

# **Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloartritis**

31 januari 2014

## **Werkgroep Richtlijn Spondyloartritis van de Nederlandse Vereniging Reumatologie:**

**I.E. van der Horst- Bruinsma<sup>1</sup>, J.C.M. Oostveen<sup>2</sup>, J.C. van Denderen<sup>3</sup>, P.B.J. de Sonnaville<sup>4</sup>, M.T. Nurmohamed<sup>1,3</sup>, A van Tubergen<sup>5</sup>, F van Gaalen<sup>6</sup>, A Spoorenberg<sup>7</sup>, M.J.A.M. Franssen<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>VU medisch centrum Amsterdam, <sup>2</sup>Ziekenhuisgroep Twente/Almelo/Hengelo, <sup>3</sup>Reade/Jan van Breemen Instituut Amsterdam, <sup>4</sup>Admiraal de Ruyter ziekenhuis Goes/Zierikzee, <sup>5</sup>Maastricht UMC Maastricht, <sup>6</sup>Leiden UMC Leiden, <sup>7</sup>UMC Groningen, <sup>8</sup>St Maartenskliniek Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. I.E. van der Horst-Bruinsma, reumatoloog

Kenniscentrum M. Bechterew

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Afdeling Reumatologie, kamer 3A-64

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Tel. 0031-20-4443432

Fax. 0031-20-4442138

Email: [IE.vanderHorst@vumc.nl](mailto:IE.vanderHorst@vumc.nl)

## **Inhoud**

### **Inleiding**

#### **I Rol van de verwijzer**

- I.1 Huisarts
- I.2 Oogarts
- I.3 Gastro-enteroloog
- I.4 Dermatoloog
- I.5 Orthopedisch chirurg/neuroloog/bedrijfsarts/fysiotherapeut

#### **II Classificatie en diagnose van spondyloartritis**

- II.1 Classificatie versus diagnose van ankyloserende spondylitis en axiale spondyloartritis
- II.1 Classificatie versus diagnose van perifere spondyloartritis

#### **III Extra-articulaire manifestaties en comorbiditeit**

- III.1 Extra-articulaire manifestaties: uveitis, inflammatoire darmziekten, psoriasis
- III.2 Osteoporose
- III.3 Hart-en vaatziekten

#### **IV Richtlijnen voor de reumatoloog bij het stellen van de diagnose**

- IV.1 Algemeen
- IV.2 Beeldvormende diagnostiek
  - IV.2.1 Beeldvormende diagnostiek sacroiliacale gewrichten
  - IV.2.2 Beeldvormende diagnostiek wervelkolom

#### **V. Screeningsparameters bij follow-up**

- V.1 Algemeen
- V.2 Berekening ziekteactiviteitsparameters (BASDAI, ASDAS)
- V.3 Rol beeldvorming bij follow up
- V.4 Monitoring van cardiovasculaire comorbiditeit bij SpA

#### **VI Behandeling**

- VI. Algemeen
  - VI.1 Niet medicamenteuze therapie
    - VI.1.1 Fysiotherapie/Oefentherapie
    - VI.1.2 Operatieve ingrepen bij SpA
  - VI.2 Medicamenteuze therapie
    - VI.2.1 NSAID's en COXIB's
    - VI.2.2 DMARD's
    - VI.2.3 Biologicals
  - VI.3 TNF blokkers bij enthesitis
  - VI.4 TNF blokkers bij perifere SpA
  - VI.5 Biologicals bij extra-articulaire manifestaties: uveitis, IBD, psoriasis
  - VI.6 Behandeling van osteoporose bij SpA, inclusief rol bisfosfonaten

#### **VII Samenvatting /aanbevelingen**

## **Inleiding**

Eind 2011 heeft het NVR-bestuur aan de voorzitter gevraagd de NVR-Richtlijn voor de Diagnostiek en Behandeling van Ankyloserende Spondylitis (2009) te herzien. Er is een nieuwe werkgroep opgestart in april 2012 bestaande uit een aantal reumatologen zowel uit perifere praktijken als uit academische centra, gelokaliseerd in alle delen van Nederland, die veel expertise hebben in het stellen van de diagnose en de behandeling van SpA.

De werkgroep bestaat uit de volgende leden: dr J.C.M. Oostveen, drs J.C. van Denderen, drs P.B.J. de Sonnaville, dr M.T. Nurmohamed, dr A van Tubergen, dr F van Gaalen, dr A Spoorenberg, en dr M.J.A.M. Franssen en dr IE van der Horst-Bruinsma (voorzitter).

Daarnaast hebben Drs S.F. M. van Weely, gezondheidswetenschapper en fysiotherapeut (Reade, Amsterdam) en prof dr BJ van Royen, orthopedische chirurg (VUMC, Amsterdam), bijgedragen aan enkele specifieke onderdelen van deze richtlijn.

## **Doelstelling**

Het opstellen van een richtlijn voor de diagnostiek en behandeling volgens de gangbare criteria van axiale spondylarthritis (SpA), zowel de non radiografische axiale SpA als ook de radiografische axiale SpA (de Ankyloserende spondylitis) voor de Nederlandse reumatologen.

## **Werkmethode**

Als achtergrondinformatie heeft de werkgroep gebruik gemaakt van de bestaande (inter)nationale richtlijnen en de peer reviewed publicaties met betrekking tot diagnostiek en behandeling van axiale SpA. De meeste literatuur en adviezen in deze richtlijn zijn gebaseerd op AS (de ziekte van Bechterew) tenzij anders wordt vermeld.

Het concept van de Richtlijn voor de Diagnostiek en Behandeling van Axiale SpA is besproken tijdens de algemene ledenvergadering van de NVR in het najaar 2013 en vervolgens herzien. Deze herziene versie is besproken in de NVR-ledenvergadering van 31 januari 2014 en geaccordeerd.

De paragraaf over de indicatie van behandeling met biologicals bij Axiale SpA is overeenkomstig de tekst in de vernieuwde Conceptrichtlijn Doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artitis, axiale spondyloarthritis en artitis psoriatica. 2014 Update Nederlandse vereniging voor reumatologie, die gelijktijdig aan de ledenvergadering in 2014 is voorgelegd.

## I Rol van de verwijzer

Het laatste decennium is er veel winst geboekt door de mogelijkheid tot het sneller stellen van de diagnose (oa mbv MRI) evenals door effectievere behandelmogelijkheden (oa anti TNF- $\alpha$ ) bij axiale spondylarthropathien (SpA).

Deze ontwikkelingen hebben een positief effect op uitkomstmaten zoals ziekteactiviteit, fysiek functioneren, algeheel welbevinden en mogelijk ook op het stabiliseren van ziekteschade. Het is het daarom van belang dat de diagnose axiale SpA zo vroeg mogelijk na het ontstaan van de symptomen door een reumatoloog gesteld wordt.

Wanneer de diagnose axiale SpA gesteld wordt kan de reumatoloog afhankelijk van de mate van ziekteactiviteit en ernst van het ziektebeeld de benodigde behandeling en bijbehorende poliklinische controlefrequentie bepalen.

Lage rugpijnklachten zijn in de CBO-consensus “Ketenzorgrichtlijn specifiek lage rugklachten, 2010” ingedeeld in 3 patiëntenprofielen om mensen met lage rugklachten in te classificeren op basis van kenmerken die richting geven aan het redeneren en besluitvormingsproces van de professional.

De profielen:

1. Rugklachten op basis van ernstige onderliggende pathologie (rode vlaggen)
2. Rugklachten op basis van het lumbosacraalradiculair syndroom
3. Aspecifieke rugklachten

Klachten passend bij profiel 1 (rode vlaggen) uit de CBO-consensus “ketenzorgrichtlijn specifiek lage rugklachten, 2010” kunnen aanleiding zijn voor verwijzing naar de reumatoloog.

### **Tekst uit CBO-consensus “Ketenzorgrichtlijn specifiek lage rugklachten 2010”, mbt axiale SpA (rode vlag)**

“begin van lage rugpijn voor 20e levensjaar, man, iridocyclitis, onverklaarde perifere artritis of inflammatoire darmaandoening in voorgeschiedenis, vooral nachtelijke pijn, ochtendstijfheid >1 uur, minder pijn bij liggen/bewegen/oefenen, goede reactie op NSAID's, verhoogde BSE: spondylitis ankylopoetica”

### **1.1 Verwijzing door de huisarts**

Bij verwijzing door de huisarts wordt momenteel naast de bovengenoemde CBO richtlijn ook nog gebruikt gemaakt van de verouderde versie van de NHG standaard “Aspecifieke lage rugpijn” met laatste update 2005.

### **Tekst uit NHG standaard “aspecifiek lage rugpijn , 2005”.**

Richtlijnen diagnostiek: conform tekst CBO-consensus hierboven

#### Noot 13

Bij een langere duur van de rugklachten dan 6 weken bij een patiënt met een eerste pijnepisode vóór het 35ste jaar, bij chronische of steeds recidiverende pijn, bij vooral nachtelijke pijn met ten minste één uur durende ochtendstijfheid, bij een opvallend goede reactie op NSAID's, of bij een iridocyclitis, een onverklaarde artritis of een inflammatoire darmaandoening in de voorgeschiedenis is een vermoeden van een spondylitis ankylopoetica of ziekte van Bechterew gerechtvaardigd. Dan is aanvullend onderzoek aangewezen, te weten bepaling van de BSE en röntgenonderzoek – met name van de SI-gewrichten – naar het bestaan van sacroiliitis.

Nachtelijke pijn, minder pijn bij liggen en bij bewegen en oefenen hebben een redelijke specificiteit [Van den Hoogen 1995]. Het (aanvullend) onderzoek (behalve de BSE) is gebaseerd op de gemodificeerde New York-criteria voor spondylitis ankylopoetica [Goei 1987]

Door nieuwe inzichten en de ontwikkelingen van diagnostische (oa MRI) en behandelings mogelijkheden is het voorstel deze verouderde verwijscriteria te wijzingen. Vanwege het vooropgestelde belang vroege diagnose mogelijk te maken is er bij de nieuw voorgestelde verwijscriteria gekozen voor hogere sensitiviteit tov specificiteit tav de diagnose axiale SpA. Wanneer er meer criteria aanwezig zijn zal mn de specificiteit tav de diagnose SpA stijgen. De specificiteit van de diagnose axiale SpA zal stijgen wanneer er meer bijdragende criteria aanwezig zijn.

#### **Voorstel nieuwe verwijscriteria axiale SpA voor huisarts:**

Chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en ontstaan van de klachten < 45<sup>e</sup> levensjaar en/of bij rugklachten in aanwezigheid van HLA-B27

Bijdragende criteria:

- inflammatoire rugklachten (zie noot)
- goede afname van de pijn binnen 48 uur op NSAID's
- wisselende bilpijn,
- aanwezigheid van extra axiale manifestaties (nu of in voorgeschiedenis) zoals: perifere artritis, dactylitis, achillespeesontsteking, inflammatoire darmziekte, psoriasis, uveitis anterior
- verhoogd CRP of BSE
- positieve familie anamnese voor SpA (psoriasis, IBD, uveitis anterior, ankyloserende spondylitis, reactieve artritis) bij eerste of tweedegraads familieleden

De huisarts hoeft geen beeldvormende diagnostiek te verrichten (zoals X-bekken of X-sacrum, MRI bekken) ivm vaak lastig te interpreteren onderzoeksbeelden.

Er kan in de toekomst weer gebruik gemaakt worden van de NHG-standaard "Aspecifieke lage rugpijn 2005" en CBO-consensus "Ketenzorgrichtlijn aspecifieke lage rugklachten 2010" mits onderstaande aanpassingen plaatsvinden.

#### **Wijzigingsvoorstel NHG-Standaard Aspecifieke Lage Rugpijn 2005 en CBO consensus Ketenzorgrichtlijn aspecifieke lage rugklachten 2010**

(tekst, richtlijnen diagnostiek en noot 13 van NHG- Standaard):

Men moet aan een spondylitis ankylopoëtica of axiale spondylarthritis denken bij: Chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en ontstaan van de klachten < 45<sup>e</sup> levensjaar en/of bij rugklachten in aanwezigheid van HLA-B27

Bijdragende criteria:

- inflammatoire rugklachten (zie noot)
- goede afname van de pijn binnen 48 uur op NSAID's
- wisselende bilpijn
- aanwezigheid van extra axiale manifestaties (nu of in voorgeschiedenis) zoals: perifere artritis, dactylitis, achillespeesontsteking, inflammatoire darmziekte, psoriasis, uveitis
- verhoogde CRP of BSE

- positieve familie anamnese voor SpA (psoriasis, IBD, uveitis anterior, ankyloserende spondylitis, reactieve artritis) bij eerste of tweedegraads familieleden.

Door nieuwe inzichten en de ontwikkelingen van diagnostische (oa MRI) en behandelings mogelijkheden is vroege diagnose van belang. Er is daarom bij de verwijscriteria gekozen voor relatief hogere sensitiviteit tov specificiteit tav de diagnose axiale SpA. De specificiteit van de diagnose axiale SpA zal stijgen wanneer er meer bijdragende criteria aanwezig zijn.

Bij vermoeden van een inflammatoire rugaandoening is een verwijzing naar een reumatoloog aangewezen.

### **1.2 Verwijzing door de oogarts**

De prevalentie van uveitis anterior bij AS is ongeveer 25-30%. Omgekeerd is de geschatte prevalentie van spondyloartritis bij patiënten met een van HLA-B27 positieve uveitis anterior ongeveer 50 %.

Bij (recidiverende) uveitis anterior;

- chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en ontstaan van de klachten < 45<sup>e</sup> levensjaar.

Bijdragende criteria:

- HLA-B27 dragerschap
- inflammatoire rugklachten (zie noot)
- goede afname van de rug pijn binnen 48 uur op NSAID's
- wisselende bilpijn
- aanwezigheid van andere extra axiale manifestaties (nu of in voorgeschiedenis), zoals: artritis, dactylitis, achillespeesontsteking, inflammatoire darmziekte, psoriasis,
- positieve familie anamnese voor SpA (psoriasis, IBD, uveitis anterior, ankyloserende spondylitis, reactieve artritis) bij eerste of tweedegraads familieleden

### **1.3 Verwijzing door gastro-enteroloog**

De prevalentie van inflammatoire darmziekte (IBD) bij AS is ongeveer 5-10%. Omgekeerd is de geschatte prevalentie van spondyloartritis bij patiënten met inflammatoire darmziekte ook 10-15 %. Ongeveer 35 % van de patiënten met inflammatoire darmziekten heeft gewrichts- en/of rugklachten.

Bij Morbus Crohn of colitis ulcerosa (IBD):

- gewrichts- en/of chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en ontstaan van de klachten < 45<sup>e</sup> levensjaar

Bijdragende criteria: zie onder verwijzing door oogarts met extra-articulaire manifestatie uveitis anterior en zonder IBD.

### **1.4 Verwijzing door dermatoloog**

De prevalentie van psoriasis bij AS is ongeveer 10%. Omgekeerd is de geschatte prevalentie van spondylartritis bij patiënten psoriasis ongeveer 15%.

In geval van psoriasis:

- gewrichts- en/of chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en ontstaan van de klachten < 45<sup>e</sup> levensjaar .

Bijdragende criteria: zie onder verwijzing door oogarts met extra-articulaire manifestatie uveitis anterior en zonder psoriasis.

### **1.5 Verwijzing door overige professionals zoals orthopedisch chirurg/neuroloog/bedrijfsarts/fysiotherapeut:**

- chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en begin van de klachten < 45<sup>e</sup> levensjaar zonder verklarende mechanische/neurologische of andere oorzaak  
Bijdragende criteria: zie onder verwijzing door oogarts met extra-articulaire manifestatie uveitis anterior

**Noot 1. Inflammatoire rugklachten:  
(ASAS (Assessment of SpondyloArthritis Society) experts)**

Men spreekt van inflammatoire rugklachten indien tenminste 4 van de 5 volgende kenmerken aanwezig zijn:

- ontstaan van de klachten < 40<sup>e</sup> levensjaar
- geleidelijk ontstaan
- verbetering bij bewegen
- geen verbetering in rust
- nachtelijke pijn (met verbetering na het opstaan)

**Literatuur**

1. CBO-consensus “Ketenzorgrichtlijn specifiek lage rugklachten, 2010
2. Chavannes AW et al. NHG- standaard specifieke lage rugpijn, eerste herziening. Huisarts Wet 2005;48:113-123
3. Poddubnyy D, Rudwaleit M. et al. Evaluation of 2 Screening Strategies for Early Identification of Patients with Axial Spondyloarthritis in Primary Care. J Rheumatol 2011;38:2452-2460
4. Braun A, Saracbası E, et al. Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain? Ann Rheum Dis 2011;70:1782–1787
5. Rudwaleit M van der Heijde D, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 2004;63:535–543
6. Brandt H, Spiller I, et al. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:1479–1484
7. L.Heuft-Dorenbosch et al. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis. 2007 Jan;66(1):92-8.
8. Sieper J, Rudwaleit M, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68;ii1-ii44
9. van den Berg R, van der Heijde D. How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria. A guide for practicing physicians. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej 2010;120 (11)
10. Van den Bosch F. A survey of European and Canadian rheumatologists regarding the treatment of patients with ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations. Clin Rheumatol. 2010; 29: 281-288.
11. Richtlijn uveitis anterior Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) 2007
12. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Rheumatology, third edition, Hochberg et al. eds. Mosby 2003; pp1161-1181
13. Pato E, Banares A et al. Undiagnosed spondylarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. J Rheumatol. 2000;27:2198-202
14. Monnet D, Breban M et al. Ophthalmic findings and frequency of extra ocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. Ophthalmology. 2004;111:802-9
15. Alaminó R, Maldonado J, et al., Differential Features Between Primary Ankylosing Spondylitis and Spondylitis Associated with Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. J Rheumatol 2011;38:1656-1660
16. D’Inca R, Podswiadek m, et al. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: A prospective study. Digestive and Liver Disease 41 (2009) 565–569

## II Classificatie en diagnose van spondyloartritis

Spondyloartritis kan worden onderverdeeld in 3 subtypen:

- Axiale spondyloartritis zonder radiologische sacroiliitis (= niet-radiologische axiale SpA = nr-axSpA)
- Axiale spondyloartritis met radiologische sacroiliitis (= ankyloserende spondylitis (AS) = Morbus Bechterew)
- Perifere spondyloartritis

### II.1 Classificatie versus diagnose van ankyloserende spondylitis en axiale spondyloartritis

Voor diagnose van AS en axSpA zijn geen specifiek onderscheidende testen beschikbaar. De diagnose wordt doorgaans gesteld op basis van een combinatie van symptomen, lichamelijk onderzoek en aanvullend röntgen- en laboratoriumonderzoek (zie ook hoofdstuk IV. Richtlijnen voor de reumatoloog bij het stellen van de diagnose).

Voor classificatie van AS zijn de gemodificeerde New York criteria van 1984 (1) beschikbaar (Tabel 1). Belangrijk voor het classificeren volgens de gemodificeerde New York criteria is de aanwezigheid van een sacroiliitis op de röntgenfoto (zie Tabel 2 voor indeling van sacroiliitis).

**Tabel 1. Gemodificeerde New York criteria (1984) voor AS (1)**

<p><b>Klinische criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- lage rugpijn gedurende minstens 3 maanden die verbetert met bewegen en niet door rust</li><li>- beperkte beweeglijkheid van de lumbale wervelkolom in het sagittale en frontale vlak</li><li>- verminderde thoracale ademexcursie</li></ul> <p><b>Radiologisch criterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- bilaterale sacroiliitis, graad 2-4 of unilaterale sacroiliitis, graad 3-4</li></ul>
Definitieve classificatie van AS wordt gesteld bij aanwezigheid van sacroiliitis unilateraal graad 3 of 4 of bilateraal graad 2-4 en minimaal 1 klinisch criterium.

**Tabel 2. Radiologische indeling sacro-iliitis**

<p>Graad 0: normale sacroiliacale gewrichten.</p> <p>Graad 1: dubieuze afwijkingen</p> <p>Graad 2: geringe maar zeker sacroiliitis met sclerose, kleine erosie, geen gewrichtsspleetverandering.</p> <p>Graad 3: matig of uitgesproken sacroiliitis met erosieve veranderingen, subchondrale sclerose, verwijding en vernauwing en partiële ankylosering.</p> <p>Graad 4: geheel geankyloseerde sacroiliacale gewrichten.</p>
---

De gemodificeerde New York criteria zijn oorspronkelijk ontwikkeld als classificatie criteria voor studiedoeleinden en dienen daarom te worden toegepast op patiënten die de diagnose reeds hebben. Er zijn geen diagnostische criteria voor AS beschikbaar. De gemodificeerde New York criteria worden echter regelmatig toegepast voor diagnosestelling, wat kan leiden tot het missen van de diagnose door het nog ontbreken van (voldoende) sacroiliitis in het beginstadium van de ziekte.



Recent zijn de ASAS axSpA classificatie criteria ontwikkeld (Tabel 3) (2). Deze criteria omvatten het hele spectrum van axSpA: van patiënten die (nog) geen radiologische afwijkingen hebben tot en met patiënten die voldoen aan de gemodificeerde New York criteria en patiënten met een volledige “bamboospine”. Hoewel deze ASAS axSpA criteria eveneens classificatiecriteria betreffen, lijken deze sensitiever te zijn in het begin stadium van de ziekte en mogelijk ook geschikt voor diagnosestelling, hoewel nader onderzoek nog noodzakelijk is (2). In tabel 4 staan de definities van de variabelen die voor de ASAS axSpA criteria worden gebruikt vermeld.

In de praktijk kan voor de diagnosestelling van axiale SpA gebruik gemaakt worden van het gemodificeerde diagnostisch algoritme (zie ook hoofdstuk IV. Aanwijzingen voor de reumatoloog bij het stellen van de diagnose). Indien een patiënt voldoet aan de gemodificeerde New York criteria staat de diagnose AS voldoende vast. Indien patiënten niet aan deze criteria voldoen, maar wel een sterke klinische verdenking hebben op axSpA, kan aanvullende diagnostiek zinvol zijn door middel van MRI van de SI-gewrichten en/of HLA B27 bepaling. Belangrijk blijft altijd het klinisch oordeel van de reumatoloog, zeker in een vroeg stadium van de ziekte.

