. Een PFH voor AS of AAU kan gebruikt worden bij de opsporing van patiënten met een hogere kans op axSpA. Tevens pleiten deze bevindingen voor een herziening van de huidige definitie van een PFH binnen deze populatie.

Het gebruik van beeldvormend onderzoek voor axSpA diagnose

Een van de meest cruciale aspecten bij de (vroeg) diagnose (en classificatie) van axSpA is het gebruik van beeldvormend onderzoek (conventionele radiografie en MRI van de SI-gewrichten) om inflammatie en/of structurele afwijkingen die suggestief zijn voor axSpA te identificeren. Een belangrijke beperking is dat patiënten al lang klachten kunnen hebben vóórdat zij afwijkingen (sacroiliitis) op röntgenfoto's krijgen. Ten tweede ontwikkelen lang niet alle axSpA patiënten afwijkingen in de SI-gewrichten of wervelkolom. De MRI bracht verandering in de diagnostiek van de vroege fase van axSpA waarbij vooral ontsteking te zien is. MRI is in staat zowel structurele afwijkingen als ontstekingslaesies in de SI-gewrichten en de wervelkolom af te beelden. Hiermee werd ook de nieuwe ziekte entiteit ‘non-radiografische axSpA’ bepaald. Het gebruik van MRI bij axSpA is de afgelopen 10 jaar frequent onderzocht, en diverse aanbevelingen ten aanzien van het gebruik en de interpretatie zagen het licht. De toename van het gebruik van beeldvormend onderzoek onderschrijft het belang van correcte interpretatie van de bevindingen door een reumatoloog of radioloog. Het (toenemend) gebruik van beeldvormend onderzoek roept ook enkele zorgen en bezwaren op. Ten eerste is sacroiliitis op röntgenfoto's lastig te herkennen en is de interpretatie ervan onbetrouwbaar, ongeacht ervaring en training van de *lezers*. Onjuiste interpretaties kunnen leiden tot verkeerde diagnoses (fout-positief of fout-negatief), zeker wanneer de behandelend arts afwijkingen op beeldvormend onderzoek belangrijker acht dan de klinische verschijnselen van de patiënt.

Eveneens kan een onjuiste interpretatie in klinische trials leiden tot verkeerde classificatie. Helaas is er weinig bekend over in welke mate reumatologen worden geleid door bevindingen op beeldvormend onderzoek voor de diagnose axSpA.

In de ontwikkeling van de ASAS classificatie criteria werden inflammatoire laesies in de wervelkolom op MRI (MRI-rug) niet meegenomen als criterium voor een positieve uitslag. Desondanks hebben meerdere studies laten zien dat spinale inflammatoire laesies wel degelijk kunnen voorkomen zonder sacroiliitis op MRI. Derhalve werd in **hoofdstuk 6** onderzocht of een positieve MRI-wervelkolom (inflammatoire laesies suggestief voor axSpA) een toegevoegde waarde heeft als criterium voor MRI-positiviteit in de ASAS classificatie criteria. Baseline data van de SPACE en DESIR cohorten werden gebruikt voor deze onderzoeksvraag. Verschillende definities voor een positieve MRI-wervelkolom werden gebruikt: (1) ASAS consensus definitie (≥ 3 spinale inflammatoire laesies); (2) 'regel van vijf' - ≥ 5 spinale inflammatoire laesies; (3) SPARCC-score van ≥ 5 door minstens 2 lezers (niet in DESIR); (4) en SPARCC-score van ≥ 5 berekend uit het gemiddelde van 3 lezers (niet in DESIR). De meerderheid van de patiënten met chronische rugpijn had geen afwijkingen op beeldvormend onderzoek. Een geïsoleerde positieve MRI-wervelkolom volgens de 'regel van vijf' definitie werd respectievelijk in slechts 1% en 2% van de patiënten in de SPACE- en DESIR-cohorten gevonden. Echter, bijna alle patiënten voldeden reeds aan de klinische arm van de classificatie criteria. In beide cohorten zou maar 1 patiënt aanvullend worden geclassificeerd als axSpA door de positieve MRI-wervelkolom. Dit suggereert dat een groot aantal MRI's van de wervelkolom verricht moeten worden om één patiënt extra te classificeren. Dezelfde conclusies werden getrokken met gebruik van de overige definities van een positieve MRI-rug. Derhalve ontraden wij het gebruik van een MRI-wervelkolom bij de *classificatie* van axSpA. Een belangrijke kanttekening is dat in deze studie de rol van de MRI-wervelkolom alleen bij de classificatie van axSpA is getoetst en niet bij het stellen van de diagnose. Een MRI-wervelkolom kan zeker nuttig zijn voor het excluderen van andere oorzaken van chronische rugpijn. Of de MRI-wervelkolom kan worden ingezet voor de evaluatie van ziekteactiviteit dient nog te worden onderzocht.

