

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

M.A.C. van der Weijden



De paradox van bot en daar aan voorbij, klinische studies bij vroege Spondylarthropathieën

Nederlandse samenvatting

In **Hoofdstuk 1** worden de doelstellingen en de strekking van dit proefschrift besproken. Allereerst geeft dit hoofdstuk een overzicht van Spondylarthropathieën (SpA) en Ankyloserende spondylitis (AS), osteoporose en wervelfracturen (WF) en tot slot geeft het de relatie tussen deze onderwerpen weer. In dit kader wordt eveneens de diagnostiek, epidemiologie en de pathogenese besproken. Verder wordt een nieuwe techniek besproken om AS in een eerder stadium te diagnosticeren en zal nader worden ingegaan op wat de ziekte SpA voor invloed heeft op werkparticipatie.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de literatuur met betrekking tot de prevalentie van een lage botmineraaldichtheid (BMD) bij vroege AS. In dit kader hebben we artikelen gebruikt die (i) de gemodificeerde New York criteria hebben toegepast voor de diagnose AS, (ii) die patiënten includeerden met een ziekte duur korter dan 10 jaar en (iii) bij wie osteoporose en osteopenie werden vastgesteld (volgens de WHO criteria). Verminderde BMD was gedefinieerd als een T-score $<-1,0$, hetgeen zowel osteopenie als osteoporose omvat. Zeven artikelen voldeden aan de hiervoor genoemde criteria. Review van deze artikelen toonde dat de totale prevalentie van verminderde BMD 54% ($n=229/424$) bedroeg voor de lumbale wervelkolom en 51% ($n=224/443$) voor de heup. De prevalentie van osteopenie respectievelijk osteoporose voor de lumbale wervelkolom bedroeg 39% respectievelijk 16% en voor de heup 38% respectievelijk 13%.

Concluderend laat deze review van zeven artikelen zien dat een lage BMD vaak voorkomt in een relatief jonge en hoofdzakelijk mannelijke populatie van AS patiënten. De totale prevalentie van lage BMD bedroeg 51-54% en osteoporose was aanwezig in 13-16% van de AS patiënten met een korte ziekte duur.

Hoofdstuk 3 beschrijft de prevalentie en risicofactoren van een lage botmineraaldichtheid bij patiënten met een recent gediagnosticeerde Spondylarthropathie. In deze cross-sectionele studie werd bij 130 vroege SpA patiënten (met een ziekte duur van 7 maanden) de BMD van de lumbale wervelkolom en heupen gemeten. De uitkomstmaat BMD was gedefinieerd als osteoporose, osteopenie en normale botdichtheid. Van de vroege SpA patiënten had in

totaal 9% osteoporose, 38% osteopenie en 53% had een normale BMD. Uni- en multivariate logistische regressie werd toegepast om de risicofactoren van een lage BMD te onderzoeken. Middels univariate analyse bleek het mannelijk geslacht, de diagnose AS, een verhoogd CRP (een ontstekings eiwit), een hoge BASFI-score (een matige functionaliteits-index) en een hoge BASMI-score (een matige beweeglijkheidsindex) significant geassocieerd te zijn met een lage BMD. In het multivariate model lieten het mannelijke geslacht (odds ratio (OR) 4,18, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,73-10,09), een hoge BASMI (OR 1,54, 95% BI 1,14-2,07) en een hoge BASFI (OR 1,18, 95% BI 1,00-1,39) ook een relatie zien met een lage BMD.

Concluderend liet ons vroege SpA cohort met relatief jonge SpA patiënten (gemiddelde leeftijd van 38 jaar) een hoog percentage (47%) lage BMD zien in de heup en de lumbale wervelkolom. De lage BMD was geassocieerd met het mannelijk geslacht en verminderde functionele capaciteit (gemeten middels BASMI en BASFI). Deze bevindingen benadrukken het feit dat lage BMD al vaak voorkomt in een vroeg stadium van de ziekte en geassocieerd is met ziekteactiviteit. Verder onderzoek is nodig om de klinische relevantie van deze bevinding betreffende lage BMD te bestuderen.