**Tabel 3. ASAS classificatiecriteria voor axiale SpA (2).**

≥ 3 maanden bestaande rugpijn met aanvang klachten vóór het 45 <sup>ste</sup> levensjaar		
Sacro-iliitis bij beeldvormend onderzoek en ≥ 1 SpA-kenmerk*	Of	Positieve HLA-B27 status en ≥ 2 andere SpA-kenmerken*
<p><b>* SpA-kenmerken:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflammatoire rugpijn</li> <li>- Enthesitis (hiel)</li> <li>- Acute uveïtis anterior</li> <li>- Dactylitis</li> <li>- Psoriasis</li> <li>- Ziekte van Crohn / colitis ulcerosa</li> <li>- Goede respons op NSAID's</li> <li>- Positieve familieanamnese voor SpA</li> <li>- Aanwezigheid van HLA-B27</li> <li>- Verhoogd C-reactief proteïne (CRP)</li> </ul>		
<p>Voor classificatie dient de patiënt te voldoen aan de radiologische arm (sacroiliitis met tenminste 1 SpA kenmerk) of de klinische arm (HLA-B27 positief met tenminste 2 andere SpA kenmerken)</p>		

**Tabel 4. Definities van variabelen gebruikt voor de ASAS axiale SpA criteria**

Klinische kenmerk/ onderzoek	Definitie
Inflammatoire rugpijn	4 van de 5 parameters aanwezig (volgens expert): <ul style="list-style-type: none"> <li>- leeftijd bij begin &lt; 40 jaar</li> <li>- geleidelijk begin</li> <li>- verbetering met bewegen</li> <li>- geen verbetering met rust</li> <li>- nachtelijke pijn (met verbetering na opstaan)</li> </ul>
Artritis	Actieve synovitis in verleden of heden vastgesteld door een arts
Positieve familieanamnese	Aanwezigheid in 1 <sup>e</sup> graad (moeder, vader, broer, zus, kind) of 2 <sup>e</sup> graad (grootouders, tante, oom, nicht, neef) familielid van een van de volgende aandoeningen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ankyloserende spondylitis</li> <li>- psoriasis</li> <li>- uveitis</li> <li>- reactieve artritis</li> <li>- inflammatoire darmziekte</li> </ul>
Psoriasis	Psoriasis in verleden of heden aanwezig vastgesteld door een arts
Inflammatoire darmziekte	Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa in verleden of heden aanwezig vastgesteld door een arts
Dactylitis	Dactylitis in verleden of heden aanwezig vastgesteld door een arts
Enthesitis	<u>Hiel</u> entesitis: in verleden of heden spontane pijn of gevoeligheid bij onderzoek ter hoogte van insertie Achillespees of fascia plantaris aan de calcaneus
Uveitis anterior	Uveitis anterior in verleden of heden aanwezig bevestigd door een oogarts
Goede response op NSAIDs	24-48 uur na een volwaardige dosering NSAIDs is de rugpijn verdwenen of sterk verbeterd
HLA-B27	Positieve test volgens standaard laboratoriumtechnieken
Verhoogd CRP	CRP boven normaalwaarde in de aanwezigheid van rugpijn, na exclusie van andere oorzaken voor verhoogd CRP
Sacroiliitis op röntgenfoto's	Bilateraal graad 2-4 of unilateraal graad 3-4, volgens modified New York criteria
Sacroiliitis op MRI	Actieve inflammatoire lesies van de sacroilacale gewrichten met beenmergoedeem/osteitis suggestief voor sacroiliitis geassocieerd met SpA

## II.2 Classificatie versus diagnose van perifere spondyloarthritis

Voor de diagnose perifere SpA zijn evenmin diagnostische criteria beschikbaar. In de jaren 90 zijn twee classificatiecriteria sets voor SpA ontwikkeld; de ESSG-criteria (3) en de Amor criteria (4). Deze ESSG- en Amorcriteria omvatten het hele spectrum van SpA en zijn niet specifiek gericht op axiale of perifere SpA. Zowel de ESSG als de Amor criteria vertonen vergelijkbare goede sensitiviteit en specificiteit in validatiestudies, maar lijken minder geschikt voor toepassing in vroege of milde vormen van SpA. Recent zijn door ASAS classificatiecriteria ontwikkeld specifiek voor perifere SpA (Tabel 5) (5). Aangezien een onderscheid maken tussen perifere en axiale uiting van SpA consequenties heeft voor de behandeling, heeft het de voorkeur om gebruik te maken van de nieuwe ASAS axiale en perifere SpA criteria om patiënten te classificeren. Wanneer in het verleden sprake is geweest van inflammatoire rugpijn, wordt dit meegenomen in de perifere SpA criteria. Indien de inflammatoire rugpijn nog steeds aanwezig is, moeten de axiale SpA criteria worden toegepast.

In tabel 6 staan de definities van de variabelen die voor de ASAS axSpA criteria worden gebruikt vermeld. In tegenstelling tot de axiale SpA criteria waarin alleen hielenthesitis wordt meegenomen, kan bij perifere SpA elke enthesitis meetellen als SpA kenmerk.

**Tabel 5. ASAS perifere SpA classificatie criteria (5).**

<b>Artritis of dactylitis of enthesitis</b>		
<b>Plus tenminste 1 van de volgende SpA kenmerken:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Psoriasis</li><li>- Inflammatoire darmziekte</li><li>- Uveitis</li><li>- Voorafgaande infectie</li><li>- HLA-B27</li><li>- Sacroiliitis</li></ul>	<b>of</b>	<b>Plus tenminste 2 van de volgende SpA kenmerken:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Artritis</li><li>- Dactylitis</li><li>- Enthesitis</li><li>- Positieve familie-anamnese voor SpA</li><li>- Inflammatoire rugpijn (ooit)</li></ul>
Voor classificatie perifere SpA dient de patiënt te voldoen aan het ingangscriterium plus tenminste 1 of 2 andere SpA kenmerken		

### Literatuur

1. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats, A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis; a proposal for the modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361-368.
2. Rudwaleit M., et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:777-83.
3. Dougados M et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27
4. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Feb;57(2):85-9.
5. Rudwaleit M., et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:25-31.

**Tabel 6. Definities van variabelen gebruikt voor de ASAS perifere SpA criteria**

Klinische kenmerk/ onderzoek	Definitie
<u>Ingangscriterium</u> arthritis	Perifere arthritis heden aanwezig overeenkomstig met SpA (meestal asymmetrisch, e/o voornamelijk in de onderste extremiteiten), klinisch vastgesteld door een arts
<u>Ingangscriterium</u> enthesitis	Enthesitis heden aanwezig, klinisch vastgesteld door een arts
<u>Ingangscriterium</u> dactylitis	Dactylitis heden aanwezig, klinisch vastgesteld door een arts
Inflammatoire rugpijn (ooit)	Inflammatoire rugpijn in het verleden volgens opinie reumatoloog. Indien nog steeds aanwezig, moeten de axiale SpA criteria worden toegepast
Arthritis	Actieve synovitis overeenkomstig met SpA (meestal asymmetrisch, e/o voornamelijk in de onderste extremiteiten) in verleden of heden vastgesteld door een reumatoloog
Enthesitis	Enthesitis: in verleden of heden spontane pijn of gevoeligheid bij onderzoek ter hoogte van een enthesis. Elke enthesis kan aangedaan zijn in tegenstelling tot de axiale SpA criteria waarin alleen hielenthesitis wordt meegenomen
Dactylitis	Dactylitis in verleden of heden aanwezig vastgesteld door een arts
Psoriasis	Psoriasis in verleden of heden aanwezig vastgesteld door een arts
Inflammatoire darmziekte	Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa in verleden of heden aanwezig vastgesteld door een arts
Uveitis anterior	Uveitis anterior in verleden of heden aanwezig bevestigd door een oogarts
Voorafgaande infectie	Urethritis/cervicitis of diarree binnen 1 maand voor ontstaan van arthritis/enthesitis/dactylitis
Positieve familieanamnese	Aanwezigheid in 1 <sup>e</sup> graad (moeder, vader, broer, zus, kind) of 2 <sup>e</sup> graad (grootouders, tante, oom, nicht, neef) familielid van een van de volgende aandoeningen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ankyloserende spondylitis</li> <li>- acute uveitis</li> <li>- psoriasis</li> <li>- reactieve arthritis</li> <li>- inflammatoire darmziekte</li> </ul>
HLA-B27	Positieve test volgens standaard laboratoriumtechnieken
Sacroiliitis op röntgenfoto's/MRI	Bilateraal graad 2-4 of unilateraal graad 3-4 op röntgenfoto, volgens modified New York criteria, or actieve sacroiliitis op MRI volgens ASAS consensus

### III. Extra-articulaire manifestaties en comorbiditeit

Zowel traditionele comorbiditeiten als ziektegerelateerde extra-articulaire manifestaties worden frequent gezien bij patiënten met SpA. Daarnaast is er vaak sprake van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico. Screening naar de aanwezigheid van deze comorbiditeiten en extra-articulaire manifestaties in axSpA patiënten is belangrijk omdat deze, naast hun invloed op morbiditeit en mortaliteit, ook bepalend kunnen zijn voor behandelbeslissingen.

#### III.1 Extra-articulaire manifestaties: uveitis, inflammatoire darmziektes, psoriasis

Aanvallen van uveitis anterior (vroeger “iridocyclitis” genoemd) komen bij ongeveer 25-30% van de axSpA patiënten in de loop van de ziekte voor en zijn een spoedindicatie voor verwijzing naar de oogarts (1). Soms is een aanval van uveitis anterior het eerste symptoom van axSpA (2). De kans om tijdens het leven een aanval van acute uveitis anterior te krijgen is in de normale bevolking 0,2 % maar sterk verhoogd in de HLA-B27 positieve bevolking met een incidentie van 1% (3). De aanvallen van acute uveitis anterior treden meestal unilateraal op en leiden tot pijn in het oog met roodheid en fotofobie. Door deze oogontsteking kan débris neerslaan in de voorste oogkamer die papil en lensdysfunctie kan veroorzaken met visusvermindering. Doorgaans gaat een aanval binnen 3 maanden spontaan over. In de meeste gevallen kan worden volstaan met locale behandeling met oogdruppels en treedt restloze genezing op. Bij onvoldoende behandeling kunnen echter complicaties optreden met vorming van synechiae die kunnen leiden tot glaucoomvorming wat weer kan resulteren in blindheid.

Een inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) komt bij 5-10% van de axSpA patiënten voor (4). Subklinische inflammatie van de darmen komt veel vaker voor, bij ongeveer 25-49% van de patiënten en microscopische afwijkingen gezien bij histologisch onderzoek zelfs tot 60% van de patiënten (5). Het is dan ook raadzaam goed te vragen naar een chronisch abnormaal defaecatiepatroon en in geval van vermoeden op de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa een coloscopie aan te vragen of patiënt door te sturen naar de Maag-, Darm-, Leverarts .

Psoriasis komt bij circa 10% van de axSpA patiënten voor (4). Patiënten met psoriasis hebben vaak meer perifere gewrichtsbetrokkenheid en hebben mogelijk een ernstiger beloop van hun axSpA dan patiënten zonder psoriasis (6). Gemeenschappelijk overleg met de dermatoloog over het te voeren beleid kan zinvol zijn.

#### Literatuur

1. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955-9
2. Pato E, Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Godoy F, Morado C, Mendez R, Hernandez-Garcia C. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol*. 2000; 27:2198-202.
3. Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, Dekker-Saeys AJ, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32:2568-78.
4. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *E J Int Medicine* 2011; 22:554-60.
5. De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol*. 2003; 30:2306-7.
6. Edmunds L, Elsworth J, Kennedy LG, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis. *J Rheumatol* 1991; 18:696-8

## III.2 Osteoporose bij AS

### Epidemiologie osteoporose en wervelfracturen

Osteoporose komt bij AS vrij frequent voor (1-3). In de literatuur wordt beschreven dat osteopenie tot 50% en osteoporose tot 30% van patiënten met AS in de loop der jaren optreedt. Dit kan al in een vroeg stadium van de ziekte ontstaan (3-7).

Osteoporose in AS geeft een verhoogd risico op wervelfracturen, soms al binnen 5 jaar na diagnose AS. Fracturen ontstaan vaak bij een gering of geen trauma. In een groot vragenlijstonderzoek (8) gaven 61 (5,7%) van de 1071 AS-patiënten aan ooit een bewezen wervelfractuur te hebben gehad, waarvan 15 zonder duidelijk trauma. De prevalentie onder mannen bedroeg 6,2%, onder vrouwen 4,6%, en 4,8% van de HLA-B27 positieve patiënten tegenover 9,9% van de HLA-B27 negatieve AS-patiënten. Wervelfracturen kwamen in dit onderzoek meer voor bij AS met perifere artritis (7,1%) versus alleen axiale AS (3,1%). De prevalentie van fracturen bij langdurige AS was 14% (8). In een andere studie worden fracturen beschreven in het beloop van de AS in een frequentie tot 15% (3). Deze worden vaak niet opgemerkt. Het risico op een fractuur over 30 jaar follow-up is 14% ten opzichte van 3,4% in de normale bevolking. In een grote Spaanse studie wordt een prevalentie van vertebrale fracturen bij AS gevonden van 32,4%, geassocieerd met leeftijd, ziekteduur, BASFI en nek-muurafstand. De meerderheid van fracturen kwamen voor in het thoracale gebied (9). Een andere cross sectionele studie laat een prevalentie van osteoporose van 25% en van wervelfracturen van 18,8% zien. De wervelfracturen waren geassocieerd met een oudere leeftijd, langere ziekteduur en hogere BASFI (10).

### Diagnostiek van osteoporose bij AS

Osteoporose is vooral beperkt tot het axiale skelet. Diagnostiek van osteoporose vindt plaats door middel van een botdichtheidsmeting (DEXA) van de LWK en femur en het uitsluiten van inzakkingsfracturen met behulp van de X-TWK en X-LWK.

De BMD van LWK en femur is gereduceerd, die van pols en radius niet (11). Meting van de BMD van de radius/pols is niet gevalideerd voor AS.

Meting met DEXA van het femur is ook betrouwbaar voor de LWK, terwijl de meting van de LWK bij uitgebreide syndesmofytvorming ten onrechte juist een hogere BMD kan weergeven dan de meting van het femur (12). De DEXA meting van het femur zal bij een langbestaande of ernstige AS dan ook beter overeenkomen met de ware BMD dan de DEXA van de LWK. Meting van de BMD kan ook geschieden via een Q-CT scan. Deze geeft van de LWK bij forse syndesmofietvorming een betere, betrouwbare uitkomst, maar is technisch moeilijker en belastender voor patiënten.

### Beeldvorming van fracturen van de wervelkolom bij AS

Fracturen van de wervelkolom bij AS komen m.n. cervicaal en thoracaal, maar kunnen ook op lumbaal niveau optreden. Na een al dan niet mild trauma of ontstaan van nieuwe, veelal meer mechanische/anderssoortige pijn bij een AS patiënt met ernstiger betrokkenheid van de wervelkolom dient beeldvormende diagnostiek naar een fractuur plaats te vinden. Naast fracturen van de bestaande botstructuren zoals een wervellichaam, processus spinosus, facetgewricht en het sacrum, kunnen ook fracturen in nieuw gevormd bot zoals een gecalcificeerd ligamentum longitudinale anterior, ligamentum longitudinale posterior en de interspinale ligamenten voorkomen (13). Hierbij kunnen ook hematomen en neurologische verschijnselen ontstaan, met name bij een fractuur op cervicaal niveau. Fracturen van de wervelkolom bij AS zijn middels conventioneel röntgenonderzoek bestaande uit laterale en AP opname van de wervelkolom soms moeilijk vast te stellen. CT-scan geeft goede afbeelding van de benige structuren en eventuele instabiliteit en MRI daarnaast geeft ook

afbeelding van de weke delen, hetgeen m.n. bij verdenking op neurologische verschijnselen en eventueel hematoom van belang is (13-17).

Behalve de klassieke inzakkingsfractuur, die met name op thoracale en lumbaal niveau optreedt, onderscheidt men ook fracturen die specifiek gemeld zijn bij AS: de erosies aan de anteriorzijde en eindplaten van de wervels, de zgn. Andersson en Romanuslaesies, kunnen resulteren in wervelmisvorming als de erosies zeer uitgebreid zijn, welke men moet onderscheiden van de gewone wervelinzakkingen (16), de fracturen met neurologische complicaties (17), de transvertebrale fracturen (17), en de fracturen van vergroeiingen als syndesmofyten (18).

Een botscan kan de lokalisatie van een en soms ook aanwezige andere fracturen aangeven, maar geeft verder geen inzicht in de ernst van de fractuur.

### **Risicofactoren**

Osteoporose is geassocieerd met ziekteactiviteit. Hoge ziekteactiviteit lijkt geassocieerd met veranderd vitamine D-metabolisme en verhoogde botresorptie (19).

Osteoporose wordt meer gezien bij patiënten met syndesmofyten, cervicale ankylosering en perifere gewrichtsaandoening (19). Deze variabelen zijn niet onafhankelijk maar indicatoren voor ziekteactiviteit.

Risicofactoren geassocieerd met fracturen bij AS zijn geslacht (mannen meer dan vrouwen), leeftijd, laag lichaamsgewicht, lage BMD, ziekteduur, uitgebreidheid syndesmofyten, mSASSS-score ziekte-activiteit, perifere gewrichtsaandoening, beperking mobiliteit van de rug (15,21,22).

### **Literatuur**

1. Ralston S.M., Urquhart G.D., Brezski M., Sturrock R.D., Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Br. Med J.*, 1990;300:563-565.
2. Donnelly S., Doyle D.V., Denton A. et al, Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994;53:117-121.
3. Lange U., Kluge A., Strunk J., Teichmann J., Bachmann G., Ankylosing spondylitis and bone mineral density. What is the ideal tool for measurement? *Rheumatol. Int.* 2005;26:115-120.
4. Van der Weijden MAC, van Denderen JC, Lem WF, Heymans MW, Dijkmans BAC, van der Horst-Bruinsma IE, Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. *Clin. Rheumat.* 2011, 4, 497-503
5. Klingberg E, Lorentzon M, Mellstrom D, Geijer M, Gothlin J, Hilme E, Hedberg M, Carlsten H, Forsblad-d'Élia H, Osteoporosis in ankylosing spondylitis-prevalence, risk factors and methods of assesment. *Arthr. Res&therapy*, 2012, mei;14(3):R108
6. Will R, Palmer R., Bhalla AK, Ring F, Calin A: Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989, 2:1483-1485
7. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, Van Vollenhoven RF, Hunter J., Shapiro J, Marcus R, McGuire JL: Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1997, 103:233-241.
8. Feldtkeller E., Vosse D., Geusens P., van der Linden S., Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* 2006 jan ;26(3):234-239.
9. Montala N, Juanola X, Collantes E, Munoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, Zarco P, Sueiro JLF, Mulero J, Torre-Alonso JC, Battle E, Carmona L, Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2011 mei;38(5): 893-897
10. Ghozlan I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Reziq A, Achemial L, Bezza A, El Maghraoui A. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*, 2009 mei;44(5): 772-6
11. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A.: Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989 Dec 23-30;2(8678-8679):1483-5.
12. Bessant R, Keat A.: How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2002 juli;29(7):1511-1519
13. Sambrook P.N., Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv. Musculoskel. Dis* 2012;4(4):287-292

14. Campagna R., Pessis E., Feydy A., Guerini H., Thevenin F., Chevrot A., Drape J-L. Fractures of the ankylosed spine: MDCT and MRI with emphasis on individual anatomic spinal structures. *AJR* 2009;192:987-995
15. Geussens P., Vosse D., van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatol.* 2007;19:335-339
16. Vosse D., Heijckmann C., Landewe R., van der Heijde D., van der Linden S., Geusens P.: Comparing morphometric X-ray absorptiometry and radiography in defining vertebral wedge fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1667-1671
17. Vosse D., Feldtkeller E., Eriksen J., Geussens P., van der Linden S.: Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2004;31:1981-1985
18. Wang YF, Teng MM., Chang CY, Wu HT., Wang ST. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *Am.J Neuroradiol* 2005;26:2067-2076.
19. Obermayer-Pietsch BM., Lange U., Tauber G., Fruhauf G., Fahrleiter A., Dobnig H., Hermann J., Aglas F., Teichmann J., Neeck G., Leb G., Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int.* 2003;14:995-1000.
20. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J.: Bone loss is detected more frequently in ankylosing spondylitis patients with syndesmofytes. *J Rheumatol* 2005;32:1290-8.
21. Sinigaglia L., Varenna M., Girasole G., Bianchi G.: Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Amer*, 2006, 32, 631-658.
22. Vasdev V., Bhakuni D., Garg M.K., Narayanan K., Jain R., Chadha D.: Bone mineral density in young males with ankylosing spondylitis. *Int.J.Rheum Dis*, 2011, 14:175-182.

### III.3 Hart- en vaatziekten bij AS

Er is toenemend bewijs dat het cardiovasculaire risico bij AS verhoogd is t.o.v. de algemene bevolking waarbij inflammatie een belangrijke rol speelt (1). Inflammatie leidt tot versnelde atherosclerose zowel direct als indirect via ongunstige effecten op lipiden, bloeddruk en insulineresistentie. Daarnaast wordt het cardiovasculaire risico bij AS ook verhoogd door de zogenaamde AS-specifieke cardiale manifestaties.

#### Cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit

Uit twee recente studies kwam naar voren dat de (cardiovasculaire) mortaliteit 60 – 90% verhoogd is t.o.v. de algemene bevolking, (2,3) en vergelijkbaar met oudere studies, (4,5) wat betekent dat de mortaliteit de afgelopen decennia bij AS niet gedaald is. Prognostische markers voor mortaliteit zijn een verhoogd CRP –gehalte en onregelmatig of geen gebruik van NSAIDs(2). Ischemische hart- en vaatziekten komen (veel) vaker voor bij AS ten opzichte van gematchte controles, met (prevalentie) ratio's variërend van 1.2 tot 3.1.(6,7) Daarnaast is recent gebleken dat een bloedig CVA in het eerste jaar na een ziekenhuis opname veel vaker voorkomt dan in de algemene bevolking (standardized incidence ratio: 8.1)(8).

#### Risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Omvangrijk epidemiologisch onderzoek laat tot tweemaal verhoogde prevalenties van hypertensie en dyslipidemie zien (7,9,10). De dyslipidemie is gerelateerd aan de ziekteactiviteit, en actieve ziekte wordt gekenmerkt door verlaagde totaal- en HDL-cholesterol waarden (11,12). Daarnaast lijken AS patiënten veel vaker te roken t.o.v. de algemene bevolking (12,13).

#### AS specifieke cardiale manifestaties

De “AS specifieke” manifestaties worden geweten aan ontstekingsprocessen met uiteindelijke fibosering van het geleidingssysteem, de aorta- en mitraliskleppen. Heden ten dage wordt aortitis nog maar zelden gezien terwijl aorta-insufficiëntie gerapporteerd wordt tot 10% van de AS-patiënten (14). Zeldzamer zijn pericarditis, cardiomyopathie en



mitraalklepafwijkingen (15), terwijl er meer aanwijzingen komen voor (linker) ventrikeldysfunctie (16).

