

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- Bruinsma¹, J.C.M. Oostveen², J.C. van Denderen³, P.B.J. de Sonnaville⁴, M.T. Nurmohamed^{1,3}, A van Tubergens⁵, F van Gaalen⁶, A Spoorenberg⁷, M.J.A.M. Franssens⁸

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

Disclaimer augustus 2020: De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is voornemens de richtlijn axiale spondyloartritis in de nabije toekomst te herzien. Tot die tijd blijft het hoofdstuk over biological DMARDs uit de richtlijn uit 2014 actueel.

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 ontstekingswit tumor necrosis factor alfa (TNF- α), 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 patiënten (22). De TNF alfa blokkers kunnen in combinatie met NSAID's worden voorgeschreven maar zonder methotrexaat (zie hier boven: combinatietherapie). Het percentage patiënten met een goede klinische respons 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 artritis, 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 artritis en enthesitis reageren over het algemeen goed op de TNF-blokkers. Naast de klinische verbetering neemt ook het ontstekingsbeeld op de MRI van de SI-gewrichten en wervelkolom af (27-30). Daarnaast wordt bij een groot aantal patiënten een toename van botmineraaldichtheid geconstateerd (22).

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

Indicatie voor het starten van anti-TNF- α 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 > 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 > 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 lichamenlijk onderzoek, BSE en/of CRP

Indicatie voor het starten van anti-TNF- α bij patiënten met niet-radiologische axiale SpA

Patiënten 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- α 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 > 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 > 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 lichamenlijk onderzoek, BSE en/of CRP.

Voor de werkzaamheid van TNF-blokkers op de **artritis 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 afneemt (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.

Certolizumab pegol is een subcutane TNF blokker (na een oplaaddosering, 200mg/2 weken) die effectief is bij reumatoïde artritis en psoriasis. Recent is de effectiviteit aangetoond 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- α - 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- α - 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- α -blokkerende behandeling zijn: hematologische afwijkingen, het ontstaan van auto-antilichamen (moet dit hier staan? Ze zijn aangetoond niet klinisch relevant, mi wel i.v.m. verminderde effectiviteit) en het optreden van overgevoeligheidsreacties.

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

Er zijn geen data voorhanden waaruit blijkt dat het risico op maligniteiten onder TNF- α 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- α -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- α -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 (Salofoalk) 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 o f 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 spondylarthritits without radiografically 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, Cawke 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, Kruijthof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herseens 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 spondyloartritis. 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 enthesese 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 nachtsplank 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. Corticosteroïdinjecties 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 corticosteroïdinjectie rationeler, maar er zijn weinig studies. Op korte termijn effect heeft een corticosteroïdinjectie 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 corticosteroïdinjecties zijn peesruptuur en lokale atrofie (ook van vet pad onder de calcaneus). Daarom is men terughoudend met corticosteroïdinjecties 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 corticosteroïdinjectie (8).

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

TNF α 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 α 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 α 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 α 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- α 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- α 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- α -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- α -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	+	?	+	?	+
certolizuma b	+	?	-	+	+