In **Hoofdstuk 4** wordt de prevalentie van wervelfracturen bij vroege SpA patiënten bestudeerd, en de hiermee geassocieerde demografische en ziektegerelateerde variabelen. Recent gediagnosticeerde SpA patiënten (van het Early SpA cohort) werden geïncludeerd indien zowel de BMD metingen als de röntgenfoto's van de wervelkolom aanwezig waren. Wervelfracturen werden beoordeeld volgens de methode van Genant et al.: fracturen waren gedefinieerd als een afname van $\geq 20\%$ van een wervellichaam. Beschrijvende statistiek, t-testen en logistische regressie analyses werden gebruikt om de relatie tussen wervelfracturen, demografische en ziektegerelateerde variabelen, radiografische schade en BMD te bestuderen. In totaal werden 113 vroege SpA patiënten geïncludeerd met een ziekte duur van 7 maanden en een gemiddelde leeftijd van 37 jaar. Zeventien patiënten (15%) hadden minimaal één wervelfractuur, waarvan drie patiënten zelfs twee wervelfracturen hadden. De meeste wervelfracturen waren gelokaliseerd ter hoogte van het borstkasniveau, namelijk thoracale wervels 6 tot 8. Bij patiënten met een wervelfractuur was de BMD van de lumbale wervelkolom lager dan de BMD van patiënten zonder een wervelfractuur (t-test: $p=0,043$). Arthritis psoriatica (PsA) met betrokkenheid van de

wervelkolom was significant geassocieerd met een hoger risico op wervelfracturen (OR: 4,62, 95% BI 1,15-18,58, $p=0,031$).

Concluderend kan worden gesteld dat in een vroege SpA groep van 113 patiënten met een jonge leeftijd en slechts een ziekte duur van 7 maanden, reeds 15% minstens één wervelfractuur had. De wervelfracturen waren geassocieerd met een lage BMD van de lumbale wervelkolom en met Arthritis psoriatica. Verder heeft deze studie laten zien dat de meeste wervelfracturen asymptomatisch waren en niet waren opgemerkt tijdens routinematige diagnostiek, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling van vroege SpA patiënten.

In **Hoofdstuk 5** worden de effecten beschreven van de TNF-blokker etanercept bij AS patiënten met een hoge ziekte activiteit op de botmineraaldichtheid en wervelfracturen na twee jaar behandeling. Tevens zijn de veranderingen van botmarkers in het bloed (CTX-I, CTX-II, RANKL, OPG, Osteocalcine) en radiologische schade van de wervelkolom bestudeerd. De BMD van de lumbale wervelkolom en heupen werd gemeten op baseline en na twee jaar, evenals de radiologische schade (mSASSS, inclusief de thoracale wervelkolom), wervelfracturen (middels de semi-kwantitatieve Genant methode) en veranderingen in botmarkers. Negenenveertig actieve AS patiënten lieten na twee jaar behandeling met etanercept een stijging van de BMD van de heup zien van 2,2% ($p=0,014$) en een stijging van de BMD van de lumbale wervelkolom van 7,0% ($p<0,001$). De ziekte activiteit liet een duidelijke daling zien: de BASDAI daalde significant ($p<0,001$) alsmede de hoogte van de ontstekingsparameters (CRP en BSE) ($p<0,001$). Echter, ondanks de behandeling met etanercept, verdubbelde het aantal patiënten met een wervelfractuur (van 6 naar 15 patiënten, $p=0,004$) en steeg de radiologische schade significant (van 12,1 naar 18,5, $p<0,001$). De botmarkerspiegels toonden geen significante veranderingen.

Samenvattend blijkt uit deze prospectieve longitudinale cohort studie bij AS dat na twee jaar behandeling met etanercept, de BMD van de heup en de wervelkolom significant steeg, maar dat ook het aantal patiënten met wervelfracturen en de ernst van deze wervelfracturen toenam. Daarnaast steeg ook de radiologische schade significant, inclusief die van de thoracale wervelkolom. Aldus bleek het gunstige effect van anti-TNF op de botdichtheid gepaard te gaan met ongunstige uitkomsten op wervelfracturen en radiologische schade.