De prevalentie van geleidingsstoornissen varieert in de oudere literatuur van 1 – 33%, mogelijk door selectie bias, en neemt toe bij de aanwezigheid van HLA-B27. Daarentegen laten enkele recente kleine studies weer geen verhoogde prevalentie van geleidingsstoornissen zien. Grootschalige prospectieve studies zijn dus aangewezen, waarbij de klinische relevantie van de geleidingsstoornissen ook bepaald kan worden.

### **TNF-blokkade en het cardiovasculaire risico**

Er zijn enkele kleine studies geweest die gunstige effecten van TNF-blokkade lieten zien op surrogaatmarkers voor (preklinische) atherosclerose, zoals afname van de carotis-intima media dikte, (17) en verbetering van de micro- en macrovasculaire vaatdysfunctie. Dit laatste is belangrijk, omdat atherosclerose begint met vaatdysfunctie. Daarnaast kan TNF-blokkade een gunstig effect hebben op geleidingsstoornissen omdat het QT-interval verkort wordt. De effecten van TNF-blokkade op het “gewone” lipidenprofiel zijn niet conclusief, maar anti-TNF heeft wel een gunstig effect op de functie van HDL-cholesterol omdat het de anti-atherogene werking van het HDL-cholesterol herstelt (18).

### **Onderbehandeling van cardiovasculaire comorbiditeit en cardiovasculair risicomanagement**

In het algemeen wordt comorbiditeit bij chronische ziekten onderbehandeld, (19) en er zijn geen redenen om aan te nemen dat AS hier een uitzondering op vormt. Daarnaast is het van belang te realiseren dat cardiale symptomatologie bij AS gemaskeerd kan zijn, bijvoorbeeld doordat thoracale pijn geïnterpreteerd wordt in het kader van AS in plaats van cardiale origine.

Al met al wordt AS thans beschouwd als een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor waarvoor cardiovasculair risicomanagement (CV-RM) noodzakelijk is (20-21). Dit bestaat uit een jaarlijkse screening (en zo nodig behandeling) van cardiovasculaire risicofactoren en een effectieve antireumatische therapie. Verder cardiaal onderzoek, in de zin van een routinematig ECG of echocardiografie is vooralsnog niet aangewezen.

### **Literatuur**

1. Hahn BH, Grossman J, Chen W, et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 2007; 28:69-75.
2. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921-1925.
3. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011,63:1182-1189.
4. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-592.
5. Zochling J, Braun J: Mortality in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S127-130
6. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3294-3304.
7. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, et al. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2011; 63:550-556
8. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012 Jun 18;12(1):41
9. Han C, Robinson DWJ, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-2172.

10. Hamdi W, Chelli Bouaziz M, Zouch I, et al. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2012; 9:322-6.
11. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2011;63:557-563.
12. Divecha H, Sattar N, Rumley A, et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci* 2005;109:171-176.
13. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, et al.: High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:292-298.
14. Palazzi C, Salvarani C, D'Angelo S, et al. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:451-455
15. Roldan CA: Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic disorders in heart disease. *Heart* 2008,94:1089-1101.
16. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al.: Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 2008,196:306-312.
17. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension* 2010;55:333-338
18. van Eijk, I, de Vries MK, Levels JH, et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: A prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1324-1330.
19. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 1998;338:1516-1520.
20. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331.
21. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904.
22. NHG-CBO Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair risicomangement. – Herziening 2011. BSL Houten, 2011

## IV. Aanwijzingen voor de reumatoloog bij het stellen van de diagnose axiale SpA

### IV. 1 Algemeen

De **anamnese** is bij rugklachten een belangrijk diagnostische hulpmiddel. Standaard vragen gaan over lokalisatie, ernst en uitstralingsgebied van de pijn, duur van de klachten, wijze van ontstaan en het beloop van de klachten. Factoren die uitgevraagd dienen te worden zijn de invloed van rust en beweging, aanwezigheid van nachtelijke pijnen met een verbetering bij bewegen en begeleidende symptomen als stijfheid, tintelingen en gevoelsstoornissen. Verder is het van belang te vragen naar de gevolgen voor het dagelijkse leven als beperkingen en ziekteverzuim en eerdere periodes van rugpijn en hoe zijn deze verlopen en behandeld.

Bij vrijwel alle patiënten ontstaan de klachten voor het 45<sup>e</sup> levensjaar, daarna is het ongebruikelijk dat een axiale SpA ontstaat (1).

Een groot deel van patiënten met axiale SpA heeft een uitgesproken inflammatoir beloop van de rugklachten. Er zijn diverse sets van vragen ontwikkeld maar de ASAS inflammatoire rugpijn criteria lijken de meest gunstige sensitiviteit en specificiteit te hebben (2) en worden verderop besproken.

Het **lichamelijk onderzoek** geeft slechts beperkte informatie. Lokalisatie van de pijn in de bilstreek, verminderde beweeglijkheid van het axiale skelet, neiging tot flexiehouding met een toegenomen thoracale kyfose, een verstreken lendenlordose, verminderde thoraxexpansie, psoriasis, artritis, enthesitis, en uveïtis kunnen bijdragen tot de diagnose axiale SpA. Wel moet daarbij aangetekend worden dat de presentatie, lokalisatie en uitbreiding van de pijn atypisch kunnen zijn. Ook kan een verminderde beweeglijkheid vele andere oorzaken hebben. Bovendien tonen de gebruikte maten veel overlap met de normale populatie en zijn zij afhankelijk van leeftijd en geslacht.

De bij **aanvullend onderzoek** gemeten acute fase response is wanneer aanwezig vaak mild (3). Bij klinische verdenking op een axiale SpA heeft bepaling van het HLA-B27 antigeen een diagnostische meerwaarde (4).

De **radiologische veranderingen** op röntgenfoto kunnen soms lastig te interpreteren zijn (5). Een MRI van de sacro-iliacaal gewrichten kan bij een hoge verdenking aanvullende informatie geven.

### Diagnostisch traject

#### Anamnese (2;6)

- Inflammatoire rugpijn:
  - rugpijn ontstaan voor het 40<sup>e</sup> levensjaar
  - sluipend begin
  - verbetering met bewegen en oefenen
  - geen verbetering in rust
  - rugpijn in nacht met verbetering bij opstaan en bewegen  
(indien 4 van de bovengenoemde 5 kenmerken aanwezig zijn bij patiënten met chronische rugpijn, kan gesproken worden van inflammatoire rugpijn)
- alternerende bilpijn
- goede reactie rugpijn op NSAID's
- ochtendstijfheid
- moeheid
- inflammatoire thorax- of sternumpijn
- perifere (oligo)artritis
- dactylitis

- enthesitis en in het bijzonder pijn bij aanhechting van Achillespees en de fascia plantaris (hielpijn)
- inflammatoire darmziekte (IBD)
- uveïtis anterior
- psoriasis
- hartritmestoornissen
- positieve anamnese voor axiale SpA, psoriasis, uveïtis, reactieve artritis of IBD bij 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> graads familieleden

#### **Lichamelijk onderzoek ( 6-8)**

- Algemeen intern en oriënterend neurologisch onderzoek:
  - gewicht en lengte
  - polsfrequentie en bloeddruk
  - hartgeruis
  - psoriasis van huid en nagels
  - roodheid van ogen en onregelmatige pupil
- Onderzoek van het bewegingsapparaat:
  - beweeglijkheid lumbale wervelkolom: (gemodificeerde) Schober index, lateroflexie
  - beweeglijkheid cervicale wervelkolom: rotaties L/R, extensie, occiput-muur afstand en /of tragus-muur afstand
  - maximale ademexcursie van thorax
  - beweeglijkheid schouders en heupen
  - perifere artritis
  - enthesitis

#### **Laboratorium onderzoek:**

- BSE en/of CRP
- HLA-B27: op indicatie, dat wil zeggen bij sterke klinische verdenking en afwezigheid van radiologische tekenen van sacroïliitis.
- Bloedbeeld en in serum: kreatinine, alkalische fosfatase, ALAT/ASAT op indicatie
- Urinesediment en eiwit in urine op indicatie

#### **Radiologisch onderzoek (zie ook HV):**

- X-Bekken, eventueel X-SI-gewrichten
- bij bewegingsbeperkingen van de wervelkolom en bij sterke klinische verdenking op spondylitis: X-thoracolumbale en X-cervicale wervelkolom om eventuele andere afwijkingen die passen bij AS (syndesmofyten) op te sporen
- Bij sterke verdenking en bij negatieve röntgen: MRI SI-gewrichten
- Bij een contra indicatie voor MRI valt een CT-scan van de SI-gewrichten te overwegen

**Aanvullend onderzoek:** op indicatie ECG en echografie van het hart bij hartritmestoornis en klepvitium.

Een door de ASAS ondersteund **diagnostisch algoritme** kan helpen kiezen welk aanvullend onderzoek te doen (zie figuur) (9).

Gebruik van het algoritme zal toegelicht worden met de resultaten van het Leiden SPACE cohort bestaande uit patiënten met recent ontstane, chronische rugpijn die verwezen zijn naar een reumatoloog (10). In het SPACE cohort wordt in onderzoeksverband minstens eenmaal al het voor axiale SpA relevant geachte aanvullend onderzoek gedaan inclusief HLA-B27 bepaling en MRI SI gewrichten.

Na het doorlopen van de stappen van het algoritme geeft het algoritme een inschatting of bij een patiënt al dan niet sprake is van axiale SpA. In elk advieshokje staat tussen haakjes het voor dat hokje relevante percentage van patiënten dat in het SPACE cohort aan de ASAS criteria voor axiale SpA voldeed.

In dit algoritme wordt bij patiënten met chronische rugpijn > 3 maanden die is ontstaan voor het 45e levensjaar allereerst gekeken of op een röntgenfoto van het bekken sacroiliitis te zien is. Laat de bekkenfoto overtuigend sacroiliitis zien dan stelt het algoritme dat de patiënt AS heeft. In het SPACE onderzoek voldeed 98% van deze patiënten aan de ASAS criteria voor axiale SpA. Is de bekkenfoto niet afwijkend dan wordt op grond van het aantal SpA kenmerken dat een patiënt heeft aanvullend onderzoek ingezet.

**Bij < 4 SpA kenmerken** wordt aangeraden eerst HLA-B27 te bepalen.

Bij patiënten  $\leq 1$  **SpA kenmerk** die **HLA-B27 negatief** zijn, adviseert het algoritme een andere diagnose te overwegen. In het SPACE onderzoek is in deze groep alsnog een MRI SI gewrichten gemaakt maar daarna voldeed slechts 2,3% van de patiënten aan de ASAS criteria. Met een dergelijke lage opbrengst is het maken van een MRI SI gewricht niet aan te raden voor deze groep. Bij patiënten met voorafgaand geen of 1 SpA kenmerk die HLA-B27 positief zijn, geeft het maken van een MRI SI uitsluitsel of deze patiënten axiale SpA hebben en aan de axiale SpA criteria voldoen.

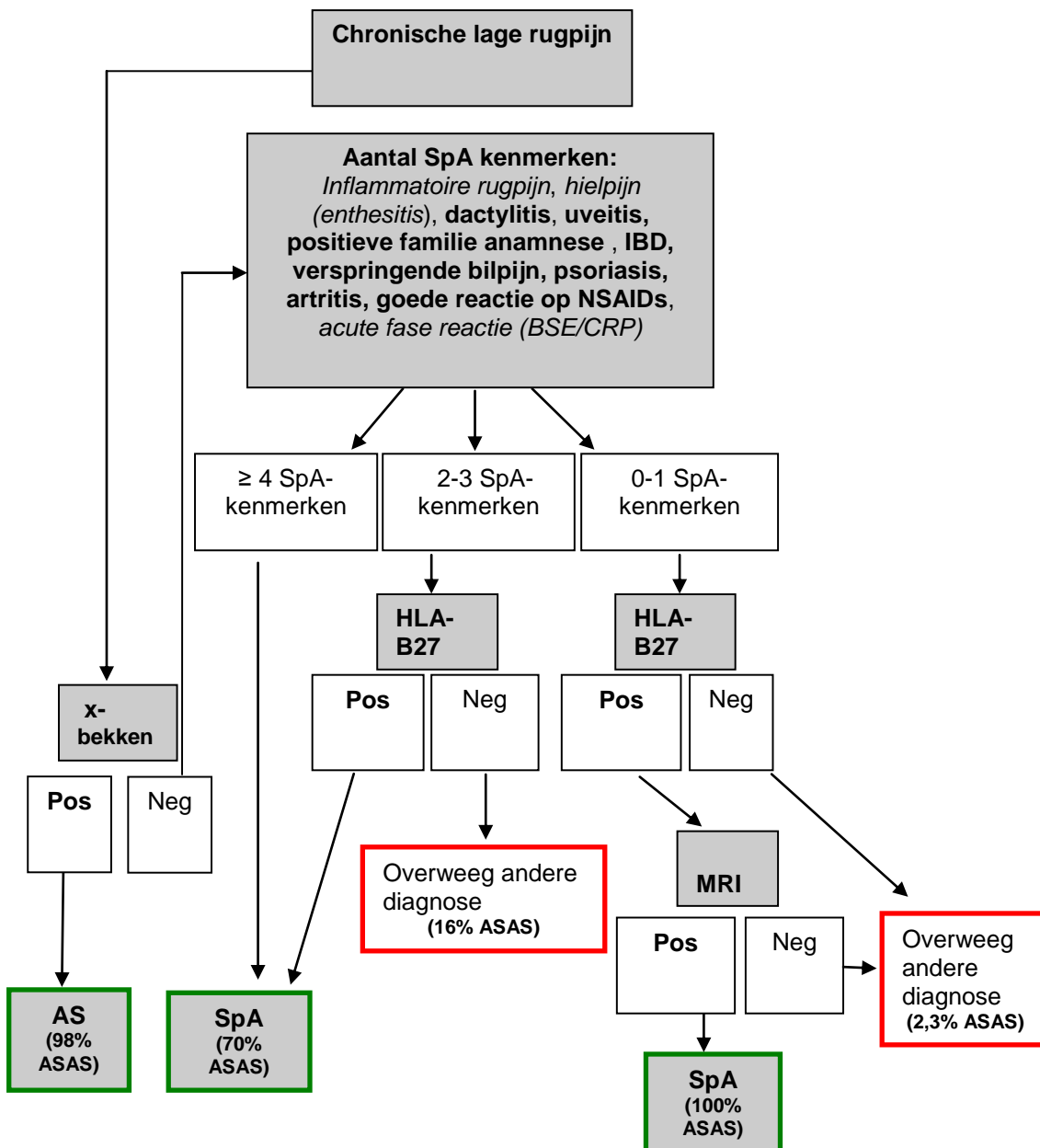
Bij patiënten met **2 tot 3 SpA kenmerken** die **HLA-B27 positief** zijn stelt het algoritme dat zij allen SpA hebben en al deze patiënten voldoen ook aan de ASAS criteria.

Bij patiënten met **2 tot 3 SpA kenmerken** die **HLA-B27 negatief** zijn adviseert het algoritme een andere diagnose te overwegen. Echter in het SPACE onderzoek bleek 16% aan de ASAS criteria te voldoen nadat bij alle patiënten een MRI SI was gemaakt. Het advies zou dan kunnen zijn om in deze groep een MRI SI te overwegen als er een sterke klinische verdenking is of als een patiënt kenmerken heeft die sterk geassocieerd zijn met axiale SpA. In het figuur zijn dit de dik gedrukte SpA kenmerken.

**Bij  $\geq 4$  SpA kenmerken** stelt het algoritme dat allen SpA hebben. In het SPACE onderzoek bleek 70% van de patiënten aan de ASAS criteria te voldoen als een MRI werd gemaakt en/of HLA-B27 werd bepaald. Het advies voor de praktijk zou zijn om bij patiënten in deze groep met bepaling van het HLA-B27 of het maken van een MRI te kijken of zij geclassificeerd kunnen worden volgens de ASAS criteria voor axiale SpA.

Bij het gebruik van het algoritme moet in het achterhoofd worden gehouden dat het gevalideerd is in twee cohorten waarin de prevalentie van axiale SpA volgens ASAS criteria respectievelijk 38 en 50% was (10,11). Dit wordt geacht een goede afspiegeling te zijn van de prevalentie in de tweedelijns reumatologie praktijk maar niet die van de eerste lijn (huisartsenpraktijk!) waar de prevalentie van axiale SpA veel lager is (12).

**Figuur:** Het ASAS gemodificeerd Berlijn algoritme voor axiale spondyloarthritis toegepast op patiënten met kort bestaande chronische rugpijn uit het SPACE onderzoek in Leiden



## Literatuur

1. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with AS. E. Feldtkeller, M.A. Kahn, D. van der Heijde et al., *Rheumatol. Int.* Vol 23, page 61-66, 2003
2. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784-788.
3. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999 Apr;26(4):980-4.
4. Kuzio S, Hanguhard A, Morelle M et al. Rapid screening for HLA-B27 by a TaqMan-PCR assay using sequence-specific primers and a minor groove binder probe, a novel type of TaqMan trade mark probe. *J Immunol Methods.* 2004 Apr;287(1-2):179-86.
5. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis.* 2003 Jun;62(6):519-25.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
7. Moll JM, Wright V. Normal range of spinal mobility. An objective clinical study. *Ann Rheum Dis.* 1971 Jul;30(4):381-6.
8. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis.* 1972 Jan;31(1):1-8.
9. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct;72(10):1646-53.
10. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Aug;52(8):1492-9
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83.
12. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1264-8.

## IV.2 Beeldvormende diagnostiek

### IV.2.1 Beeldvormende diagnostiek sacroiliacale gewrichten:

Voor de classificatie AS moet volgens de Modified New York criteria tenminste een dubbelzijdige graad 2 radiologische sacroiliitis of eenzijdige graad 3 sacroiliitis aanwezig zijn (1). De anteroposterior (AP) X-bekken is voldoende voor het opsporen van radiologische sacroiliitis (2, 3). Radiologische sacroiliitis ontstaat vaak pas vele jaren na aanvang van de klachten (4). Andere onderzoekstechnieken zoals MRI en CT van de SI gewrichten kunnen worden toegepast om een sacroiliitis eerder aan te tonen (5, 6).

### MRI

MRI kan structurele sacroiliitis afwijkingen, maar ook het ontstekingsproces aantonen (7-13). De validatie van MRI voor het aantonen van sacroiliitis is beschreven in een aantal studies (8,14, 15). De structurele afwijkingen en ontsteking kunnen voorafgaand aan de afwijkingen bij conventioneel röntgenonderzoek aanwezig zijn en ook uitgebreider zijn dan bij dit onderzoek wordt waargenomen (16,17). Aanbevolen MRI onderzoek van de SI-gewrichten voor het aantonen van eventuele sacroiliitis (tabel 1) betreft de volgende sequenties in een semicoronale opname (evenwijdig aan de lange as van het sacrum): T1-gewogen SE en een STIR (6, 8, 18,19). Bij dubieuze bevindingen kan een T1-vetsuppressie sequentie na toediening van gadoliniumcontrast worden toegepast. Althoff (20) meldt dat STIR afbeelding 90% compatibel is met gadolinium opname, hetgeen overeenkomt met bevindingen van andere onderzoekers (12, 21, 22). In tabel 2 staan de signaalkarakteristieken van diverse weefselstructuren bij MRI van de

SI-gewrichten en wervelkolom vermeld. Door ASAS zijn criteria vastgesteld voor definitieve diagnose sacroiliitis bij MRI (18,19) bij SpA (tabel 3). Bij de ASAS classificatie criteria voor axiale SpA telt alleen de aanwezigheid van beenmergoedeem zoals hierboven vermeld. Specifieke valkuilen wat betreft de MRI bevindingen bij sacroiliitis worden vermeld in tabel 5.

**Tabel 1**

<b>Aanbevolen protocol voor MRI onderzoek van de SI gewrichten bij axiale SpA</b>	
Semicoronale (evenwijdig aan de lange as van het sacrum) opnames	
2 sequenties:	T1 gewogen SE sequentie STIR

**Tabel 2: signaalintensiteit karakteristieken diverse weefselstructuren bij MRI SI-gewrichten en wervelkolom (17)**

	Liquor (water)	Discus intervertebralis (water)	(Subcutaan) vetweefsel	Actieve inflammatoire lesie
T1	laag	laag	hoog	laag
STIR vetsuppressie	hoog	hoog (laag bij degeneratieve discus)	laag	hoog
T1 vetsuppressie na gadolinium	laag	laag	laag	hoog
T1 zonder vetsuppressie na gadolinium	laag	laag	hoog	hoog

**Tabel 3 :Type MRI afwijkingen van het SI gewricht bij SpA**

Actieve inflammatoire laesie (STIR/T1 vetsuppressie na gadolinium)	Structurele laesie (T1)
subchondraal beenmergoedeem capsulitis synovitis enthesitis	sclerose erosies vetdepositie benige overbrugging/ ankylose



**Tabel 4. ASAS criteria voor definitieve diagnose sacroiliitis bij MRI bij SpA (16)**

<p>A: type bevindingen vereist voor definitie sacroiliitis bij MRI</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- actieve inflammatoire lesies van de SI gewrichten zijn nodig voor de definitie van “sacroiliitis bij MRI” als een van de twee beeldvormende criteria bij de ASAS classificatie criteria voor axiale SpA</li><li>- Beenmergoedeem (STIR) of osteitis (T1 post gadolinium), zeer suggestief voor SpA moet duidelijk aanwezig zijn en gelokaliseerd in de karakteristieke anatomische gebieden (subchondraal of periarticulaire beenmerg)</li><li>- Aanwezigheid van alleen synovitis, enthesitis of capsulitis zonder begeleidend beenmergoedeem/osteitis is niet voldoende voor de definitie sacroiliitis bij MRI</li><li>- Structurele laesies zoals vetdepositie, sclerose, erosie of benige ankylose wijzen op doorgemaakte ontsteking, maar op dit ogenblik zonder begeleidend beenmergoedeem/osteitis onvoldoende voor definitieve sacroiliitis bij MRI zoals benodigd voor de ASAS classificatiecriteria voor axiale SpA.</li><li>-</li></ul>
<p>B: hoeveelheid benodigd signaal bij MRI</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- bij aanwezigheid 1 laesie per MRI snede passend bij actieve ontsteking moet de laesie op 2 opeenvolgende sneden zichtbaar zijn.</li><li>- bij aanwezigheid meer dan 1 laesie op 1 snede is 1 snede voldoende</li></ul>

**Tabel 5. Valkuilen wat betreft de MRI bevindingen bij sacroiliitis oa :**

<ul style="list-style-type: none"><li>- bacteriële sacroiliitis : afwijkingen houden zich vaak niet aan de anatomische begrenzing van weefselstructuren (uitbreiding in aangrenzende weke delen)</li><li>- insufficientiefractuur: uitbreiding beenmergoedeem tot mediaal van het foramen sacrale</li><li>- maligniteit</li><li>- technische artefacten veroorzaakt door bv spoel, plaatselijke bloedvatjes.</li></ul>
--

### **CT-scan en MRI**

Met CT kunnen structurele afwijkingen worden aangetoond zoals erosies, sclerose en ankylose. Voor het aantonen van sacroiliitis is CT superieur aan conventioneel rontgenonderzoek (12, 23-27). Sclerose en ankylose worden soms overgediagnosticeerd met CT (28).