In de dagelijkse praktijk wordt voor de diagnose axSpA veelal de interpretatie van beeldvormend onderzoek van de radioloog gebruikt dan wel de eigen interpretatie in de klinische context. Dit is in tegenstelling tot de vele studies waarbij geblindeerde 'centrale' lezers worden gebruikt die vooraf worden getraind en gekalibreerd. **Hoofdstuk 7** is een replicatiestudie waarin is gekeken in hoeverre discrepanties in interpretatie van het verricht beeldvormend onderzoek (MRI-SI en X-SI) tussen lokale lezers (radiologen) en centrale lezers van invloed waren op de classificatie van patiënten in het SPACE-cohort. Deze studie liet zien dat in 16% van de gevallen er

onenigheid was over de interpretatie van de MRI-SI, terwijl dit 11% was voor de X-SI. In 10% van de patiënten leidde deze discrepantie in de beoordeling tot een andere classificatie van patiënten. Met de uitslag van centrale lezers als gouden standaard werd geconcludeerd dat lokale lezers de neiging hebben vaker sacroiliitis te rapporteren (fout-positieven). Deze bevindingen zijn in essentie in overeenstemming met de bevindingen in het DESIR-cohort en bevestigen dat de ASAS classificatie criteria redelijk robuust zijn tegen discrepanties die optreden bij beoordelingen van MRI's en röntgenfoto's door lokale en centrale lezers, mede omdat de klinische arm helpt om foute classificaties te voorkomen.

Hoofdstuk 8 is het laatste hoofdstuk waarin het gebruik van beeldvormend onderzoek, met name van de SI-gewrichten, in de dagelijkse praktijk wordt behandeld. Eveneens worden de effecten op de diagnose en de diagnostische zekerheid onderzocht. In het SPACE-onderzoek worden reumatologen gevraagd een diagnose te geven vóór en ná de interpretatie van de bevindingen bij beeldvormend onderzoek. Ten tweede wordt gevraagd een score te geven voor de mate van diagnostische zekerheid (hoe hoger de score, des te zekerder is de reumatoloog van zijn diagnose). Beeldvormend onderzoek werd geïnterpreteerd door lokale lezers (reumatologen of radiologen). Voordat de bevindingen van beeldvormend onderzoek bekend waren, had ruim de helft van de patiënten een diagnose axSpA (62%). Zoals reeds beschreven in **hoofdstuk 3** waren de meest frequente diagnoses bij patiënten die geen axSpA bleken te hebben aspecifieke rugpijn, degeneratieve discopathie of mechanische rugpijn. De ruime meerderheid van de patiënten met axSpA had het mannelijk geslacht, was HLA-B27 positief en had meer SpA kenmerken dan de patiënten zonder axSpA. Bij zowel de axSpA patiënten als de patiënten zonder axSpA bleek de gemiddelde mate van diagnostische zekerheid (op een schaal van 0 tot 10) onder reumatologen matig (axSpA: 6.6 (SD 1.9), geen axSpA 5.6 (2.0)). Na het bekend worden van de bevindingen bij beeldvormend onderzoek werd in een aantal gevallen de diagnose axSpA verworpen: 21% van de patiënten een andere diagnose toebedeeld na de interpretatie van deze bevindingen, en de mate van diagnostische zekerheid steeg. Deze resultaten bevestigen dat beeldvormend onderzoek zeker een belangrijke rol speelt bij de diagnostische overwegingen van de reumatoloog en ook leidt tot een toename van diagnostische zekerheid. Dit gegeven komt overeen met de bevindingen in **hoofdstuk 2**, waarin de correlatie tussen sacroiliitis op beeldvormend onderzoek en axSpA diagnose is aangetoond.