In het kader van het vinden van nieuwe technieken voor vroegtijdige opsporing van SpA, wordt in **Hoofdstuk 6** een pilot studie beschreven waarin de potentie van PET-CT ten aanzien van het visualiseren van AS activiteit wordt getest. Er zijn stapsgewijs verschillende PET tracers onderzocht. Eerst zijn PET-CT scans van het gehele lichaam met [18F]FDG en [11C](R)PK11195 (tracers voor ontsteking) verkregen van 10 AS patiënten die voldeden aan de gemodificeerde New York criteria. Vijf van deze patiënten hadden een lage ziekte activiteit volgens de BASDAI, en vijf van hen hadden een hoge ziekte activiteit en waren geschikt voor anti-TNF behandeling. Vervolgens is er een extra PET-CT scan gemaakt met [18F]Fluoride (bot-tracer) van twee AS patiënten met een hoge ziekte activiteit. Als referentie methode werden MRI scans gemaakt van de totale wervelkolom en sacro-iliacale gewrichten, en daarnaast waren conventionele röntgenfoto's van de totale wervelkolom en sacro-iliacale gewrichten beschikbaar van alle patiënten. De resultaten van de eerste 10 patiënten lieten op PET-CT scans geen verhoogde opname zien van de ontstekingsmarkers [18F]FDG en [11C](R)PK11195. Daarentegen liet de MRI een totaal van vijf botoedeem laesies zien bij drie van de 10 patiënten. Bij de twee additionele AS patiënten, die werden gescand met [18F]Fluoride PET-CT, konden 17 gebieden met een verhoogde opname worden waargenomen in zowel de wervelkolom als de SI gewrichten. Echter, de tracer [18F]FDG liet slechts drie laesies zien, waarbij de opname vijf keer lager was dan de [18F]Fluoride tracer en opnieuw werden geen [11C](R)PK11195 positieve laesies gevonden. De MRI detecteerde bij deze twee patiënten negen laesies en zes van de negen kwamen overeen met de anatomische positie van [18F]Fluoride uptake. Conventionele röntgenfoto's lieten structurele botveranderingen zien in 11 van de 17 [18F]Fluoride PET positieve laesies.

Concluderend lijken de PET-CT data te laten zien dat AS activiteit eerder weerspiegeld wordt in botactiviteit (formatie) dan in ontsteking. De resultaten laten ook de potentiële waarde zien van PET-CT voor het visualiseren van AS activiteit, gebruikmakend van de bot-tracer [18F]Fluoride. In tegenstelling tot actieve reumatoïde artritis blijken de ontstekingstracers [18F]FDG en [11C](R)PK11195 minder bruikbaar te zijn voor het visualiseren van AS.

Hoofdstuk 7 omvat een onderzoek naar de impact van vroege Spondylarthropathieën op werkparticipatie en onderzocht wordt welke variabelen geassocieerd zijn met werk uitkomsten. Ten gevolge van pijn, vermoeidheid, spinale en extra-spinale manifestaties van

SpA ervaren veel patiënten functionele en sociale beperkingen die kunnen leiden tot een verminderde kwaliteit van leven. Functionele beperkingen leiden tot verminderd werkvermogen, hetgeen ingrijpende economische consequenties heeft voor de patiënt en de maatschappij. Meer inzicht in de omvang en determinanten van sociale en werkgerelateerde problemen zou kunnen helpen om patiënten, door adequate professionele counseling en beroepsrevalidatie, in het arbeidsproces te houden. Patiënten die al reeds deelnamen aan het Early SpA cohort, met een leeftijd tussen de 18 en 65 jaar, kregen een vragenlijst toegestuurd over werkparticipatie. Van de 140 patiënten die de enquête terugstuurden, had reeds 19% geen betaalde baan door hun ziekte, terwijl de gemiddelde leeftijd slechts 41 jaar was en ze een ziekte duur hadden die korter was dan 5 jaar. Ziekteverzuim in één of meer gevallen in het afgelopen jaar ten gevolge van SpA werd gerapporteerd in ongeveer 30% van de werkende populatie. Bovendien ervoer een substantieel deel van de SpA patiënten werkgerelateerde (21%) en carrièregerelateerde (31%) problemen. Verder rapporteerde 59% procent van de patiënten een normale productiviteit tijdens het werk, terwijl 41% een verminderde productiviteit aangaf ten gevolge van SpA. Multivariabele regressie analyse liet zien dat een hoge BASMI (verminderde beweeglijkheid) en ASQoL (verminderde kwaliteit van leven) significant geassocieerd waren met het niet hebben van een baan en met verminderde productiviteit tijdens het werk. Van de patiënten rapporteerde 42% dat de reumatoloog geen aandacht had voor het werk of werkgerelateerde problemen en 47% zocht medische hulp elders. Vooral patiënten die in het afgelopen jaar ziekteverzuim rapporteerden, bezochten vaker de reumatoloog en andere zorgverleners, en hadden meer hulp nodig bij de dagelijkse activiteiten vergeleken met patiënten die werkten zonder ziekteverzuim.