Meerdere studies hebben CT en MRI voor het aantonen van sacroiliitis vergeleken (12,26, 30,31). Het vermogen voor het aantonen van erosies is vergelijkbaar, maar de detectie van sclerose is beter bij CT. Actieve sacroiliitis is uiteraard alleen zichtbaar met MRI. Voor het aantonen van vroege erosies en ankylose kan CT superieur zijn aan MRI (7, 25, 30,31). Daar MRI onderzoek geen röntgenbelasting geeft en door de combinatie van het aantonen van de structurele afwijkingen en het ontstekingsproces vaker sacroiliitis aantoonde dan CT verdient MRI de voorkeur als aanvullend onderzoek bij ontbreken van sacroiliitis graad 2 of meer bij het conventionele rontgenonderzoek

### **Overige technieken**

Botscentigrafie wordt afgeraden gezien de lage specificiteit.

De PET-CT-scan lijkt een hoge sensitiviteit te hebben voor ontsteking, maar er zijn op dit moment nog onvoldoende gegevens beschikbaar om deze diagnostiek toe te passen in de dagelijkse praktijk.

Echografie met name met gebruik van "microbubble contrast" voor het aantonen van sacroiliitis wordt onderzocht, maar is vooralsnog niet geschikt voor de dagelijkse praktijk.(32-36)

## Conclusie

Voor aantonen van sacroiliitis voor het stellen van de diagnose axiale SpA wordt allereerst een conventioneel röntgenonderzoek van het bekken (anteroposterior) geadviseerd en bij onvoldoende aanwijzingen voor sacroiliitis een MRI onderzoek van de SI-gewrichten.(semicoronale opname met T1 gewogen SE en STIR sequentie) Bij verdere behoefte aan diagnostiek bij negatief MRI onderzoek kan eventueel nog een CT van de SI-gewrichten worden verricht voor het aantonen van vroege structurele afwijkingen (erosies), hoewel erosies ook te zien zijn op de MRI.

## Literatuur

- 1) Van der Linden S ea. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and Rheumatism* 1984;27:361-368
- 2) Robbins SE ea .Is the acquisition of a separate view of the sacroiliac joints in the prone position justified in patients with back pain? *Clinical Radiology* 1996:637-638
- 3) Battistone M ea. Radiographic diagnosis of sacroiliitis – are sacroiliac views really better? *Journal of Rheumatology* 1998;25:2395-2401
- 4) Feldtkeller E ea. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs HLA B27 positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International* 2003;23:61-66
- 5) Braun J ea . Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002;16:573-604
- 6) Maksymowich W ea. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* . 2006;20;507-519
- 7) Murphey MD ea. Sacroiliitis: MR imaging findings. *Radiology* 1991;180;239-244
- 8) Braun J ea. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37:1039-1045
- 9) Dochert P ea. Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *J of Rheumatology* 1992;19:393-401
- 10) Hanly JG ea. Early recognition of sacroiliitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. *J of Rheumatology* 1994;21:2088-2095
- 11) Oostveen JCM ea .Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. *Journal of Rheumatology* 1999;26:1953-1958
- 12) Puhakka KB ea. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiologica* 2003;44:218-229
- 13) Heuft-Dorenbosch L ea. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006;65:804-808
- 14) Marzo-Ortega H ea. Fat suppressed MRI in spinal disease in early spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis* 1999;58: supplement 116
- 15) Bollow M ea. Quantitative analyses of sacroiliac joint biopsies in spondylarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis – cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59:135-140
- 16) Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P et al. Severity of baseline MRI-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-18
- 17) Weber U , Lambert RGW, Pedersen SJ et al. Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of MRI in early spondylarthrititis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1763-71
- 18) Rudwaleit M et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7
- 19) Sieper J, ea The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68; ii1-ii44 (supplement)
- 20) Althoff CE, Feist E, Burova E et al. MRI of active sacroiliitis : do we really need gadolinium ? *Eur J Radiol* 2009;71:232-6

- 21) Bredella MA ea. MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing . AJR 2006;18:1420-1426
- 22) Madsen KB, Egund N , Jurik AG. Prognostic significance of MRI changes of the sacroiliac joints in spondylarthritis- A follow-up study. J Rheumatol 2010;37:393-400
- 23) Lawson TL ea. The sacroiliac joints: anatomic, plain roentgenographic, and computer analysis. Journal of Computer Assisted Tomography 1982;6:307-314
- 24) Ryan LM ea. The radiographic diagnosis of sacroiliitis: a comparison of different views with computed tomograms of the sacroiliac joints. Arthritis and Rheumatism 1983;26:760-763
- 25) Fam AG ea. Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatism. 1985;28:930-937
- 26) Yu ea. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. Skeletal Radiology 1998;27:311-332
- 27) Deveauchelle-Pensec V, D'Agostina MA, Marion J et al. Computed Tomography facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis. Arthritis Rheum 2012;64:1412-19
- 28) Vogler JB ea. The normal sacroiliac joint: a CT study of asymptomatic patients. Radiology 1984;151:433-437
- 29) Lawson TL ea. The sacroiliac joints: anatomic, plain roentgenographic, and computer analysis. Journal of Computer Assisted Tomography 1982;6:307-314
- 30) Battaforano DF ea. Comparing bone scan, computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1993;23:161-176
- 31) Blum U ea Magnetic Resonance Imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis– a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy and contrast enhanced MRI. Journal of Rheumatology 1996;23:2107-2115
- 32) Arslan H, Sakayra ME, Adak B et al. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis . Am J Roentgenol 1999;173:677-80
- 33) Unlu E, Pamuk ON, Cakir N . Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis : can this method reveal response tot antitumor necrosis factor therapy? J Rheumatol 2007;34:110-6
- 34) Klauser AS, Halpern EJ, Frauscher F et al. Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. Arthritis Rheum 2005;53:440-4
- 35) Klauser AS, Demharter J, de Marchi A et al. Contrast enhanced gray-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from the LACUS study group. Eur Radiol 2005;15:2404-10
- 36) Klauser AS, De Zordo T, Bellmann-Weiler R et al. Feasibility of second-generation ultrasound contrast media in the detection of active sacroiliitis. Arthritis Rheum 2009;61:909-16

## IV.2.2 Beeldvormende diagnostiek wervelkolom

Beeldvormende diagnostiek van de wervelkolom bij axiale SpA wordt voornamelijk gebruikt voor het aantonen van betrokkenheid van de wervelkolom bij de ziekte en niet voor het stellen van de diagnose, hoewel axiale SpA zich soms wel alleen in de wervelkolom kan manifesteren. Conventioneel röntgenonderzoek van de cervicale, thoracale en lumbale wervelkolom geeft informatie over de door de ziekte aangerichte schade zoals Romanus laesies, spondylodiscitis, syndesmofyten, squaring, ankylose, bamboo spine en afwijkingen van de facetgewrichten. Deze afwijkingen worden minder goed in beeld gebracht op de röntgenfoto van de thoracale wervelkolom door overprojectie van longweefsel, maar hierop zijn wel eventuele osteoporotische wervelfracturen zichtbaar. De schade op de röntgenfoto ontstaat vaak pas enkele tot vele jaren na aanvang van de ziekte. Het is wel een aanduiding voor een ernstiger verlopende ziekte (1). Verdenking op betrokkenheid van de wervelkolom bij het ziekteproces is een indicatie voor röntgendiagnostiek.

### MRI

MRI onderzoek geeft naast informatie over structurele afwijkingen ook informatie over de mate van actieve ontsteking en beeldt ook de thoracale wervelkolom goed af, waar vaak

afwijkingen worden gevonden (2-7). Syndesmofyten zijn met röntgen of CT beter zichtbaar dan met MRI.

Structurele afwijkingen worden beoordeeld op de T1-gewogen opnames. Het ontstekingsproces kan zowel met vetsuppressie technieken als met T1 gewogen opnamen na gadolinium worden aangetoond (8). Daar gadolinium opnames contrasttoediening vergen, langer duren en duurder zijn en beide methodes vrijwel even sensitief zijn (8) is voor de dagelijkse praktijk vetsuppressie techniek zonder gadoliniumtoediening geschikt voor het aantonen van het ontstekingsproces (Tabel 1).

Het komt ook voor dat patiënten met een klinisch duidelijk actieve ziekte geen ontstekingsactiviteit hebben bij MRI. Voor een overzicht van de signaalintensiteit karakteristieken van diverse weefselstructuren bij afbeelding SI-gewichten en wervelkolom wordt verwezen naar Tabel 2 van IV.3.1. Het type MRI afwijkingen van de wervelkolom bij SpA wordt beschreven in Tabel 3 (9, 6,7).

Gebaseerd op expert consensus en literatuuronderzoek heeft ASAS MRI afwijkingen voor spinale SpA gedefinieerd, mn voor jongere patiënten (<50 jr) (tabel 3). Het betreft de aanwezigheid van spondylitis anterior of posterior laesies in 3 of meer vertebrale hoeken. De aanwezigheid van vetdepositie in meerdere vertebrale hoeken op jongere leeftijd is zeer verdacht voor spinale SpA, maar vooralsnog niet als zodanig gedefinieerd.

Drie onderzoeken laten een associatie zien tussen beenmergoedeem in de wervelkolom bij aanvang en het ontstaan van nieuwe botformatie bij röntgen onderzoek van de wervelkolom na 2 jaar (10-12). Chiowchanwisawakit ea (13) vonden dat focale vetlaesies in de vertebrale hoeken de ontwikkeling van syndesmofyten ter plaatse voorspellen, mn bij vertebrale hoek laesies met ook nog ontstekingsactiviteit naast vetdepositie. Er zijn ook aanwijzingen dat ontwikkeling van nieuw spinaal bot is geassocieerd met vetdepositie zonder ontsteking (14). Echter de meerderheid van de geobserveerde nieuwe syndesmofyten in deze studies ontstonden bij vertebrale hoeken zonder eerder aangetoonde MRI afwijkingen ter plaatse, wellicht door gemiste ontstekingsactiviteit in het interval tussen de MRI bij aanvang en follow-up onderzoek.

Valkuilen wat betreft de MRI bevindingen van de wervelkolom in kader van SpA zijn beschreven in Tabel 4 (9, 15).

**Tabel 1. Aanbevolen protocol voor MRI onderzoek van de wervelkolom bij axiale SpA**

Sagittale opnames met afbeelding volledige wervel en daarmee ook afbeelding facet- / costovertebrale gewrichten, posteriore elementen zoals pedikel, processus spinosus	
4 sequenties:	Cervicothoracaal T1 en STIR (of andere vetsuppressietechniek)
	Thoracolumbaal T1 en STIR ( of andere vetsuppressietechniek)

**Tabel 2. Type MRI afwijkingen van de wervelkolom bij SpA**

Actieve inflammatoire lesie (STIR/T1 vetsuppressie na gadolinium)	Structurele laesie (T1)
- Anterior/posterior spondylitis	- Vetdepositie
- Spondylodiscitis	- Erosies
- Artritis costovertebrale gewrichten	- Syndesmofyten
- Artritis facetgewrichten	- Ankylose
- Enthesitis spinale ligamenten	

**Tabel 3. ASAS-Definitie van “positive” spinale MRI voor axiale SpA (9)**

<ul style="list-style-type: none"><li>- Spondylitis anterior of posterior: beenmergoedeem, <math>\geq 3</math> vertebrale hoek laesies</li><li>- Vetdeposities meerdere vertebrale hoeken suggestief voor SpA, maar niet definitief als positief benoemd</li></ul> <p>**Beiden met name op jongere leeftijd (&lt;50 jr)</p>
---

**Tabel 4. Valkuilen wat betreft de MRI bevindingen van de wervelkolom**

<ul style="list-style-type: none"><li>- bacteriele spondylodiscitis: afwijkingen houden zich vaak niet aan de anatomische begrenzing van weefselstructuren (uitbreiding in aangrenzende weke delen)</li><li>- degeneratieve afwijking wervelkolom (Modic Lesions)</li><li>- discussherniatie bij M.Scheuermann</li><li>- DISH</li><li>- haemangioma</li><li>- metastasen</li><li>- technische artefacten veroorzaakt door bv spoel , plaatselijke bloedvatjes.</li></ul>
--

### Conclusie

Röntgenonderzoek van de wervelkolom is geïndiceerd om betrokkenheid van de wervelkolom bij SpA aan te tonen en geeft een indruk van de ernst van de ziekte. MRI brengt de uitgebreidheid van het ontstekingsproces in beeld en ook structurele afwijkingen, maar syndesmofyten zijn beter met rontgen of CT te zien.

### Literatuur

- 1) Wanders A, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. What is the most appropriate radiological scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods bases on the outcome measures in rheumatology clinical trial filters. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-2633
- 2) Braun J, Baraliakos X, Golder W ea. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x-rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1046-1055
- 3) Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG ea. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systemic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730-734
- 4) Maksymowich W ea. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* . 2006;20:507-519
- 5) Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:346-352
- 6) Lambert RGW, Pedersen SJ, Maksymowich WP et al. Active inflammatory lesions detected by MRI in the spine of patients with spondylarthritis. Definitions, assessment system, and reference imaging set. *J Rheumatol* 2009;36 Suppl 84:3-17
- 7) Ostergaard M, Maksymowich WP, Pedersen SJ et al. Structural lesions detected by MRI in the spine of patients with spondylarthritis. Definitions, assessment system, and reference image set. *J Rheumatol* 2009;36 suppl 84:18-34.
- 8) Hermann K-G A, Landewe RBM, Braun J, van der Heijde DMFM. Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: is paramagnetic contrast medium necessary? *J Rheumatol* 2005;32:2056-2060
- 9) Hermann K-G A, Baraliakos X, van der Heijde (DMFM) et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondylarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8): 1278-88
- 10) Baraliakos X, Listing J, Rudlaweit M et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008;10: R 104

- 11) Maksymowych WP et al. Inflammatory lesions of the spine on MRI predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60:93-102
- 12) Van der Heijde D et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:369-73
- 13) Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B et al. Focal fat lesions at vertebral corners on MRI predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2215-25
- 14) Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B et al. Multivariate analysis indicates that fat lesions dominate over inflammatory lesions in predicting new bone formation in the spine of patients with ankylosing spondylitis (abstract 778) *Arthritis Rheum* 2011;63 (suppl 10) S305
- 15) Sieper J, Rudwaleit M, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68

## V. Screening parameters bij follow-up door de reumatoloog

### V.1 Algemeen

Axiale SpA en AS in het bijzonder gaat gepaard met ziekteactiviteit, ziekteprogressie en ziekteschade (1-3). De ziekteactiviteit kan zich beperken tot het axiale skelet, maar ook uitbreiden naar de perifere gewrichten en entheses en zich manifesteren in extra-articulaire verschijnselen zoals uveïtis, psoriasis en colitis.

Schade in de rug uit zich in een progressieve verstijving van de wervelkolom, een vaak voorovergebogen houding en destructieve veranderingen in gewrichten en in het bijzonder in heupen en schouders. De uitkomst voor de individuele patiënt is momenteel nog moeilijk te voorspellen. Zo kan de activiteit in de rug variëren van een milde sacroiliïtis met wisselende activiteit tot een snel progressieve ankylosering van de SI-gewrichten en wervelkolom. Hier uit volgt dat behandeling van axiale SpA maatwerk is, waarbij door controle van ontstekingen en het voorkomen van schade, het functioneren van patiënt en de kwaliteit van leven zo veel mogelijk behouden wordt.

### Specifiek

- Anamnese: evaluatie klachten idem als bij eerste consult, medicatie.
- Lichamelijk onderzoek: extra-articulaire manifestaties en op indicatie intern onderzoek (inclusief lengte, gewicht, bloeddruk, polsfrequentie).
- Reumatologisch onderzoek: occiput-muur afstand en/of tragus-muur afstand, cervicale rotatie, maximale ademexcursie, lateroflexie lumbale wervelkolom, gemodificeerde Schober index, aantal ontstoken gewrichten en pijnlijke entheses.
- Laboratoriumonderzoek: BSE en/of CRP en op indicatie bloedbeeld, leverenzymen, serum creatinine en op indicatie urinesediment en eiwit.
- Voor de meting van de ziekteactiviteit wordt geadviseerd de BASDAI (4) of de ASDAS (9) en voor meting van de functie de BASFI (5) te gebruiken. Aan het einde van dit hoofdstuk staan de vragenlijsten van de BASDAI en de BASFI en de berekening en interpretatie van de BASDAI en ASDAS.
- Radiologie: Röntgenfoto's van cervicale en lumbale wervelkolom en bekken en bij langdurige klachten ook röntgenfoto's van de aangedane perifere gewrichten. Een röntgenfoto van de thoracale wervelkolom is minder geschikt voor het beoordelen van syndesmofyten maar is nuttig bij verdenking op (osteoporotische) wervelinzakkingen.
- ECG: op indicatie.
- DEXA-scan (6,7) lumbale wervelkolom en femur bij langer bestaande AS zonder substantiële syndesmofytvorming, of DEXA-scan femur bij uitgebreide syndesmofyten. In dit kader is ook vitamine-D bepaling van belang.

### Advies met betrekking tot poliklinische controles

De poliklinische controle is afhankelijk van de patiënt, de ziekteactiviteit en de ziekteprogressie waarbij de controlefrequentie zo kan variëren van 1 tot 4 maal per jaar. Een patiënt dient altijd door de reumatoloog gecontroleerd te worden bij het gebruik van DMARD's en biologicals.

De behandeling van axiale SpA maatwerk maar om toch een idee te geven hoe vaak onderzoeken gedaan worden is aan leden van de werkgroep gevraagd hoe vaak zij –in de dagelijkse praktijk- minimaal bepaalde onderzoeken doen bij een patiënt met axiale SpA met een *aanhoudend lage ziekteactiviteit met weinig klachten*. Een ASDAS of BASDAI werd bij elk consult herhaald of minimaal eenmaal per jaar verricht. Indien de patiënt biologicals krijgt toegediend worden controles aangepast (zie H VI.2.3).

Bij elk bezoek werd genoteerd of er sprake was (geweest) van artritis of extra-articulaire verschijnselen in de periode sinds het laatste consult. De BASFI werd minimaal eenmaal per twee jaar gedaan. Bloeddruk en CRP of BSE werd minimaal eenmaal per jaar gedaan. Lichamelijk onderzoek van de wervelkolom werd minimaal om het jaar gedaan en genoteerd. Röntgenfoto's van bekken en rug werden op basis van het klinisch beloop herhaald of gemiddeld eenmaal per zes jaar (maar niet vaker dan eenmaal per twee jaar) .

## Literatuur

1. Lehtinen K.. 76 Patients with AS seen after 30 years of disease. *Scand. J. Rheumatol.* 1983, 12: 5-11.
2. Calin A, Elsworth J, Rigg S et al. AS: an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J. Rheumatol.* 1988, 15: 1234-1238.
3. Currey S. The natural disease course of AS. *Arthritis Rheum.* 1983, 26: 186-190.
4. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al. A new approach to defining disease status in AS: the BASDAI. *J. Rheumatol.* 1994, 21: 2286-2291.
5. Calin A, Garrett S, Whitlock H et al. A new approach to defining functional ability in AS: the BASFI. *J. Rheumatol.* 1994, 21: 2281-2285.
6. Bessant R, Harris C, Keat A., Audit of the diagnosis, assessment and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2003;30:779-782.
7. Lange U, Kluge A, Strunk J., et al., Ankylosing spondylitis and bone mineral density. What is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int.* 2005;26:115-120
8. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):896-904.
9. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al; Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec; 68(12): 1811-1818.



**BASFI (numerical rating scale)**

Kruis een blokje aan om aan te geven in welke  10 in staat was de onderstaande activiteiten uit te voeren **gedurende de laatste week** b.v.

1. Uw kousen of panty's aantrekken zonder hulp of hulpmiddelen (b.v. kousentrekker)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

2. Vanuit de heup naar voren buigen om zonder hulp een pen van de grond te rapen.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

3. Aan een hoge plank kunnen zonder hulp of hulpmiddelen (b.v. helpende hand).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

4. Rechtkomen uit een eetkamerstoel zonder armleuning, zonder uw handen of andere hulp te gebruiken.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

5. Zonder hulp van de grond komen als u op uw rug ligt.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

6. Gedurende 10 minuten zonder steun blijven staan zonder ongemakken.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

7. Een trap van 12-15 treden opgaan zonder een leuning of wandelstok of dergelijke te gebruiken. Eén voet op elke trede.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

8. Over uw schouder kijken zonder uw lichaam te draaien.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

9. Fysiek zware activiteiten uitvoeren (b.v. fysiotherapie oefeningen, tuinieren of sport).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

10. Een volledige dagtaak thuis of op het werk uitvoeren.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

gemakkelijk

onmogelijk

## V.2 Berekening ziekteactiviteitsparameters (BASDAI, ASDAS)

### Berekening van de Bath Ankylosing Spondylitis Disease Index (BASDAI)

Voor het uitrekenen van de BASDAI berekent men het gemiddelde van de scores op de vragen, waarbij het gemiddelde van de scores op vraag 5 en 6 als één score meetelt:

$BASDAI = (\text{score vraag één} + \text{score vraag twee} + \text{score vraag drie} + \text{score vraag vier} + (\text{score vraag vijf} + \text{score vraag zes}/2))/5$ . De uitkomst van de BASDAI is tussen 0 en 10.

In de literatuur wordt een waarde van de  $BASDAI \geq 4$  vaak genomen als een teken van actieve ziekte waarbij een 50% daling van de BASDAI of een absolute verbetering van 2 punten van de BASDAI wordt gezien als een goede reactie op therapie.

## DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI)

### BASDAI (numerical rating scale)

Kruis s.v.p. het blokje aan dat uw antwoord het best weergeeft, b.v.



Alle vragen hebben betrekking op de voorafgaande week.

1. Hoe moe was u?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

niet

heel erg

2. Hoeveel pijn in de nek, rug of heup had u als gevolg van de ziekte van Bechterew?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

geen

zeer veel

3. Hoeveel pijn en zwelling had u in andere gewrichten dan de nek, rug en heupen?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

geen

zeer veel

4. Hoeveel last had u van plaatsen op uw lichaam die gevoelig zijn bij aanraken of druk?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

geen

zeer veel

5. Hoeveel last had u van ochtendstijfheid vanaf het moment dat u opstond?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

geen

zeer veel

6. Hoe lang duurde de ochtendstijfheid vanaf het moment dat u opstond?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 uur

1 uur

2 of meer  
uren

## Berekening van de Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

Voor het berekenen van de ASDAS worden antwoorden van vragen aan de patiënt gecombineerd met het resultaat van de meting van het C-reef eiwit (CRP) of bezinking (BSE).