Toekomstperspectieven

Een belangrijke uitdaging in de Reumatologie is de tijdige en juiste diagnose van axSpA in patiënten met chronische rugpijn. De juiste verwijzing van patiënten naar de reumatoloog is sterk afhankelijk van huisartsen en andere zorgverleners in de eerstelijnszorg. Alhoewel niet

specifiek besproken in dit proefschrift is een vroege identificatie en verwijzing cruciaal. Een belangrijk aspect is de bewustwording van zowel patiënt als dokter van het bestaan van axSpA en de daarbij horende symptomen. Dit proefschrift biedt enkele handvatten hiervoor. Een belangrijke beperking van onze studies is dat de getrokken conclusies niet zomaar vertaald kunnen worden naar de huisartsenpraktijk of naar andere eerstelijns zorgomgevingen. De onderzochte cohorten, SPACE en DESIR, zijn cohorten met veel hogere prevalenties van axSpA dan wordt gevonden in de gewone bevolking. Enkele belangrijke onderzoeksvragen zijn derhalve hoe de diagnose axSpA het best wordt gesteld in situaties waarbij er een lage voorafkans op axSpA is, of het Berlijn algoritme inderdaad een plek heeft en houdt bij het diagnosticeren van axSpA en of het aantal aanwezige SpA kenmerken voldoende betrouwbaar de diagnose axSpA dicteert. Dit proefschrift heeft laten zien dat afwijkend beeldvormend onderzoek en de aanwezigheid van HLA-B27 zeer vaak de drijvende factoren achter een diagnose van axSpA zijn. Echter, welk specifieke SpA kenmerk door reumatologen als meest belangrijk wordt beschouwd is niet onderzocht. Zeer waarschijnlijk zijn er verschillen tussen reumatologen. Inzicht in de mate van heterogeniteit tussen behandelend artsen kan ons helpen te begrijpen hoe de diagnose axSpA gesteld wordt.

De zoektocht naar meer efficiëntie in de dagelijkse praktijk heeft geleid tot het opnieuw evalueren van de definitie van een positieve familieanamnese voor SpA. Het is belangrijk te begrijpen dat een positieve familieanamnese een subjectief (*patient-reported*) kenmerk is en onderhevig aan foutieve interpretaties van de klachten en symptomen van familieleden, hetgeen kan leiden tot een overschatting zowel als een onderschatting (geen herinnering, geen contact met familie). Aanvullend onderzoek is dan nodig om de diagnose axSpA te kunnen stellen. De huidige definitie van een positieve familieanamnese verdient naar onze mening herziening. Het uiteindelijke doel van de verrichte studies is om een eerdere en accuratere diagnose van axSpA te kunnen stellen. Een belangrijk onderwerp van toekomstig onderzoek is het identificeren van combinaties van SpA kenmerken die leiden tot een hogere kans op het hebben van axSpA. Al met al zou dit kunnen leiden tot een betere vroegdiagnostiek en behandeling.

Het gebruik van conventioneel beeldvormend onderzoek en MRI voor de diagnose axSpA (en classificatie) blijft een punt van discussie. Een belangrijke vraag is wanneer welke modaliteit dient te worden gebruikt en of dit inderdaad verschil maakt voor vroege herkenning van axSpA. Recente studies beschrijven zowel het beloop als de progressie van afwijkingen op beeldvormend onderzoek over de tijd. Idealiter kan men over enkele jaren voorspellen welke patiënten structurele laesies of permanente schade zullen ontwikkelen. Deze ‘risico-stratificatie’ kan leiden tot een geïndividualiseerd behandelplan en follow-up voor elke patiënt.

Tot slot

In dit proefschrift werd de nadruk gelegd op de (vroeg) diagnose van axSpA door middel van het gebruik van zowel klinische kenmerken als beeldvormend onderzoek. We hebben meerdere aspecten van de diagnose axSpA bestudeerd met twee hoofdthema's: (1) het belang van klinische SpA kenmerken; en (2) de bijdrage van beeldvormend onderzoek voor de diagnose en classificatie van axSpA. De resultaten van de studies geven inzicht in hoe reumatologen beeldvormend onderzoek gebruiken bij hun diagnostische overwegingen. We hebben aangetoond dat het gebruik van de MRI-wervelkolom bij de classificatie van axSpA zinvol noch efficiënt is. De rode draad in dit proefschrift is dat een diagnose axSpA de uitkomst is van het wegen van klinische argumenten en afwijkingen gevonden bij beeldvormend onderzoek. We hebben ook geleerd dat klinici voorzichtig moeten zijn met het zo maar optellen van klinische SpA kenmerken om tot een diagnose van axSpA te komen. Enkele onbeantwoorde onderzoeksvragen zijn welke fenotypen er bestaan binnen axSpA en hoe axSpA het beste te voorspellen is bij patiënten die zich presenteren met chronische rugpijn.

Wij hopen dat de studies in dit proefschrift zullen leiden tot meer inzicht in de diagnose axSpA en (uiteindelijk) tot betere lange-termijn uitkomsten bij patiënten met axSpA.