Parameters van de ASDAS:

- 1) Rugpijn (BASDAI vraag 2)
- 2) Globale ziekteactiviteit inschatting door patiënt (“patient global assessment”)
- 3) Pijn en zwelling perifere gewrichten (BASDAI vraag 3)
- 4) Duur ochtendstijfheid (BASDAI vraag 6)
- 5) C-reef eiwit (CRP) in mg/liter (of BSE).

Rugpijn, “global assessment” door patiënt, duur van ochtendstijfheid en mate van pijn en zwelling van perifere gewrichten worden gemeten op een Visual Analogue Scale (VAS) (0-10 cm) of een numerieke schaal (0-10). De score van “patient global assessment” gedurende de afgelopen week wordt apart van de BASDAI afgenomen.

### Formules:

ASDAS CRP

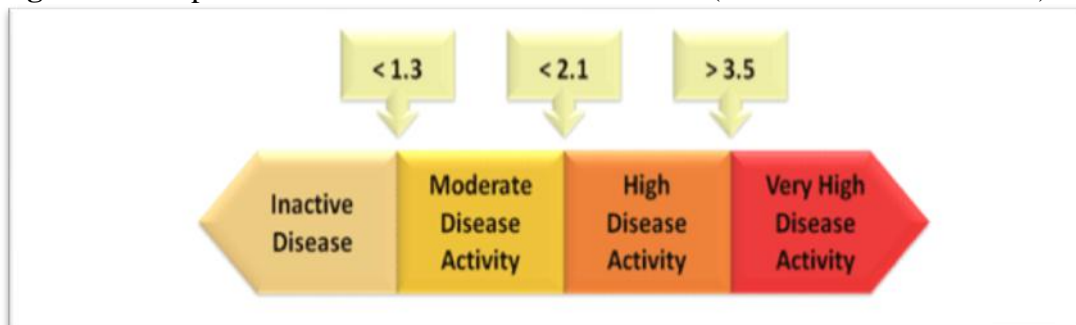
$= 0,12 \times \text{rugpijn} + 0,06 \times \text{duur ochtendstijfheid} + 0,11 \times \text{patient global assessment} + 0,07 \times \text{perifere pijn/zwelling} + 0,58 \times \ln(\text{CRP}+1)$

ASDAS BSE

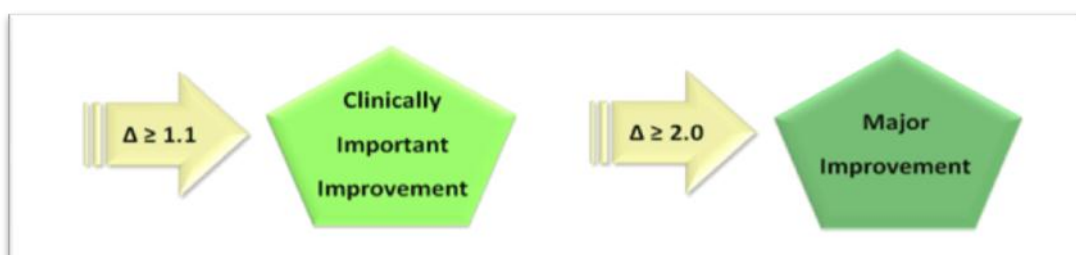
$= 0,08 \times \text{rugpijn} + 0,07 \times \text{duur ochtendstijfheid} + 0,11 \times \text{patient global assessment} + 0,09 \times \text{perifere pijn/zwelling} + 0,29 \times \sqrt{\text{BSE}}$

ASDAS  $\geq 2,1$  duidt op actieve ziekte. Op de internetpagina van de ASAS is een rekenmachine beschikbaar voor het uitrekenen van de ASDAS (1). In figuur 2 staan de afkapwaarden voor het meten van verbetering met de ASDAS.

**Figuur 1:** Afkapwaarden ASDAS van de ziekteactiviteit (zie link ASAS-website 1).



**Figuur 2:** Afkapwaarden voor meten van verbeteringen met ASDAS



## Literatuur

1. <http://www.asas-group.org/research> (onder: ASDAS calculator)
2. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
3. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811-8.
4. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53.
5. Machado P, Landewé R, van der Heijde D. Endorsement of the definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): results from the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) 10conference. *J Rheumatol* 2011 Jul;38(7):1502-6
6. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):905-8.

### V.3 Rol beeldvorming bij follow-up

De progressie van röntgenafwijkingen van SI-gewrichten en de wervelkolom bij AS verloopt zeer langzaam (1-5). Herhaling van röntgenonderzoek van de SI-gewrichten en/of van de wervelkolom om de diagnose vast te stellen en de progressie van de ziekte te beoordelen is in het algemeen pas zinvol na 2-4 jaar.

Bij klinische studies wordt gebruik gemaakt van de modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) waarbij alleen de laterale opname van de cervicale en lumbale wervelkolom worden gescoord (6). Bij gebruik van de AP opname zoals bij de BASRI wervelkolom score (7,8) kunnen ook afwijkingen van de facetgewrichten worden gezien.

Voor de individuele patient in de dagelijkse praktijk is een laterale opname van de cervicale en lumbale wervelkolomopname wel zinvol. De beoordeling van afwijkingen van de thoracale wervelkolom wordt bemoeilijkt door de anatomie van de borstkas en overprojectie van longweefsel en wordt dan ook bij bovengenoemde scores niet meegenomen.

MRI onderzoek ter beoordeling van de mate van ontstekingsactiviteit in de wervelkolom kan op indicatie bij de individuele patient soms van waarde zijn maar is voor de dagelijkse praktijk niet zinvol (9).

**Conclusie.** Röntgenfoto's van bekken en wervelkolom (CWK en LWK) worden op basis van het klinisch beloop herhaald of gemiddeld eenmaal per zes jaar (maar niet vaker dan eenmaal per twee jaar) .

## Literatuur

- 1) Poddubnyy D, Rudlaweit M, Haibel H, Listing J, Marker – Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-1374
- 2) Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S, Dougados M, Mielants H, van de Tempel H, van der Heijde D. Radiological scoring methods in Ankylosing Spondylitis . Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol* 2004;31:125-32
- 3) Wanders A, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. What is the most appropriate radiological scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods bases on the outcome measures in rheumatology clinical trial filters. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-2633

- 4) Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-1765
- 5) Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudlaweit M, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of treatment with the anti-TNF-  $\alpha$  antibody infliximab. *Rheumatology* 2007;26:1450-1453
- 6) Creemers MCW, Franssen MJAM, van t'Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-129
- 7) MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-2270
- 8) Taylor HG, Wardle T, Be\stick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30: 330-335
- 9) Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES et al. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276-1281

#### **V.4 Monitoring van cardiovasculaire comorbiditeit bij AS**

Gezien het verhoogde cardiovasculaire risico bij patiënten met AS wordt een jaarlijkse risico-inschatting van de AS patiënten geadviseerd (o.a. controle van bloeddruk en lipidenprofiel (totaal cholesterol, HDL- en LDL cholesterol en triglyceriden) conform de EULAR Richtlijn (1). Medicamenteuze behandeling van een verhoogde bloeddruk en/of een verhoogd cholesterol is alleen geïndiceerd als het 10 jaarsrisico op cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit meer is dan 20%. Dit risico wordt bepaald aan de hand van leeftijd, geslacht, al dan niet roken, systolische bloeddruk, totaal cholesterol/ HDL-cholesterol ratio (tabel 3, blz 29 uit de Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomangement (CV-RM)). Lokaal zal moeten bepaald moeten worden wie de rol op zich neemt voor CV-RM, bijvoorbeeld de huisarts.

De streefwaarde voor de bloeddruk is een systolische bloeddruk  $\leq 140$  mmHg en de streefwaarde bij cholesterolverlagende therapie is een LDL-cholesterol van  $< 2,5$  mmol/L. Een routinematig ECG en/of echocardiografie wordt niet aanbevolen.

#### **Literatuur**

NHG-CBO Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair risicomangement. – Herziening 2011. BSL Houten, 2011 <http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Herziene-richtlijn-Cardiovasculair-risicomangement-2011-verschenen.htm>

Tabel 3. Risicotabel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ

SBD	Niet-rookster	Rookster	Leeftijd	Niet-roker	Roker
180	35 38 41 43 44	47 50 >50 >50 >50	70	>50 >50 >50 >50 >50	>50 >50 >50 >50 >50
160	28 31 33 35 36	38 41 44 46 48		45 48 >50 >50 >50	>50 >50 >50 >50 >50
140	22 24 26 28 29	31 33 36 38 39		37 40 42 44 46	49 >50 >50 >50 >50
120	18 19 21 22 23	25 27 29 30 32		30 32 34 36 38	40 43 45 48 50
180	14 17 20 24 30	27 32 37 45 >50	65	25 30 36 44 >50	45 >50 >50 >50 >50
160	10 12 14 17 21	19 22 27 32 39		18 21 26 32 40	33 39 47 >50 >50
140	7 8 10 12 15	14 16 19 23 28		12 15 18 23 29	23 28 34 42 >50
120	5 6 7 9 11	10 11 14 17 20		9 11 13 16 21	17 20 24 30 38
180	10 12 15 18 23	20 23 28 34 42	60	22 26 32 40 50	40 48 >50 >50 >50
160	7 8 11 13 16	14 17 20 24 30		15 19 23 29 36	29 35 42 >50 >50
140	5 6 7 9 12	10 12 14 17 21		11 13 16 20 26	20 25 30 38 47
120	4 4 5 7 8	7 8 10 12 15		8 9 12 15 19	14 18 22 27 34
180	5 6 8 10 12	10 12 15 18 22	55	13 16 20 26 32	25 31 38 47 >50
160	4 4 5 7 9	7 8 10 13 16		10 12 15 18 23	18 22 27 34 43
140	3 3 4 5 6	5 6 7 9 11		7 8 10 13 17	13 16 19 24 31
120	2 2 3 3 4	4 4 5 6 8		5 6 7 9 12	9 11 14 17 22
180	2 3 4 5 6	5 6 7 9 11	50	8 10 12 15 20	15 18 23 28 36
160	2 3 3 3 4	3 4 5 6 8		6 7 9 11 14	11 13 16 20 26
140	1 1 2 2 3	2 3 3 4 6		4 5 6 8 10	7 9 12 15 19
120	1 1 1 2 2	2 2 2 3 4		3 3 4 6 7	5 7 8 10 13
180	1 1 1 1 1	1 1 1 2 2	40	3 3 4 6 7	5 6 8 10 13
160	<1 <1 1 1 1	1 1 1 1 2		2 2 3 4 5	4 4 6 7 9
140	<1 <1 <1 1 1	<1 <1 1 1 1		1 2 2 3 4	3 3 4 5 7
120	<1 <1 <1 <1 <1	<1 <1 1 1 1		1 1 2 2 3	2 2 3 4 5
	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8		4 5 6 7 8	4 5 6 7 8

Gebaseerd op gegevens van MORGEN- (RIVM) en ERGO-cohort (Erasmus MC) en Van Dis & Kromhout 2010.

HDL = high-density-lipoproteïne; SBD = systolische bloeddruk.

<10% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen indien daar aanleiding voor is, zelden medicamenteuze behandeling.

10% tot 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling alleen bij risicoverhogende factoren en SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

≥20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling als SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

Het risico bij patiënten met DM of RA kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen.

## VI Behandeling

### Algemeen

Onderscheid kan worden gemaakt tussen:

- niet medicamenteuze therapie, met name bestaande uit oefentherapie en de mogelijkheid tot operatieve interventies, zoals het plaatsen van gewrichtsprothesen en columnotomie
- medicamenteuze therapie: NSAID's en selectieve COX-2-remmers (COXIB's), disease modifying antireumatic drugs (DMARD's), biologicals zoals TNF- $\alpha$ -blokkers en bisfosfonaten.

Behandeling van enthesitis, perifere artritis extra-articulaire manifestaties en osteoporose worden apart besproken.

### VI.1 Niet medicamenteuze therapie.

Doorverwijzing naar andere paramedische behandelaars en andere specialismen:

- Reumaverpleegkundige: voorlichting en leefstijladviezen
- Oefentherapie: bij voorkeur Mensendieck/Cesar therapeut of in AS gespecialiseerde fysiotherapeut en naar groepsoefentherapie.
- Orthopedische chirurgie: bij zeer ernstige flexiehouding en gewrichtsaantasting

#### VI.1.1. Fysiotherapie/Oefentherapie

(door drs S.F.M. van Weely, gezondheidswetenschapper en fysiotherapeut, Reade, Amsterdam)

De hoeksteen van niet-medicamenteuze behandeling van axiale SpA patiënten is oefentherapie en patiënt educatie (1). Gunstige, maar matige effecten van oefentherapie zijn aangetoond in diverse gerandomiseerde onderzoeken (2,3). Een oefenprogramma thuis is beter dan geen interventie. Gesuperviseerde groepsoefentherapie is het meest effectief en heeft de voorkeur boven een individueel thuisoefenprogramma (1-3). Tot slot is de combinatie van kuurbehandeling en groepsoefentherapie gunstiger dan alleen groepsoefentherapie (2). Wel moet benadrukt worden dat het in deze studies om kleine patiënten aantallen, heterogene interventies en uitkomstmaten gaat. Andere vormen van fysiotherapie zijn tot nog toe niet of zeer beperkt onderzocht in gerandomiseerde trials (2).

Manuele therapie wordt niet aanbevolen bij axiale SpA gezien het matig effect hiervan op ankylosering en het verhoogde risico op fracturen van de osteoporotische wervelkolom. De Vereniging voor manuele therapie raadt deze behandeling zelfs af bij axiale SpA. Het is bekend dat AS patiënten een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en een verminderd cardiorespiratoir vermogen hebben (4,5). Om het risico op HVZ te verlagen zou cardiorespiratoire training een standaard onderdeel moeten zijn binnen interventies met oefentherapie (5).

Veel mensen bewegen te weinig en voldoen niet aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen (7). Ook axiale SpA patiënten halen deze minimale beweegnorm vaak niet. Fysiotherapie zou zich dan ook moeten richten op het coachen van patiënten naar een actievere en gezondere levensstijl (5,8).

Bij het aanbieden van oefentherapie aan axiale SpA patiënten moet in de toekomst een belangrijke kwaliteitsslag worden gemaakt. De oefenprogramma's zijn vaak matig beschreven. Ook voldoen programma's vaak niet aan de algemene aanbevelingen voor het vergroten van bijvoorbeeld aerobe capaciteit, spierkracht en flexibiliteit (6). Toekomstig onderzoek zou zich dan ook moeten richten op het vaststellen van de optimale vorm,



frequentie, duur, intensiteit, lengte en therapietrouw van oefenprogramma's (2). Oefenprogramma's die worden ontworpen en aangeboden moeten op het individu zijn aangepast en het regelmatig (thuis)oefenen faciliteren.

Voor de klinische praktijk wordt aanbevolen patiënten na het stellen van de diagnose axiale SpA eerst te verwijzen naar een fysiotherapeut of oefentherapeut (Cesar/Mensendieck) voor het aanleren van een individueel oefenprogramma alvorens te starten met (groeps)oefentherapie (expert opinion). In een later stadium is verwijzing naar groepstherapie aan te bevelen. Het heeft de voorkeur naar een therapeut te verwijzen met specifieke kennis van en ervaring met deze ziekte. Naast het aanleren van een op het individu aangepast oefenprogramma kan er in de individuele behandeling aandacht zijn voor het bevorderen van een actieve leefstijl en voorlichting over het omgaan met axiale SpA in het dagelijks leven. De therapeut geeft ook advies over de activiteiten na de individuele behandeling, zoals oefentherapie in een groep en/of sport.

Patiënten kunnen opnieuw voor individuele oefentherapie worden verwezen bij bijvoorbeeld persisterende klachten en (dreigende) functionele beperkingen. Bij complexere problematiek, kan er een multidisciplinair behandeltraject te worden ingezet met onder andere een revalidatiearts en andere paramedici of een kuurbehandeling. Kuuroorden kunnen met name wel zinvol zijn bij klassieke vormen van AS met persisterende klachten en progressieve verstijving (9).

Samenvattend wordt aanbevolen na het stellen van de diagnose axiale SpA de patiënt te verwijzen voor individuele oefentherapie bij een gespecialiseerde therapeut en daarna voor langdurige groepsoefentherapie.

## Literatuur

1. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
2. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK, Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2009; issue 2.
3. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1388-96. Epub 2012 Apr 17.
4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331..
5. Halvorsen S, Vøllestad NK, Fongen C, Provan SA, Semb AG, Hagen KB, Dagfinrud H. Physical fitness in patients with ankylosing spondylitis: comparison with population controls. *Phys Ther*. 2012 Feb;92(2):298-309. Epub 2011 Nov 17.
6. Dagfinrud H, Halvorsen S, Vøllestad NK, Niedermann K, Kvien TK, Hagen KB. Exercise programs in trials for patients with ankylosing spondylitis: do they really have the potential for effectiveness? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):597-603. doi: 10.1002/acr.20415.
7. Chorus A, Hildebrandt V. Beweging in Nederland: de volwassen bevolking. In: Hildebrandt VH, Chorus AMJ, Stubbe JH (Red.). *Trendrapport Beweging en gezondheid 2008/2009*. Leiden: TNO, 2010.
8. Haglund E, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LT, Strömbeck B, Bremander A. Differences in physical activity patterns in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun 28. doi: 10.1002/acr.21780. [Epub ahead of print]
9. Van Tubergen A, Landewe R, van der HD, Hidding A, Wolter N, Asscher M et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2001;45(5):430-8.

## VI.2 Operatieve ingrepen bij SpA

(door Prof. Dr. B.J. van Royen, orthopaedisch chirurg VUMC, Amsterdam)

Axiale SpA, met name AS, kan gepaard gaan met progressieve ankylosering en kyfoserig van de wervelkolom en of secundaire artrose van de grote gewrichten. Met name de heupen en knieën, maar ook de schouder gewrichten tonen vaak tekenen van secundaire artrose. De deformiteit van de wervelkolom en of secundaire artrose van de grote gewrichten kunnen zodanig invaliderend zijn dat chirurgische interventie overwogen wordt.

Een totale heup arthroplastiek (THA) of totale knie arthroplastiek (TKA) kan overwogen worden bij patiënten met invaliderende en moeilijk behandelbare pijnklachten in combinatie met radiologische kenmerken van structurele gewrichtsdestructie onafhankelijk van de leeftijd (1-3). De beste evidence is level 3, voortkomend uit prospectieve cohort studies bij patiënten met AS waarbij goed herstel van pijn en functie wordt aangetoond na THA en TKA (1-3). De kans op revisie van de THA is afhankelijk van leeftijd en geslacht, echter deze is niet hoger in vergelijking tot primaire artrose (4).

Heterotopische periarticulaire ossificaties lijken niet vaker voor te komen bij patiënten met AS (5) in vergelijking tot primaire artrose en zijn afhankelijk van de chirurgische techniek en eventueel profylactische gebruik van NSAID's.

Wervelkolomoperaties worden verricht bij vele indicaties zoals een invaliderende thoracolumbale kyfose, verlies van de blikveld, wervelkolom fracturen, pijnlijke pseudoarthrose van de wervelkolom, ook wel Andersson laesie, of zelden cauda equina syndroom. Een corrigerende extenderende lumbale osteotomie van de wervelkolom kan worden verricht ter correctie van balans en blikveld (6). De gesloten wigosteotomie is thans de meest toegepaste techniek met zeer goede resultaten (7). Een cervicale osteotomie wordt alleen gedaan bij ernstige cervicale kyfose en een zogenaamde 'chin on chest deformity' (8). Een patiënt met een gering trauma en pijn in de wervelkolom heeft een wervelfractuur tot het tegendeel bewezen is. Stabilisatie en instrumentatie is geïndiceerd bij acute fracturen en bij pseudo-artrose of Anderssonlaesie (9,10).

Bij patiënten met zowel een invaliderende thoracolumbale kyfose als een ernstige secundaire coxartrose als gevolg van AS wordt geadviseerd unilaterale of bilaterale THA voorafgaand aan de wervelkolomoperatie te verrichten.

### Literatuur

1. Joshi AB, Markovic L, Hardinge K, Murphy JC. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: an analysis of 181 hips. *J Arthroplasty*. 2002 Jun;17(4):427-33.
2. Parvizi J, Duffy GP, Trousdale RT. Total knee arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 Sep;83-A(9):1312-6.
3. Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1862-6.
4. Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 May;83(4):579-86.
5. Sochart DH, Porter ML. Long-term results of total hip replacement in young patients who had ankylosing spondylitis. Eighteen to thirty-year results with survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 1997 Aug;79(8):1181-9.
6. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis*. 1999 Jul;58(7):399-406.
7. Van Royen BJ, Slot GH. Closing-wedge posterior osteotomy for ankylosing spondylitis. Partial corpectomy and transpedicular fixation in 22 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 1995 Jan;77(1):117-21.
8. Langeloo DD, Journee HL, Pavlov PW, de Kleuver M. Cervical osteotomy in ankylosing spondylitis: evaluation of new developments. *Eur Spine J*. 2006 Apr;15(4):493-500.
9. Hitchon PW, From AM, Brenton MD, Glaser JA, Torner JC. Fractures of the thoracolumbar spine complicating ankylosing spondylitis. *J Neurosurg*. 2002 Sep;97(2 Suppl):218-22.

10. Kim KT, Lee SH, Suk KS, Lee JH, Im YJ. Spinal pseudarthrosis in advanced ankylosing spondylitis with sagittal plane deformity: clinical characteristics and outcome analysis. *Spine*. 2007 Jul 1;32(15):1641-7.

## **VI. 2 Medicamenteuze therapie**

VI.2.1 NSAID's en COXIB's

VI.2.2 DMARD's

VI.2.3 Biologicals

### **VI.2.1. NSAID's en COXIB's**

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) behoren tot de standaardbehandeling van axiale SpA en bestrijden effectief de pijn en (ochtend)stijfheid (1). Het is van belang deze middelen in een frequente, anti-inflammatoire, dosering te gebruiken. NSAID's (en COXIB's) zijn effectief bij zowel de axiale als perifere SpA. Een van de eerste bij de AS toegepaste NSAID's was fenylbutazon, een middel dat zeer effectief bleek te zijn (2,3). In het algemeen wordt geadviseerd om fenylbutazon terughoudend te gebruiken gezien de ernstige maar weinig voorkomende bijwerking van beenmergdepressie (4). De effectiviteit van de NSAID's ontloopt elkaar niet veel en de effectiviteit van de COXIB's celecoxib en etoricoxib is vergelijkbaar met die van NSAID's.

### **Chronisch versus "zo nodig" gebruik**

In een twee jaar durend onderzoek werd continue gedoseerde celecoxib vergeleken met "zo nodig" gebruik bij 215 patiënten met AS met als doel het effect op de radiologische progressie te onderzoeken (5). Celecoxib kon, bij ineffectiviteit of bijwerkingen, vervangen worden door een NSAID. Röntgenfoto's waren beschikbaar bij 76 van de 111 patiënten in de "continue" groep versus 74 van de 104 patiënten in de "zo nodig" groep. Het verschil in radiologische progressie na twee jaar behandeling was 1,1 op de gemodificeerde "Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score" (mSASS score, een schaal die loopt van 0 tot 72). Een post-hoc analyse van dit onderzoek liet zien dat de vermindering van de radiologische progressie nagenoeg alleen duidelijk was bij patiënten met verhoogde (tijdsgemiddelde) waarden van CRP, BSE, ASDAS CRP/BSE in vergelijking tot patiënten met lage/normale waarden (6). In een ander onderzoek bij 164 patiënten met een axiale SpA, bleken patiënten met een hoger NSAID gebruik (gedefinieerd als meer dan 50% van de follow-up periode een NSAID dosis equivalent aan 150 mg diclofenac/dag) een 85% kleinere kans te hebben op een significante radiografische verslechtering ( $mSASSS \geq 2$ ) (7). Dit effect was het meeste uitgesproken bij patiënten met op baseline syndesmofyten en een verhoogd CRP. Al met al suggereert de huidige literatuur dat chronisch gebruik van NSAIDs/COXIB's o.v. "zo nodig" gebruik de radiografische progressie meer vertraagt bij patiënten met verhoogde inflammatieparameters. Te overwegen valt om bij deze groep patiënten, ook bij het ontbreken van pijn en stijfheid, chronisch gebruik van COXIB's en/of NSAIDs te adviseren in plaats van "zo nodig" (8,9).

### **Gebruik bij AS met inflammatoir darmlijden**

Bij AS is van belang dat 5 tot 10% van de patiënten een symptomatisch inflammatoir darmlijden (IBD) hebben wat mogelijk verergerd kan worden door NSAID's. In een review wordt dan ook geadviseerd om NSAID's bij deze patiënten te vermijden of alleen intermitterend in lage doseringen te gebruiken (10). Data of, en in welke mate, dit ook geldt voor COXIB's is nog beperkt. Een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij 222 IBD

patiënten, waarbij de patiënten gedurende twee weken met celecoxib werden behandeld liet geen toename van exacerbaties zien (11). Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met etoricoxib gedurende drie maanden bij 146 IBD-patiënten, liet in de etoricoxib een exacerbatie percentage zien van 11% wat niet verschilde van de placebogroep (12). Daarentegen komt uit andere literatuurgegevens naar voren dat COXIB's, net als NSAID's, wel vaker tot een exacerbatie van de IBD kunnen leiden (13-15). In verband met de tegenstrijdige literatuurgegevens wordt geadviseerd het beleid met betrekking tot de NSAID's en COXIB's bij AS patiënten met een actieve of ernstige IBD af te stemmen met de MDL-arts.

### **NSAID's, COXIB's en risicofactoren**

Bij het voorschrijven van NSAID's moet eerst nagegaan worden of er een verhoogd gastro-intestinaal risico is en als dit niet het geval is dan verdient een conventioneel NSAID de voorkeur. Als er wel een verhoogd risico is dan is gastroprotectie aangewezen. Als een patiënt daarnaast geen verhoogd cardiovasculair risico heeft dan zijn de mogelijkheden een NSAID in combinatie met een protonpompremmer dan wel misoprostol (in een dosering van 800 ug/dag!) of een COXIB.

Er zijn echter toenemende aanwijzingen dat COXIB's leiden tot een verhoogd cardiovasculair risico wat een klasseneffect lijkt te zijn. Uit een groot observationeel onderzoek alsmede een meta-analyse kwam naar voren dat de meeste NSAID's ook gepaard gaan met een verhoogd cardiovasculair risico (16-18). Naproxen lijkt minder cardiovasculaire complicaties te geven dan andere NSAID's c.q. COXIB's, maar de bewijsvoering hiervoor is niet geheel eensluidend (19). COXIB's zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met aangetoonde hart- en vaatziekten (HVZ). Tevens is voorzichtigheid geboden bij risicofactoren voor HVZ, zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken. In het kader hiervan is het van belang dat er toenemende aanwijzingen komen, dat AS patiënten, net als patiënten met reumatoïde artritis, ook een verhoogd cardiovasculair risico hebben (20). Bij een aangetoonde HVZ vervalt in Europa (en dus ook Nederland) de mogelijkheid van een COXIB en is men dus aangewezen op een NSAID gecombineerd met gastroprotectie. Naar aanleiding van nieuwe data heeft de European Medicines Association (EMA) besloten dat nu ook diclofenac gecontraïndiceerd is bij doorgemaakte HVZ (21).

### **Conclusie**

NSAID's/COXIBs zijn een onmisbaar onderdeel van de behandeling van axSpA en het is van belang deze middelen frequent in een voldoende hoge, anti-inflammatoire, dosering te gebruiken. Mogelijk hebben deze middelen een vertragend effect op de radiologische progressie maar dit is nog niet geheel duidelijk. Bij een aangetoonde HVZ of aanwijzingen voor een actieve IBD wordt terughoudendheid geadviseerd met het gebruik van zowel NSAID's als COXIB's. De gastro-intestinale complicaties kunnen aanzienlijk gereduceerd worden door het gebruik van COXIB's of klassieke NSAID's met een protonpompremmer.

### **Literatuur**

1. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65: 442-452.
2. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol.* 1976;5:60-4.
3. Toussiro E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998;56:225-40.
4. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). *Am J Hematol.* 1998;57:206-11

5. Wanders A, Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–65.
6. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 May 5.
7. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar 29
8. Ward MM. Prospects for disease modification in ankylosing spondylitis: do nonsteroidal anti-inflammatory drugs do more than treat symptoms? *Arthritis and Rheum* 2005; 52: 1634–6.
9. Akkoc N, van der Linden S, Khan MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:539-57
10. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:451-71.
11. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Kent JD, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.
12. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:311-7
13. Guslandi M. Exacerbation of inflammatory bowel disease by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors: fact or fiction? *World J Gastroenterol*. 2006;1509-10
14. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:963-70
15. Paiotti AP, Marchi P, Miszputen SJ, Oshima CT, Franco M, Ribeiro DA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors on experimental colitis. *In Vivo* 2012;26:381-93
16. Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 113: 1578-87.
17. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2006; 332: 1302-8
18. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086
19. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Randomized, Controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006 Nov 17;1(7):e33
20. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in Ankylosing Spondylitis: Current Insights. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Jul 12
21. European Medicines Agency New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/06/WC500144854.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144854.pdf)  
Geverifieerd op 1 december 2013

## VI.2.2 DMARD's

Het effect van de langwerkende antireumatica, de Disease Modifying Antireumatic Drugs, (DMARD's) is slechts in een beperkt aantal placebo-gecontroleerde studies bij axiale SpA, met name AS, onderzocht.

In geval van perifere SpA zijn, naast NSAIDs en intra-articulaire injecties, een aantal DMARD's effectief zoals salazopyrine, methotrexaat en leflunomide. Bij enthesitis volstaat meestal NSAID's in combinatie met algemen adviezen (fysiotherapie, rust, evt. spalkjes of zooltjes bij achillodynie en fasciitis plantaris) en eventueel lokale corticosteroidinjecties.

DMARD's zijn over het algemeen niet werkzaam bij enthesitis maar TNF-blokkers wel.

### **Sulfasalazine**

Verscheidene studies tonen aan dat sulfasalazine (SSZ), in een dosering van 2 tot 3 gram per dag, effectief is bij AS met perifere artritis (1-4). Een effect op de ochtendstijfheid en ontstekingen in de wervelkolom kon niet worden aangetoond. In een head-to-head vergelijking tussen SSZ en etanercept bij AS patiënten met perifere artritis was etanercept effectiever dan SSZ (5). Geconcludeerd kan worden dat SSZ een plaats heeft in de behandeling van AS met perifere artritis.

### **Methotrexaat**

Methotrexaat (MTX) behandeling is nauwelijks onderzocht bij AS. Enkele kleine studies (7-9, 12) met lage doseringen MTX (7,5 mg oraal per week) tonen geen effectiviteit. Een dosis tot 15 mg per week, leidde tot een daling van de BSE en afname van de perifere artritis bij 53% van de 34 patiënten (6,7).

**Leflunomide** is onderzocht bij AS in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, waarbij geen duidelijke afname van de ziekte-activiteit werd waargenomen met een dosering van 20 mg eenmaal daags (8). In een kleine open studie werd slechts enige afname van de perifere artritis beschreven (9).

### **Combinatietherapie**

Tot op heden zijn slechts enkele ongecontroleerde studies bekend waarbij het effect van combinatietherapie bij AS is onderzocht (10,11).

De combinatie infliximab met methotrexaat in een dosering van 10 mg/week zou minder enthesitis geven op het MRI-beeld en een andere kleine studie suggereert eveneens een gering additioneel effect op de ziekteactiviteit van MTX 7,5 mg/week naast infliximab (12-14).

### **Andere DMARD's**

Van mesalazine, 5-acetylsalicylzuur (5-ASA), is aangetoond dat er geen verbetering optrad maar wel frequent gastro-intestinale bezwaren voor kwamen (15).

Azathioprine, cyclofosfamide en cyclosporine tonen geen verbetering bij AS.

Van thalidomide zijn enkele kleine studies beschreven die soms een gunstig effect tonen maar het nadeel van dit medicament is het veelvuldig optreden van bijwerkingen, zoals neuropathieën (16,17).

### **Corticosteroiden**

Toediening van corticosteroiden systemisch of oraal heeft geen effect op AS. Intra-articulaire injecties met corticosteroiden zijn echter wel effectief in het geval van een perifere artritis.

Corticosteroidinjecties van de sacroiliacaal gewrichten bij sacroiliitis zijn in enkele studies effectief gebleken maar de resultaten in andere studies laten geen verbetering zien (18,19).

Lokale corticosteroidinjecties hebben volgens de expert opinion een belangrijke rol bij de behandeling van perifere artritis bij SpA en evt ook bij enthesitis. .

## **VI.2.3 Biologicals**

Afzonderlijk zullen worden besproken de indicatie voor biologicals bij

- AS
- niet- radiologische axiale SpA
- enthesitis
- perifere SpA
- extra-articulaire manifestaties

### Indicatie biological bij axiale SpA

De behandeling met biologicals, met name van de blokkade van het ontstekings eiwit tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), blijkt zeer effectief bij AS (20,21), maar het effect van de overige biologicals is tot nu toe minder goed en/of onvoldoende onderzocht in deze groep patienten (22).

De TNF alfa blokkers kunnen in combinatie met NSAID's worden voorgeschreven maar zonder methotrexaat (zie hier boven:combinatietherapie). Het percentage patienten met een goede klinische repons ligt in de trials op ongeveer 60%. Trials met TNF blokkers tonen verbetering wat betreft BASDAI, BASFI, patient global VAS, SF-36, mobiliteit rug, perifere arthritis, enthesitis, acute fase reactie en hemoglobine (22). TNF blokkers lijken het meest effectief bij een jonge leeftijd, korte ziekte duur, lage BASFI en een verhoogd CRP (23-26). Axiale manifestaties, perifere arthritis en enthesitis reageren over het algemeen goed op de TNF-blokkers. Naast de klinische verbetering neemt ook het onstekingsbeeld op de MRI van de SI-gewrichten en wervelkolom af (27-30). Daarnaast wordt bij een groot aantal patienten een toename van botmineraaldichtheid geconstateerd (22).

Tot op heden ontbreekt echter het bewijs dat radiologische progressie met deze TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen wordt tegengegaan (31-33).

### Indicatie voor het starten van anti-TNF- $\alpha$ bij AS (34, 65)

#### Aanbevelingen:

1. Actieve ziekte bij een patiënt met de diagnose axiale SpA, type AS, die voldoet aan de gemodificeerde New York criteria. Actieve ziekte wordt gedefinieerd als: een BASDAI-score  $\geq 4$  (0-10) of een of ASDAS  $> 2,1$  plus de mening van de behandelende reumatoloog dat anti-TNF-behandeling moet worden gestart, nadat de standaardtherapie heeft gefaald.
2. Indien een patiënt gedurende tenminste 8-12 weken is behandeld met adequate fysiotherapie/hydrotherapie en voorlichting in combinatie met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van tenminste 2 NSAID's en desondanks klachten houdt is er sprake van falen van de standaardtherapie. Een kortere periode mag worden aangehouden indien deze therapie niet goed wordt verdragen, er toxiciteit optreedt of er contra-indicaties zijn of bij objectieve maten van hoge ziekteactiviteit.
3. Bij alleen **axiale** manifestaties is er geen voorbehandeling met een DMARD noodzakelijk.
4. Ter beoordeling van de response wordt 3 maanden na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden de ziekteactiviteit beoordeeld (BASDAI of ASDAS). Response wordt gedefinieerd als BASDAI 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2 eenheden (schaal 0-10) of ASDAS verbetering van  $\geq 1,1$  (of totaalscore ASDAS  $< 1,3$ ).
5. Daarnaast moet de reumatoloog bepalen of continuering al dan niet zinvol is. De beoordeling door de reumatoloog is gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, BSE en/of CRP

### Indicatie voor het starten van anti-TNF- $\alpha$ bij patienten met niet-radiologische axiale SpA

Patienten met niet-radiologische axiale SpA die niet aan de New York criteria voldoen lijken gunstig te reageren op TNF blokkers (24, 35, 64) maar het aantal trials is nog beperkt.

Op dit moment zijn certolizumab en adalimumab in Nederland geregistreerd voor behandeling van niet-radiologische axiale SpA, **alleen indien** er objectieve tekenen zijn van

ontsteking door verhoogd CRP en/of positieve MRI en wanneer er een inadequate respons is op, of intolerantie voor NSAID's. Lange termijn onderzoeken over het effect van anti-TNF- $\alpha$  bij niet-radiologische SpA ontbreken echter nog. Reumatologen dienen zich er van te vergewissen dat de MRI van het sacro-iliacaal gewricht op de juiste manier is verricht en dat de afwijkingen voldoen aan de gangbare definitie van een afwijkende MRI passende bij actieve sacro-iliitis.

#### **Aanbevelingen:**

6. Indicatie voor behandeling met anti-TNF bij een patiënt met de diagnose niet-radiologische axiale SpA, wordt gevormd door een combinatie van: actieve ziekte (gedefinieerd als: een BASDAI-score  $\geq 4$  (0-10) of een of ASDAS  $> 2,1$ ) **plus** verhoogd CRP en/of actieve sacro-iliitis op MRI, **plus** de mening van de behandelende reumatoloog dat anti-TNF-behandeling moet worden gestart, nadat de standaardtherapie heeft gefaald.

7. Indien een patiënt gedurende tenminste 8-12 weken is behandeld met adequate fysiotherapie/hydrotherapie en voorlichting in combinatie met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van tenminste 2 NSAID's en desondanks klachten houdt is er sprake van falen van de standaardtherapie. Een kortere periode mag worden aangehouden indien deze therapie niet goed wordt verdragen, er toxiciteit optreedt of er contra-indicaties zijn of bij objectieve maten van een hoge ziekteactiviteit.

8. Ter beoordeling van de response wordt 3 maanden na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden de ziekteactiviteit beoordeeld (BASDAI of ASDAS). Response wordt gedefinieerd als BASDAI 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2 eenheden (schaal 0-10) of ASDAS verbetering van  $\geq 1,1$  (of totaalscore ASDAS  $< 1,3$ ).

9. Daarnaast moet de reumatoloog bepalen of continuering al dan niet zinvol is. De beoordeling door de reumatoloog is gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, BSE en/of CRP.

Voor de werkzaamheid van TNF-blokkers op de **arthritis en enthesitis** wordt verwezen naar HVI.4 en voor de **extra-articulaire manifestaties**, zoals uveitis, inflammatoire darmziekten en psoriasis, wordt verwezen naar HVI.5.

#### **Biologicals: TNF alfa blokkerende middelen**

##### **Infliximab**

Het gunstige effect van infliximab is in een aantal grote placebo-gecontroleerde studies bij AS aangetoond (44,45). De dosering infliximab bedraagt 5 mg/kg intraveneus en de infusen worden gegeven op 0, 2 en 6 weken en daarna elke 6-8 weken. Er is tevens een studie beschreven dat een dosis van 3 mg/kg eveneens effectief is (46).

Het effect van infliximab is snel merkbaar na het infuus en de verbetering treedt op wat betreft moeheid, klachten van de wervelkolom en van de perifere gewrichten.

Het nadeel van infliximab dat er antistoffen kunnen worden gevormd bij een klein deel van de behandelde populatie waardoor de werkzaamheid van het middel afneemt (47). Het bijwerkingenprofiel is gunstig op de lange termijn (48).

**Etanercept** is eveneens effectief bij AS en wordt toegediend door middel van subcutane injecties in een dosis van 50 mg, eenmaal per week. In diverse grote, placebo-gecontroleerde studies werd een significante verbetering aangetoond van alle uitkomstparameters in de



etanerceptgroep (49-51). In een directe vergelijkende studie bleek etanercept aantoonbaar effectiever in de behandeling van AS dan sulfasalazine (52).

Het bijwerkingenprofiel is gunstig op de lange termijn en de effectiviteit kan lang aanhouden (5 jaar) bij continuering van de medicatie (53).

**Adalimumab** wordt toegediend in subcutane injecties van 40 mg, eens per 2 weken.

In een groot placebo-gecontroleerde onderzoek werd de effectiviteit van dit middel bevestigd, met een goede respons van 60% binnen 12 weken na het starten van de behandeling bij AS (54, 55).

Het nadeel van adalimumab is dat er antistoffen kunnen worden gevormd bij een klein deel van de behandelde populatie waardoor de werkzaamheid van het middel af neemt (56). Het bijwerkingenprofiel op de lange termijn is gunstig (57).

Voor de behandeling van non-radiografische axiale SpA met adalimumab wordt verwezen naar de bovengenoemde tekst.

**Golimumab** (50 mg/ maand subcutaan) is effectief (ASDAS respons, BASDAI, BASFI) in een placebo-gecontroleerde trial bij AS (58). Het is niet bewezen dat de dosis van 100mg/4 weken effectiever is dan 50mg/4 weken.

**Certoluzimab pegol** is een subcutane TNF blokker (na een oplaaddosering, 200mg/2 weken) die effectief is bij reumatoïde artritis en psoriasis. Recent is de effectiviteit angetoond bij zowel AS als bij nr-axiale SpA in combinatie met verhoogd CRP en/of positieve MRI (66).

### **Bijwerkingen TNF blokkers**

Tegenover het gunstige effect van de anti-TNF- $\alpha$ - middelen op de ziekteactiviteit staat echter wel de verhoogde kans op infecties. Het bekende risico op het opvlammen van een latente tuberculosebesmetting kan beperkt worden door patiënten voor de behandeling met TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen te screenen middels een Mantouxreactie of Quantiferontest en een thoraxfoto en, indien positief, voor het starten van de TNF blokkers te behandelen met anti-tuberculostatica volgens richtlijn.

Andere bijwerkingen van TNF- $\alpha$ -blokkerende behandeling zijn: hematologische afwijkingen, het ontstaan van auto-antilichamen (moet dit hier staan? Ze zijn aangetoond niet klinisch relevant, mi wel ivm verminderde effectiviteit) en het optreden van overgevoelighedsreacties.

Een aantal studies maken melding van het ontstaan van pustolopalmoplantaris tijdens de behandeling met TNF- $\alpha$ - blokkers (36,37).

Er zijn geen data voorhanden waaruit blijkt dat het risico op maligniteiten onder TNF- $\alpha$  blokkade verhoogd is, behoudens de non-melanoma huidkanker (refer?), maar alertheid blijft geboden.

Op de langere termijn met een follow up tot 8 jaar blijken TNF blokkers effectief te blijven (38-41).

Staken van de anti-TNF- $\alpha$ -behandeling leidt in de meeste gevallen tot het opvlammen van de ziekte die vervolgens weer goed reageert op het hervatten van de therapie zoals is aangetoond met etanercept (42) en infliximab (43).

Bij (met name secundaire) ineffectiviteit kan switchen naar een andere TNF blokker zinvol zijn. Het lijkt hierbij verschil te maken of de eerste TNF blokker wordt gestopt vanwege bijwerkingen of vanwege ineffectiviteit ten gevolge van antistoffen tegen het middel (2).

### **Overige biologicals: (niet geregistreerde) voor axiale SpA**

#### **Anakinra, rituximab, abatacept, tocilizumab, secukinumab**

Er zijn tot op heden slechts een beperkt aantal studies verricht met deze middelen.

Anakinra (59,60) en rituximab (61) hebben in pilotstudies geen bewezen klinisch effect getoond bij anti-TNF naïeve patiënten, maar niet bij patiënten die reeds gefaald hebben op anti-TNF.

Abatacept (62,63) en tocilizumab toonden geen duidelijk effect op de ziekteactiviteit.

**Anti-IL17a (secukinumab)** laat echter in een fase 2 studie een significante verbetering zien van de ASAS20 response (22).

### **Conclusie axiale SpA**

DMARD's zijn niet effectief op de axiale manifestaties van AS. Bij **perifere SpA** zijn NSAID's en eventuele lokale injecties met corticosteroiden goede werkzaam en bij onvoldoende respons is sulfasalazine effectief in een dosis van 2000 tot 3000 mg voor artritis. Bij onvoldoende effect van NSAID's en hoge ziekteactiviteit kan bij **axiale AS** worden gestart met de TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen. Met name infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab en certolizumab hebben een gunstig effect bij AS.

Bij **niet-radiologische axSpA** is een aantal studies over de effectiviteit voorhanden en ook in deze categorie patiënten hebben de TNF blokkers een gunstig effect mits wordt voldaan aan objectieve criteria die de ziekteactiviteit weergeven (verhoogd CRP en inflammatie op de MRI).

De werkzaamheid van infliximab, adalimumab en etanercept is ook na een aantal jaren goed. Staken van de anti-TNF behandeling levert in de meeste gevallen een toename van de klachten op en hervatten van de medicatie geeft opnieuw adequate respons. Bij infliximab en adalimumab zijn antistoffen aangetoond bij een klein deel van de patiënten die de werkzaamheid kan doen verminderen.

Het effect van switchen van een TNF blokker na falen op een middel naar een andere TNF blokker lijkt wel effectief te zijn.

De effectiviteit van andere biologicals dan de TNF blokkers is tot nu toe onvoldoende bewezen bij axSpA.

### **Literatuur**

1. Amor B, Kahan A, Dougados M, et al. Sulfasalazine and ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med* 1984;101:878.
2. Braun J, vd Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
3. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD004800.
4. Braun J, Pavelka K, Ramos-Remus C. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement. *J Rheum* 2012;39:836-40.
5. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, Freundlich B. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1543-51
6. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19:114-117.
7. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled, double-blinded trial. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1568-74
8. van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed MT, De Ryck YM, Dijkmans BA, Van der Horst-Bruinsma IE. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1761-4.
9. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):124-6.
10. Darmawan J, Nasution AR, Chen SL, Haq SA, Zhao D, Zeng Q, Davatchi F. Excellent endpoints from step-down bridge combination therapy of 5 immunosuppressants in NSAID-refractory ankylosing spondylitis: 6 year international study in Asia - WHO-ILAR COPCORD stage II treatment of the autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2484-92.
11. Malaviya AN, Kapoor S, Garg S, Ahmad I, Raja RR. A new strategy of drug treatment in NSAID-unresponsive ankylosing spondylitis: combination of pamidronate and methylprednisolone monthly

- intravenous infusions on the background of a combination of disease modifying drugs sulfasalazine and methotrexate. *J Assoc Physicians India*. 2007 Mar;55:193-7.
12. Perez-Guijo VC, Cravo AR, Castro MD, Font P, Munoz-Gomariz E, Collantes-Estevez E. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):254-8
  13. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1568-75
  14. Ternant D, Mulleman D, Lauféron F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D, Goupille P, Paintaud G. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;73(1):55-65
  15. van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BAC. Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in patients with ankylosing spondylitis: an open study in 20 patients. *J Rheumatol* 2003;30(7):1558-60.
  16. Breban M, Gombert B, Amor B, et al. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis [letter]. *Arthritis Rheum* 1999;42:580-581.
  17. Lee L, Lawford R, McNeil HP. The efficacy of thalidomide in severe refractory spondylarthropathy: comment on the letter by Breban et al. [letter]. *Arthritis Rheum* 2001;44:2456-2457.
  18. Hanly JG et al. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondylarthropathy: results of a 6 month controlled study. *J Rheumatol* 2000;27:719-22.
  19. Fritz ea MRI –guided corticosteroid infiltration of the sacroiliac joints:Pain therapy of sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *roFo* 2005;177:555-563
  20. vd Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8
  21. Baraliakos X, vd Berg, Braun J, et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, Advance access published March 16,2012.
  22. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Supp II):i2-i45.
  23. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, Rahman MU, Dijkmans B, Geusens P, Vander Cruyssen B, Collantes E, Sieper J, Braun J. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):973-81
  24. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981-91.
  25. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, Carcereri-De-Prati R, Kupper H, Kary S. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009 Apr;36(4):801-8
  26. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, Hazenberg BP, Wolbink GJ. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 15;61(11):1484-90.
  27. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1646-52.
  28. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1216-23
  29. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4005-14
  30. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratelle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):878-84
  31. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1450-3.

32. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC Jr. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1324-31.
33. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, Ballal S, Gibson E, Wong R; Canadian (M03-606) study group; ATLAS study group. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R127.
34. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):316-20
35. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, Cawkwell LS, Bennett A, McGonagle D, Emery P. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):946-54. Erratum in: *Arthritis Rheum.* 2010 Oct;62(10):3005.
36. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, De Keyser F, Veys EM. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62(9):829-34.
37. Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sorensen H, Stander E, Maass U, Lee H, Sterry W, Burmester GR. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):405-7.
38. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5
39. Davis JC, vd Heyde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-52.
40. vd Heyde D, Schiff M, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to two years. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922-9.
41. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 661-7.
42. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):531-8.
43. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44. Epub 2005 Feb 21. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):113
44. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Krause A, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab- a double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Lancet* 2002;359: 1187-93
45. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582-91
46. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG; CANDLE Study Group. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010 Aug 1;37(8):1728-34
47. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel S, de Vrieze H, Van Denderen JC, Dijkmans BA, Aarden L, van der Horst-Bruinsma IE. Decreased clinical response to infliximab in Ankylosing Spondylitis (AS) is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1252-4
48. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR, van den Bosch F, de Vlam K, Geusens P, Gaston H, Schewe S, Appelboom T, Emery P, Dougados M, Leirisalo-Repo M, Breban M, Listing J, Braun J. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):672-80.

49. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3230-6
50. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Once-weekly 50-mg dosing of Etanercept (Enbrel(R)) is as effective as 25-mg twice-weekly dosing in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1572-7
51. Marzo-Ortega H, McDonagle D, O'Connor P, et al. Efficacy of Etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2112-2117.
52. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011 Jun;63(6):1543-51
53. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Mar-Apr;28(2):238-45
54. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, Braun J, Sieper J. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2):678-81.
55. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46
56. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1787-8
57. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2012 May 19. [Epub ahead of print]
58. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):661-7
59. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):296-8.
60. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1041-5.
61. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1290-7
62. Lekpa FK, Farrenq V, Canoui-Poitaine F, et al. Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition. *Joint Bone Spine.* 2012 Jan;79(1):47-50.
63. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):1108-10.
64. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul 7. [Epub ahead of print]
65. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):905-8.
66. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231.
67. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Sep 12. doi:pii: S0140-6736(13)61134-4

### VI.3. TNF blokkers bij enthesitis

Ontsteking van de aanhechting van pezen, ligamenten en gewrichtskapsels (enthesitis) is het centrale kenmerk van spondyloarthritis. Daarbij treedt ook vaak ontsteking op in de aanliggende weefsels: pees (tendinitis), peeskoker (peritendinitis; een tenosynovitis in teen of vinger kan het klinische beeld van een dactylitis geven), slijmbeurs (bursitis) en bot (osteitis). (1). De meest karakteristieke perifere lokalisaties zijn de achillespees en fascia plantaris, maar enthesitis kan bijna overal in het bewegingsapparaat ontstaan. Bij het ontstaan kunnen behalve de inflammatoire ziekte andere intrinsieke en extrinsieke factoren ook een rol spelen. Intrinsieke factoren kunnen zijn: voetvormafwijkingen, hypermobiliteit, overgewicht en hogere leeftijd. Extrinsieke factoren kunnen zijn: sportbeoefening en inadequaate schoeisel. De diagnose kan meestal gesteld worden op grond van de klachten (lokale pijn en stijfheid) en lichamelijk onderzoek (drukpijn, rekpain, zwelling en warmte). Voor follow-up kan gebruik gemaakt worden van een enthesitis index, zoals de MASES. Vraag 4 van de BASDAI is waarschijnlijk niet specifiek genoeg om het beloop van enthesitis te meten. Indien aanvullend onderzoek nodig is, komen vooral echografie en MRI in aanmerking. Echografie (met Power Doppler) geeft voor de dagelijkse praktijk over het algemeen voldoende informatie en is sneller en goedkoper (2,3). Met MRI kan echter preciezer worden vastgesteld welke structuren zijn aangedaan en dit kan van belang zijn wanneer een operatie wordt overwogen of bij wetenschappelijk onderzoek (4). Radiografisch kan op de plaats van de entheses een erosie of bot aangroei (bijvoorbeeld hielspoor) zichtbaar zijn, maar de therapie wordt daar niet door bepaald.

De behandelmogelijkheden van enthesitis zijn:

**Fysiotherapie.** Er bestaan geen gerandomiseerde studies naar het effect van fysiotherapie op enthesitis bij AS. 12 weken oefentherapie bij chronische achillespees tendinopathie bij sporters heeft een gunstig effect wat betreft pijn en functie (5).

**Hulpmiddelen.** Ook spalken en visco-elastische heelpads zijn onderzocht bij patiënten zonder inflammatoire aandoening. Er zijn aanwijzingen dat een nachtsplak een gunstig effect heeft bij chronische achilles tendinopathie en fasciitis plantaris (6). In een dubbelblinde studie kon geen effect van heelpads worden aangetoond (5).

**NSAID's.** NSAID's worden bij sporters met chronische achillespees tendinopathie niet aanbevolen gezien het geringe effect. Voor pijn bij AS zijn NSAID's werkzaam, maar het effect op enthesitis is niet specifiek onderzocht.

**Lokale injectie.** Corticosteroidinjecties zijn niet effectiever dan injecties met een lokaal anaestheticum bij achilles tendinitis en fasciitis plantaris bij mensen zonder reumatische aandoening. Bij een inflammatoire aandoening lijkt een corticosteroidinjectie rationeler, maar er zijn weinig studies. Op korte termijn effect heeft een corticosteroidinjectie gunstig effect bij hielpijn (7). Ook gaat een achillespees tendinitis vaak gepaard met een bursitis (retrocalcaneaal 74%) en injecties hierin lijken effectief (4). De belangrijkste bijwerkingen van corticosteroidinjecties zijn peesruptuur en lokale atrofie (ook van vet pad onder de calcaneus). Daarom is men terughoudend met corticosteroidinjecties rond de achillespees. Uiteraard moet voorkomen worden in de pees zelf te spuiten in plaats van peritendineus of in de bursa. Bij fasciitis plantaris wordt daarom benadering van mediaal aanbevolen. Voor een goede plaatsbepaling worden injecties rond de achillespees bij voorkeur gedaan met hulp van echografie. In een kleine studie heeft een lokale etanerceptinjectie geen voordeel boven een corticosteroidinjectie (8).

**DMARD's** hebben, voor zover specifiek onderzocht, geen bewezen effect op enthesitis (9).

**TNF $\alpha$  blokkers.** Deze middelen hebben een gunstig effect op enthesitis, gemeten met VAS (10), enthesitis score (11) of MRI (12). Hoewel er ook studies zijn waarin geen verschil

tussen TNF $\alpha$  blokker en placebo is gevonden wat betreft enthesitis score (13) of MRI (10). Etanercept gaf meer reductie dan sulfasalazine van actieve inflammatoire enthesitis laesies bij actieve axiale spondyloartritis (14). Volgens de richtlijn kan een patiënt met enthesitis en axiale spA in aanmerking komen voor behandeling met een TNF $\alpha$  blokker na falen van adequate lokale behandeling bijvoorbeeld met lokale corticosteroidinjecties..

Het effect van de verschillende **operatieve behandelingen** is niet goed onderzocht. Operatie wordt dan ook pas overwogen als langdurige conservatieve behandeling heeft gefaald. Operatie bestaat met name uit synovectomie, debridement en release.

Concluderend wordt geadviseerd bij de behandeling van enthesitis fysiotherapie en hulpmiddelen te gebruiken en eventueel NSAID's. Lokale corticosteroidinjecties kunnen zinvol zijn en systemische TNF $\alpha$  blokkers hebben meestal een goed effect op de enthesitis.

## Literatuur

- 1) McGonagle D, Marzo-Ortega H, Benjamin M, et al. Report on the second international enthesitis workshop. Conference summary. *Arthritis Rheum* 2003;48:896-905.
- 2) Naredo E, Batlle-Gualda E, García-Vivar ML, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities. *J Rheumatol*. 2010;37:2110-7.
- 3) Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E, et al. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF-alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology* 2010;49:578-82
- 4) Olivieri I, Barozzi L, Padula A, et al. Retrocalcaneal bursitis in Spondylarthropathy: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1998;25:1352-7
- 5) Vereniging voor Sportgeneeskunde. Richtlijn: Chronische achilles tendinopathie, in het bijzonder de tendinosis, bij sporters. 2007. <http://www.sportgeneeskunde.com/uploads/481/1837/VSG1890.pdf>
- 6) Powell M, Post WR, Keener J, et al. Effective treatment of chronic plantar fasciitis with dorsiflexion night splints: a crossover prospective randomised outcome study. *Foot Ankle Int* 1998;19:10-8
- 7) Crawford F, Atkins D, Young P, et al. Steroid injection for heel pain: evidence of short-term effectiveness. A randomised controlled trial. *Rheumatology* 1999;38:974-7
- 8) Huang Z, Cao J, Li T, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:642-9
- 9) Genc H, Duyur Cakit B, Nacir B, Saracoglu M, Kacar M, Erdem HR. The effects of sulfasalazine treatment on enthesal abnormalities of inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2007 Jul;26(7):1104-10
- 10) Dougados M, Combe B, Braun J, et al: A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430-5
- 11) Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46
- 12) Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2112-7
- 13) Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomised, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91
- 14) Song I-H, Hermann KG, Haibel H, et al: Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 590-6

## VI.4 TNF blokkers bij perifere artritis (Perifere Spondyloarthritis)

Perifere artritis bij SpA wordt in eerste instantie met voldoende hoog gedoseerde NSAID's behandeld en er kunnen intra-articulaire injecties met corticosteroiden worden gegeven. Bij onvoldoende effect wordt daarnaast sulfasalazine aanbevolen in een dosering van 2 tot 3 gram (of de maximaal getolereerde) dosis per dag (1-4). Heeft dit na 3-4 maanden onvoldoende effect dan kan sulfasalazine worden vervangen door een TNF- $\alpha$  blokker zoals beschreven is in deze NVR- richtlijn. Er is geen verschil in effectiviteit van de huidige TNF-blokkers op de artritis.

### Indicatie voor het starten van anti-TNF- $\alpha$ bij axiale SpA met enthesitis of artritis

#### Aanbevelingen:

10. Bij **perifere artritis**: dient eerst behandeld te worden met een lokale corticosteroidinjectie (indien mogelijk) en gedurende 3- 4 maanden met sulfasalazine tenminste 2 gram per dag (tenzij er contra-indicaties zijn of de medicatie niet wordt verdragen).
11. Bij **enthesitis** kan behandeling met lokale corticosteroidinjectie worden overwogen.
12. Wanneer een patiënt met axiale SpA indicatie heeft voor behandeling met een TNF blokker, dan kan de aanwezigheid van **extra-axiale** verschijnselen de keuze van het specifieke preparaat beïnvloeden.

#### Literatuur

1. Amor B, Kahan A, Dougados M, et al. Sulfasalazine and ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med* 1984;101:878.
2. Nissila M et al. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1111-1116.
3. Dougados M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-627.
4. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-2012.

## VI.5 Biologicals bij extra-articulaire manifestaties (EAM) van axiale SpA: uveitis, inflammatoire darmziekten, psoriasis

### Uveitis

Een acute ontsteking van het regenboogvlies, uveitis anterior, komt bij 25-30% van de AS patiënten minstens een keer in de ziekteperiode voor (1) en verdenking hierop is een spoedindicatie voor verwijzing naar de oogarts.

De behandeling door de oogarts omvat meestal lokale therapie met oogdruppels (mydriatica en corticosteroiden) of een enkele keer een intra-oculaire injectie met corticosteroiden. Soms wordt bij een persisterende uveitis een behandeling met een hoge dosis orale corticosteroiden (tot 60 mg prednison per dag) toegepast.

De meeste van de voor AS voorgeschreven geneesmiddelen hebben vaak weinig effect op de uveitis al zijn er wel studies verschenen die beschrijven dat het gebruik van sulfasalazine de kans op een recidief uveitis verkleint (2). De invloed van NSAID's op uveitis anterior is niet duidelijk. Methotrexaat en andere immunosuppressiva worden wel in de oogheelkunde gebruikt bij een refractaire uveitis maar deze middelen hebben weinig effect op de AS zelf. Behandeling van refractaire uveitis met TNF- $\alpha$ -blokkers kan zinvol zijn (3-7).



De literatuur over de werkzaamheid van TNF alfa blokkers op uveitis bij AS berust voornamelijk op retrospectieve studies (8-11). Deze studies suggereren dat adalimumab en infliximab een groter effect hebben op de afname van de uveitis aanvallen dan etanercept, maar dat behandeling zonder TNF alfa blokkers de grootste kans oplevert op recidiverende acute uveitis. Een prospectieve studie over het optreden van uveitis tijdens de behandeling van AS met adalimumab toonde een daling van het aantal aanvallen van uveitis tijdens deze behandeling (12). Intra-oculaire injecties met infliximab zijn overigens zeer toxisch gebleken en worden afgeraden (13). Over golimumab en de werkzaamheid op uveitis anterior zijn tot op heden nog geen data bekend.

In Nederland worden infliximab en adalimumab vergoed in geval van een ernstige, visusbedreigende, therapieresistente vorm van uveitis (ongeacht de diagnose AS) mits deze door de oogarts is vastgesteld.

### **Inflammatoire darmziekten**

Inflammatory Bowel Disease (IBD), nl de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, komen vaker voor bij AS namelijk bij 5-10 %, dan in de gezonde bevolking. De behandeling geschiedt primair door de Maagdarmleverarts.

In geval van IBD bij AS moet terughoudend worden opgetreden met het geven van NSAID's en COXIB's omdat deze middelen de colitis kunnen verergeren (H VI.2.1.2 ).

Van de antireumatica heeft sulfasalazine een gunstig effect op M. Crohn maar geen duidelijk effect op axiale manifestaties van AS (14, 15). De meeste andere, door de MDL-artsen voorgeschreven, immunosuppressiva bij IBD hebben echter geen effect hebben op de klachten van AS. Hier tegenover staat dat de meeste TNF- $\alpha$ -blokkers zowel voor AS als ook op de IBD een gunstige werking hebben (15-19), behalve etanercept (20).

Adalimumab en infliximab zijn goed werkzaam bij zowel IBD als AS. De dosering infliximab (5 mg/kg) is hetzelfde voor de indicaties actieve AS en IBD. Certolizumab is mogelijk werkzaam bij IBD in Nederland is dit middel niet voor deze indicatie geregistreerd en wordt hiervoor niet vergoed. Golimumab is goed werkzaam bij colitis ulcerosa (ref), maar de werkzaamheid is (nog) niet onderzocht bij M. Crohn.

### **Psoriasis**

Psoriasis komt bij ongeveer 10% van de AS patiënten voor. De behandeling van de huidmanifestaties wordt primair door de dermatoloog gedaan en omvat meestal lokale therapie met corticosteroid houdende crèmes of lichttherapie (PUVA).

TNF alfa blokkers, zoals infliximab, etanercept, adalimumab en golimumab zijn goed werkzaam op de huidlesies en nagelafwijkingen bij psoriasis en op de axiale en perifere manifestaties van SpA, al lijkt de effectiviteit van etanercept op de huid wat minder sterk dan van de andere middelen. In sommige gevallen kan een nieuwe manifestatie van psoriasis, nl pustulosis palmoplantaris, optreden tijdens de behandeling met TNF blokkers (23)

Van de effectiviteit van de overige biologicals bij AS met psoriasis, zoals ustekinumab, rituximab, abatacept en tocilizumab, zijn nog onvoldoende data beschikbaar (22).

Ustekinumab, een humaan monoclonaal antilichaam tegen het p40 deel van IL 12 en 23, werkt echter wel goed op huidafwijkingen bij psoriasis (26).

**Tabel.1. Effectiviteit TNF alfa blokkers op extra-axiale manifestaties bij Axiale SpA.**

	Perifere arthritis/ enthesitis	Uveitis	IBD colitis ulcerosa	IBD Crohn	psoriasis
infliximab	+	+	+	+	+
adalimumab	+	+	+	+	+
etanercept	+	+/-	-	-	+
golimumab	+	?	+	?	+
certolizumab	+	?	-	+	+

### **Conclusie biologicals bij EAM van axiale SpA**

Het is belangrijk om bij de keuze van therapeutische mogelijkheden bij AS de aanwezigheid van extra-articulaire manifestaties te laten meewegen in de keuze.

Bij een acute **uveitis** kan meestal worden volstaan met lokale behandeling door de oogarts. Mochten de aanvallen van uveitis snel recidiveren of moeilijk te couperen zijn dan valt behandeling met TNF- $\alpha$ -blokkers te overwegen, zeker als er ook sprake is van hoge ziekteactiviteit van AS. Behandeling met adalimumab of infliximab lijkt dan effectiever te zijn dan met etanercept. Het effect van golimumab en certolizumab op uveitis is nog onvoldoende onderzocht

Wat betreft **IBD** bij AS zijn NSAID's relatief gecontraïndiceerd. Behandeling met adalimumab, infliximab, golimumab (igv colitis ulcerosa) is effectief voor zowel IBD als AS, maar etanercept is dit niet. Certolizumab is in Nederland niet voor de indicatie IBD geregistreerd.

In geval van **psoriasis** bij AS volstaat meestal lokale behandeling door de dermatoloog. In geval van onvoldoende respons op de lokale behandeling zijn bij ernstige psoriasis TNF blokkers zeer effectief.

### **Literatuur**

1. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955-9
2. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, Fonseca A, Gijón-Baños J, Martín-Mola E. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003 Jun;30(6):1277-9
3. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2002;109(12):2342-6.
4. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology.* 2004;111(2):352-6.
5. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Misericocchi E, Baltatzis S, Vredevelde CM. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(4):437-40.
6. Rosenbaum JT. Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3736-7.
7. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006 Dec;113(12):2317-23.
8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2447-51.
9. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Dougados M. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1631-4.

10. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, Freundlich B. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):226-9.
11. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, Kupper H. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):696-701.
12. van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, Visman I, Suttorp Schulten MSA, Dijkmans BAC, Nurmohamed MT. Decreased recurrence rate of uveitis in ankylosing spondylitis treated with adalimumab-an interim analysis. *Clin Exp Rheumatology* 2010;28:630
13. Giganti M, Beer PM, Lemanski N, Hartman C, Schartman J, Falk N. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina.* 2010 Jan;30(1):71-80
14. Brookes MJ, Green JR. Maintenance of remission in Crohn's disease: current and emerging therapeutic options. *Drugs.* 2004;64(10):1069-89.
15. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, Freundlich B. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011 Jun;63(6):1543-51
16. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007 May 15;57(4):639-47.
17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002 May 4;359(9317):1541-9.
18. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2200.
19. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):829-38.
20. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1232-9.
21. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001 Nov;121(5):1088-94.
22. Nash P, Thaçi D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology.* 2006;212(3):238-49
23. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al.; European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):4-12.
24. Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sorensen H, Stander E, Maass U, Lee H, Sterry W, Burmester GR. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):405-7.
25. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2013 Jun 2. doi:pii: S0016-5085(13)00846-9.
26. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):780-9

## **VI.6 Behandeling van osteoporose bij AS, inclusief de rol van bifosfonaten**

AS kent de paradox van botnieuwvorming op plaatsen van ontsteking en de associatie van botmassareductie met verhoogd fractuurrisico (1). Reeds vroeg in het ziektebeloop van AS is er verlies van Bot Minerale Dichtheid (BMD) welke is geassocieerd met ontsteking en verhoogde botresorptie (2-5). De precieze pathogenese is onduidelijk. Behandeling richt zich

nu nog primair op afremmen van botresorptie via bifosfonaten, maar het onderzoeksveld heeft zich inmiddels ook uitgebreid naar het effect van afremmen van ontstekingsreacties.

### **Afremmen botresorptie**

Behandeling van osteoporose bij AS is gelijk aan die van de primaire osteoporose en bestaat uit oefentherapie, valpreventie, calcium- en vitamine D-suppletie en bifosfonaten (6).

Onderzoek toont aan dat bifosfonaten bij AS de BMD doen toenemen (7). Of daarmee fractuurreductie wordt verkregen, is niet onderzocht bij patiënten met AS met osteoporose.

Een eventueel nadelig effect van het gebruik van bisfosfonaten bij AS zou een toename van de vorming van syndesmofyten kunnen zijn, maar ook dit is niet onderzocht.

Bifosfonaten remmen de botresorptie af en door de interactie ontsteking en botresorptie wordt gedacht dat deze middelen effect kunnen hebben op de ziekte-activiteit bij AS.

Maksymowych c.s.(7) deden een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met pamidronaat 60 mg versus 10mg versus placebo bij 84 NSAID-refractaire AS-patiënten. De ASAS 20 respons was 60,2 %. Zij vonden significante verbetering van zowel de BASDAI als de BASFI.

In 3 open label studies werd geen duidelijke respons van bisfosfonaten op AS gevonden (8-10). De invloed van bisfosfonaten op de ziekte-activiteit bij AS is dus nog controversieel en niet duidelijk.

### **Afremmen ontstekingsfactoren**

Behandeling van AS met TNF blokkerende middelen toont in studies een afname van osteitis, en toename van botdichtheid (11,13), maar geen verminderde syndesmofietvorming (12).

### **Literatuur**

- 1) Karberg K., Zochling J., Sieper J., Felsenberg D., Braun J., Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J.Rheumatol.* 2005 jul;32(7):1290 - 1298.
- 2) Gratacos J., Collado A., Pons F., Osaba M., Sanmarti R., Roque M., Larrosa M., Munoz-Gomez J., Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: follow-up study. *Arthritis Rheum* 1999 nov.;42(11):2319-2324.
- 3) Lange U., Kluge A., Strunk J., Teicmann J., Bachmann G., Ankylosing spondylitis and bone mineral density. What is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int.*, 2005;26:115-120.
- 4) Schilling F., Osteoporose der ankylosierenden Spondylitis in Abhängigkeit von deren Verlaufstypen. *Z.Rheumatol.*, 2003;62: 492-495.
- 5) El Maghraoui A., Borderie D., Cherruau B., Edouard R., Dougados M., Roux C., Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis, *J.Rheumatol.* 1999; 26(10):2205-9.
- 6) Forsblad-D'Elia H., Nurkkala M., Zetterberg K., Klingberg E., Carlsten H., Increase in bone mineral density and decrease in wnt-3A, OPG, CTX-1 and osteocalcin in patients with ankylosing spondylitis treated with alendronate, *EULAR* 2012
- 7) Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, Skeith KJ, Aaron SL, Homik J, Davis P, Sholter D, Russell AS.: A six-month randomized, controlled, double-blind, dose response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis: *Arthritis Rheuma.* 2002 Mar;46(3):766-73.
- 8) Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun J.: Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1018-20.
- 9) Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ, Coward SM, Wright GD.: An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover: *Annals of the Rheumatic Disease* 2005;64:338-339.
- 10) Grover R, Shankar S, Aneja R, Marwaha V, Gupta R, Kumar A.: Treatment of ankylosing spondylitis with pamidronate: an open label study, *Annals of the Rheumatic Disease* 2006;65:688-689;doi:10.1136/ard.2005.041392
- 11) Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, van der Heijde D, Braun J: Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann. Rheum Dis* 2008, 67:511-517

- 12) Schett G, Rudwaleit H: Can we stop progression of ankylosing spondylitis? Best Pract Res Clin Rheumatol 2010, 24:363-371
- 13) Geusens P, Lems W.F., review Osteoimmunology and osteoporosis, Arthritis Research&Ther. 2011,13,242

## VII Samenvatting/aanbevelingen

### H I. Rol verwijzers

#### Voorstel nieuwe verwijscriteria axiale SpA voor huisarts:

Chronische rugklachten (bijna dagelijks) > 3 maanden en ontstaan van de klachten < 45<sup>e</sup> levensjaar en/of bij rugklachten in aanwezigheid van HLA-B27

Bijdragende criteria:

- inflammatoire rugklachten (zie noot)
- goede afname van de pijn binnen 48 uur op NSAID's ,
- wisselende bilpijn,
- aanwezigheid van extra axiale manifestaties (nu of in voorgeschiedenis) zoals: perifere artritis, dactylitis, achillespeesontsteking, inflammatoire darmziekte, psoriasis, uveïtis anterior
- verhoogd CRP of BSE
- positieve familie anamnese voor SpA (psoriasis, IBD, uveïtis anterior, ankyloserende spondylitis, reactieve artritis) bij eerste of tweedegraads familieleden

#### Inflammatoire rugklachten (volgens ASAS):

Men spreekt van inflammatoire rugklachten  $\geq 4$  van de 5 volgende kenmerken aanwezig zijn:

- ontstaan van de klachten < 40<sup>e</sup> levensjaar
- geleidelijk ontstaan
- verbetering bij bewegen
- geen verbetering in rust
- nachtelijke pijn (met verbetering na het opstaan)

### H II Classificatie spondyloartritis

#### ASAS classificatiecriteria voor axiale SpA

$\geq 3$  maanden bestaande rugpijn met aanvang klachten vóór het 45<sup>ste</sup> levensjaar

Sacro-iliïtis bij beeldvormend onderzoek en $\geq 1$ SpA-kenmerk*	Of	Positieve HLA-B27 status en $\geq 2$ andere SpA-kenmerken*
<b>* SpA-kenmerken:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Inflammatoire rugpijn</li><li>- Enthesitis (hiel)</li><li>- Acute uveïtis anterior</li><li>- Dactylitis</li><li>- Psoriasis</li><li>- Ziekte van Crohn / colitis ulcerosa</li><li>- Goede respons op NSAID's</li><li>- Positieve familieanamnese voor SpA</li><li>- Aanwezigheid van HLA-B27</li><li>- Verhoogd C-reactief proteïne (CRP)</li></ul>		
Voor classificatie dient de patiënt te voldoen aan de radiologische arm (sacroiliïtis met $\geq 1$ SpA kenmerk) of de klinische arm (HLA-B27 positief met $\geq 2$ andere SpAkenmerken)		

### Gemodificeerde New York criteria (1984) voor AS (1)

**Klinische criteria:**

- lage rugpijn gedurende minstens 3 maanden die verbetert met bewegen en niet door rust
- beperkte beweeglijkheid van de lumbale wervelkolom in het sagittale en frontale vlak
- verminderde thoracale ademexcursie

**Radiologisch criterium:**

- bilaterale sacroiliitis, graad 2-4 of unilaterale sacroiliitis, graad 3-4

Definitieve classificatie van AS wordt gesteld bij aanwezigheid van sacroiliitis unilateraal graad 3 of 4 of bilateraal graad 2-4 en minimaal 1 klinisch criterium.

### ASAS classificatiecriteria perifere SpA

#### Artritis of dactylitis of enthesitis

**Plus  $\geq 1$  van de volgende SpA-kenmerken:**

- Psoriasis
- Inflammatoire darmziekte
- Uveitis
- Voorafgaande infectie
- HLA-B27
- Sacroiliitis

**of Plus  $\geq 2$  van de volgende SpA-kenmerken:**

- Artritis
- Dactylitis
- Enthesitis
- Positieve familie-anamnese voor SpA
- Inflammatoire rugpijn (ooit)

Voor classificatie perifere SpA dient de patiënt te voldoen aan het ingangscriterium plus  $\geq 1$  of 2 andere SpA kenmerken

### H III Extra-articulaire manifestaties en comorbiditeit

**Uveitis anterior**

Bij 25-30% van de AS patienten, HLA-B27 geassocieerd  
Sympt: unilateraal, heftige pijn oog, roodheid, fotofobie  
Met spoed: behandeling door oogarts

**Inflammatoire darmziekte (M Crohn of colitis ulcerosa)**

Bij 5-15% van de AS patienten,  
Bij afwijkend defaecatiepatroon: doorverwijzing gastro-enteroloog

**Psoriasis**

Bij 10-25% van de AS patienten,  
Vaak SpA gecombineerd met perifere artritis  
Beleid evt. afstemmen met dermatoloog

### **Osteoporose**

- advies om 3-5 jaar na de diagnose bij hoog risicopatienten (man, hoge ziekteactiviteit, verhoogd CRP, hoge BASFI en veel syndesmofietvormig) BMD te meten en X-LWK te maken om wervelfracturen uit te sluiten.
- BMD-meting middels een dexascan van de LWK in vroeg stadium ziekte is betrouwbaar,
- bij gevorderde AS heeft BMD-meting van het femur heeft de voorkeur.
- Behandeling van osteoporose bij AS is gelijk aan die van de primaire osteoporose en bestaat uit oefentherapie, valpreventie, calcium- en vitamine D-suppletie en eventueel bifosfonaten, daar het effect van deze middelen is bij AS niet specifiek uitgezocht

### **Hart- en vaatziekten**

- Het cardiovasculair risico is verhoogd bij patiënten met AS en hierom is cardiovasculair risicomangement (CV-RM) noodzakelijk is. Dit bestaat uit een jaarlijkse screening (en zo nodig behandeling) van cardiovasculaire risicofactoren, zoals bloeddruk en lipiden en een effectieve antireumatische therapie.
- Medicamenteuze behandeling van een verhoogde bloeddruk en/of een verhoogd cholesterol is alleen geïndiceerd als het 10 jaarsrisico op cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit meer is dan 20%.
- De streefwaarde voor de bloeddruk is een systolische bloeddruk  $\leq 140$  mmHg en de streefwaarde bij cholesterolverlagende therapie is een LDL-cholesterol van  $< 2,5$  mmol/L
- Een routinematig ECG of echocardiografie is thans niet aangewezen

## **IV Aanwijzingen voor de reumatoloog bij het stellen van de diagnose**

### **Anamnese**

- inflammatoire rugpijn:
- alternerende bilpijn
- goede reactie rugpijn op NSAIDs
- ochtendstijfheid
- moeheid
- inflammatoire thorax- of sternumpijn
- perifere (oligo)arthritis
- dactylitis
- enthesitis en in het bijzonder pijn bij de aanhechting van de Achillespezenen da fascia plantaris (hielpijn)
- inflammatoire darmziekte (IBD)
- uveïtis anterior
- psoriasis
- hartritmestoornissen
- positieve familie anamnese voor axiale SpA, psoriasis, uveitis, reactieve artitis of IBD bij 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> graads familieleden

### **Lichamelijk onderzoek**

- gewicht en lengte
- polsfrequentie en bloeddruk
- hartgeruis
- psoriais van huid en nagels
- roodheid ogen en onregelmatige pupil
- beweeglijkheid lumbale wervelkolom: (gemodificeerde) Schober index, lateroflexie,



- beweeglijkheid cervicale wervelkolom: rotaties L/R, extensie, occiput-muur afstand en /of tragus-muur afstand
- maximale ademexcursie thorax
- beweeglijkheid schouders en heupen
- perifere artritis
- enthesitis

**Laboratorium onderzoek:**

- BSE en/of CRP
- HLA-B27: alleen op indicatie, dat wil zeggen bij sterke klinische verdenking en afwezigheid van radiologische tekenen van sacroïliitis
- Bloedbeeld en in serum kreatinine, alkalische fosfatase, ALAT/ASAT op indicatie
- Urinesediment en eiwit in urine op indicatie

**Radiologisch onderzoek**

- X-Bekken, eventueel X-SI-gewrichten (zie\*)
- bij bewegingsbeperkingen van de wervelkolom en bij sterke klinische verdenking op spondylitis: X-thoracolumbale en X-cervicale wervelkolom om eventuele andere afwijkingen die passen bij AS (syndesmofyten) op te sporen
- Bij sterke verdenking en negatieve rontgen: MRI SI-gewrichten (zie\*\*):
- Bij een contra-indicatie voor MRI valt een CT-scan van de SI-gewrichten te overwegen

**Aanvullend onderzoek:** op indicatie ECG bij hartritmestoornis en echografie van het hart bij klepvitium.

**\* Radiologische indeling sacroïliitis**

Graad 0: normale sacroiliacale gewrichten.

Graad 1: dubieuze afwijkingen

Graad 2: geringe maar zeker sacroïliitis met sclerose, kleine erosie zonder gewrichtsspleetverandering.

Graad 3: matig of uitgesproken sacroïliitis met erosieve veranderingen, subchondrale sclerose, verwijding en vernauwing en partiële ankylosering.

Graad 4: geheel geankyloseerde sacroiliacale gewrichten.

## **\*\* ASAS criteria voor definitieve diagnose sacroiliitis bij MRI bij SpA**

A: type bevindingen vereist voor definitie sacroiliitis bij MRI

- actieve inflammatoire lesies van de SI gewrichten zijn nodig voor de definitie van “sacroiliitis bij MRI” als een van de twee beeldvorming items bij de ASAS classificatie criteria voor axiale SpA
- Beenmergoedeem (STIR) of osteitis (T1 post gadolinium) , zeer suggestief voor SpA moet duidelijk aanwezig zijn en gelokaliseerd in de karakteristieke anatomische gebieden (subchondraal of periarticulair beenmerg)
- Aanwezigheid van alleen synovitis, enthesitis of capsulitis zonder begeleidend beenmergoedeem/osteitis is niet voldoende voor de definitie sacroiliitis bij MRI
- Structurele laesies zoals vetdepositie , sclerose, erosie of benige ankylose wijzen op doorgemaakte ontsteking, maar op dit ogenblik zonder begeleidend beenmergoedeem/osteitis onvoldoende voor definitieve sacroiliitis bij MRI zoals benodigd voor de ASAS classificatiecriteria voor axiale SpA.

B: hoeveelheid benodigd signaal bij MRI

- bij aanwezigheid 1 laesie per MRI snede passend bij actieve ontsteking moet de laesie op 2 opeenvolgende sneden zichtbaar zijn.
- bij aanwezigheid meer dan 1 laesie op 1 snede is 1 snede voldoende

## **V. Screeningsparameters bij follow-up**

**Anamnese:** evaluatie klachten idem als bij eerste consult, medicatie.

**Lichamelijk onderzoek:**, extra-articulaire manifestaties en op indicatie intern onderzoek (inclusief lengte, gewicht, bloeddruk, polsfrequentie).

Reumatologisch onderzoek minimaal om het jaar: occiput-muur afstand en/of tragus-muur afstand, cervicale rotatie, maximale ademexcursie, lateroflexie LWK, gemodificeerde Schober index, aantal ontstoken gewrichten en pijnlijke entheses.

**Laboratoriumonderzoek:** BSE/CRP minimaal een maal per jaar, op indicatie bloedbeeld, leverenzymen, serum kreatinine, urinesediment en eiwit.

**Radiologie:** X-cervicothoracolumbale wervelkolom en bekken en bij langdurige klachten ook de aangedane gewrichten. Herhaling kan zinvol zijn na 2-4 jaar ter beoordeling van de ernst van de ziekte en indien dit consequenties heeft voor de behandeling.

**ECG:** te overwegen en bij ritme- of geleidings-stoornissen.

**Vragenlijsten:** BASDAI of de ASDAS (zie tabel) bij voorkeur elk consult maar minimaal eenmaal per jaar; de BASFI eenmaal per 2 jaar herhalen.

**Poliklinische controle** afhankelijk van de patiënt, de ziekte-activiteit en de ziekteprogressie en een controlefrequentie kan zo variëren van 1 tot 4 maal per jaar. Een patiënt dient altijd door de reumatoloog gecontroleerd te worden bij het gebruik van DMARD's en biologicals.

**DEXA-scan** LWK en femur: bij langer bestaande AS zonder substantiële syndesmofytvorming (of DEXA-scan femur bij uitgebreide syndesmofytvorming): om de 3-5 jaar na diagnose bij hoog risicopatienten (man, hoge ziekteactiviteit, verhoogd CRP, hoge BASFI en veel syndesmofietvormig) en X-LWK te maken om wervelfracturen uit te sluiten.

**Cardiovasculaire risicofactoren:**

screening jaarlijks (en zo nodig behandeling) van verhoogde bloeddruk en/of een verhoogd cholesterol is alleen geïndiceerd als het 10 jaarsrisico meer is dan 20%.

## Ankylosing Spondylitis Disease activity Score (ASDAS)

### ASDAS CRP

= 0,12 x rugpijn + 0,06 duur x ochtendstijfheid + 0,11 x patient global assessment + 0,07 x perifere pijn/zwelling + 0,58 x Ln(CRP+1)

### ASDAS BSE

= 0,08 x rugpijn + 0,07 x duur ochtendstijfheid + 0,11 x patient global assessment + 0,09 x perifere pijn/zwelling + 0,29 x  $\sqrt{\text{(BSE)}}$

## VI Behandeling

### Niet medicamenteuze therapie.

- Reumaverpleegkundige: voorlichting en leefstijladviezen
- Oefentherapie: bij voorkeur Mensendieck/Cesar therapeut of in AS gespecialiseerde fysiotherapeut en daarna voor langdurige groepsoefentherapie.
- Orthopedische chirurgie: bij zeer ernstige flexiehouding en gewrichtsaantasting

### Medicamenteuze therapie

#### NSAID's en COXIB's

NSAID's/COXIBs zijn een onmisbaar onderdeel van de behandeling van AS en het is van belang deze middelen frequent in een voldoende hoge, anti-inflammatoire, dosering te gebruiken. Mogelijk hebben deze middelen een vertragend effect op de radiologische progressie maar dit is nog niet geheel duidelijk. Bij een aangetoonde HVZ of aanwijzingen voor een actieve IBD wordt terughoudendheid geadviseerd met het gebruik van zowel NSAID's als COXIB's. De gastro-intestinale complicaties kunnen aanzienlijk gereduceerd worden door het gebruik van COXIB's of klassieke NSAID's met een protonpompremmer.

#### DMARD's

DMARD's zijn niet effectief bij axiale SpA, behalve sulfasalazine dat effectief is bij perifere SpA. Sulfasalazine in een dosering van 2000 tot 3000 mg per dag kan verbetering geven van de perifere artritis in combinatie met NSAID's en eventuele lokale injecties met corticosteroiden

## Biologicals bij axiale SpA

Tabel.1. Effectiviteit TNF alfa blokkers op extra-axiale manifestaties bij Axiale SpA.

	Perifere arthritis/ enthesitis	Uveitis	IBD colitis ulcerosa	IBD Crohn	psoriasis
infliximab	+	+	+	+	+
adalimumab	+	+	+	+	+
etanercept	+	+/-	-	-	+
golimumab	+	?	+	?	+
certolizumab	+	?	-	+	+

### Indicatie voor het starten van anti-TNF- $\alpha$ bij AS

1. Actieve ziekte bij een patiënt met de **diagnose axiale SpA, type AS**, die voldoet aan de gemodificeerde New York criteria. Actieve ziekte wordt gedefinieerd als: een BASDAI-score  $\geq 4$  (0-10) of een of ASDAS  $> 2,1$  plus de mening van de behandelende reumatoloog dat anti-TNF-behandeling moet worden gestart, nadat de standaardtherapie heeft gefaald.
2. Indien een patiënt gedurende **tenminste 8-12 weken is behandeld met adequate fysiotherapie/hydrotherapie en voorlichting in combinatie met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van tenminste 2 NSAID's** en desondanks klachten houdt is er sprake van falen van de standaardtherapie. Een kortere periode mag worden aangehouden indien deze therapie niet goed wordt verdragen, er toxiciteit optreedt of er contra-indicaties zijn of bij objectieve maten van hoge ziekteactiviteit.
3. Bij alleen **axiale** manifestaties is er geen voorbehandeling met een DMARD noodzakelijk.
4. Ter beoordeling van de response wordt 3 maanden na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden de ziekteactiviteit beoordeeld (BASDAI of ASDAS). Response wordt gedefinieerd als BASDAI 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2 eenheden (schaal 0-10) of ASDAS verbetering van  $\geq 1,1$  (of totaalscore ASDAS  $< 1,3$ ).
5. Daarnaast moet de reumatoloog bepalen of continuering al dan niet zinvol is. De beoordeling door de reumatoloog is gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, BSE en/of CRP

### Indicatie voor het starten van anti-TNF- $\alpha$ bij patienten met niet-radiologische axiale SpA

6. Indicatie voor behandeling met anti-TNF bij een patiënt met de diagnose **niet-radiologische axiale SpA**, wordt gevormd door een combinatie van: actieve ziekte (gedefinieerd als: een BASDAI-score  $\geq 4$  (0-10) of een of ASDAS  $> 2,1$ ) **plus verhoogd CRP en/of actieve sacro-iliitis op MRI**, plus de mening van de behandelende reumatoloog dat anti-TNF-behandeling moet worden gestart, nadat de standaardtherapie heeft gefaald.
7. Indien een patiënt gedurende **tenminste 8-12 weken is behandeld met adequate fysiotherapie/hydrotherapie en voorlichting in combinatie met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van tenminste 2 NSAID's** en desondanks klachten houdt is er sprake van falen van de standaardtherapie. Een kortere periode mag worden aangehouden indien deze therapie niet goed wordt verdragen, er toxiciteit optreedt of er contra-indicaties zijn of bij objectieve maten van een hoge ziekteactiviteit.
8. Ter beoordeling van de response wordt 3 maanden na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden de ziekteactiviteit beoordeeld (BASDAI of ASDAS). Response wordt gedefinieerd als BASDAI 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2 eenheden (schaal 0-10) of ASDAS verbetering van  $\geq 1,1$  (of totaalscore ASDAS  $< 1,3$ ).

9. Daarnaast moet de reumatoloog bepalen of continuering al dan niet zinvol is. De beoordeling door de reumatoloog is gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, BSE en/of CRP.

### **Indicatie voor het starten van anti-TNF- $\alpha$ bij axiale SpA met enthesitis of artritis**

10. Bij **perifere artritis**: dient eerst behandeld te worden met een lokale corticosteroidinjectie (indien mogelijk) en gedurende 3- 4 maanden met **sulfasalazine** tenminste 2 gram per dag (tenzij er contra-indicaties zijn of de medicatie niet wordt verdragen).

11. Bij **enthesitis** kan behandeling met lokale corticosteroidinjectie worden overwogen.

12. Wanneer een patiënt met axiale SpA indicatie heeft voor behandeling met een TNF blokker, dan kan de aanwezigheid van **extra-axiale** verschijnselen de keuze van het specifieke preparaat beïnvloeden