Concluderend blijken de problemen op het gebied van arbeidsparticipatie bij vroege SpA patiënten substantieel te zijn. Bij relatief jonge SpA patiënten met een milde ziekte activiteit en een korte ziekte duur van <5 jaar, heeft reeds 19% geen betaalde baan, is er sprake van 30% ziekteverzuim en 40% verminderde productiviteit. Bovendien ervaart een substantieel deel van de SpA patiënten reeds werkgerelateerde problemen of carrièreproblemen ten gevolge van SpA klachten. Deze problemen kunnen herkend worden indien een goede arbeidsanamnese wordt verricht. Vroege verwijzing en goede samenwerking tussen verschillende specialisten als bedrijfsartsen, verzekeringsartsen en ergotherapeuten kan een belangrijk verschil maken voor deze patiënten. Er is derhalve al in

een vroeg stadium van de ziekte meer aandacht nodig, niet alleen voor het lichamenlijk lijden van SpA patiënten, maar ook voor werkgerelateerde aspecten van deze ziekte.

Algemene discussie

Samengevat benadrukt dit proefschrift dat zich reeds in een vroeg stadium van SpA veel problemen voordoen. Bij veel vroege SpA patiënten wordt al veel botdichtheidsverlies geconstateerd, vaak gecompliceerd met ‘onopgemerkte’ wervelfracturen. Behandeling met een TNF-blokker verhoogt de BMD maar deze behandeling blijkt niet het ontstaan van nieuwe wervelfracturen of de radiologische progressie te voorkomen. Verder is er al een aanzienlijk ‘stil’ verlies van sociale participatie ten gevolge van SpA ondanks de relatief lage ziekte activiteit in het vroege stadium van de ziekte. Tot slot lijken nieuwe beeldvormingstechnieken zoals PET-CT scans veelbelovend om patiënten in een vroeger stadium te diagnosticeren.

Bot

Het is niet gebruikelijk om patiënten met een SpA of AS routinematig te beoordelen op osteoporose, aangezien hiervoor geen richtlijnen bestaan en de meeste patiënten jonge mannen zijn die normaliter niet tot de risicogroep behoren. Echter, uit onze review bleek dat de helft van de patiënten met AS en een ziekte duur korter dan 10 jaar al een lage BMD heeft (T-score <-1,0), niet alleen in de heupen maar ook in de lumbale wervelkolom (51% respectievelijk 54%). Verder bleek osteoporose reeds bij 16% aanwezig in de lumbale wervelkolom en bij 13% in de heupen. Deze percentages werden bevestigd in ons Amsterdamse Early SpA cohort met zelfs een nog kortere ziekte duur van slechts 7 maanden. We toonden in deze groep vergelijkbare percentages van lage BMD (47%) en osteoporose (9%), hetgeen aanduidt dat lage BMD en osteoporose al reeds aanwezig zijn in een heel vroeg ziektestadium. Risicofactoren voor lage BMD waren het mannelijk geslacht en verminderde functionele capaciteit (hoge BASMI en BASFI scores). De identificatie van deze risicofactoren voor lage BMD bij SpA is belangrijk, niet alleen om meer inzicht te krijgen in de pathogenese maar ook om strategieën te ontwikkelen om het ontstaan ervan te voorkomen.

De klinische relevantie van het hierboven beschreven hoge percentage lage botmineraaldichtheid hangt af van het feit of dit ook leidt tot fracturen. Aangezien de

literatuur leert dat lang bestaande AS vaak gepaard gaat met wervelfracturen, rees de vraag of dit ook al het geval was bij de patiënten in het vroege stadium van de ziekte die deel uitmaakten van het Amsterdamse Early SpA cohort. Onderzoek bij deze groep resulteerde in 15% (17/113) met minimaal één wervelfractuur, waarbij het voorkomen van wervelfracturen geassocieerd was met lage BMD van de wervelkolom (en met Artritis psoriatica). De meeste wervelfracturen werden gevonden ter hoogte van (het middelste deel van) de thoracale wervelkolom en de meeste fracturen waren niet opgemerkt bij routine onderzoek. Deze resultaten benadrukken het belang van meer aandacht voor vroege complicaties van lage BMD bij SpA. Lage BMD verhoogt namelijk het risico op wervelfracturen en bovendien zijn deze wervelfracturen vaak niet gediagnosticeerd doordat de symptomen (rugpijn) moeilijk te differentiëren zijn van de vaak voorkomende ‘inflammatoire’ rugpijn bij SpA. Bovendien ontstaan de meeste wervelfracturen in de thoracale wervelkolom, die niet wordt meegenomen in de routinematige röntgenfoto’s die gemaakt worden bij SpA patiënten. Daarom stellen wij voor om de röntgenfoto’s van de thoracale wervelkolom in de follow-up onderzoeken bij axiale SpA patiënten toe te voegen aan de cervicale en lumbale wervelkolomfoto’s teneinde deze wervelfracturen te detecteren. Kennis van bestaande fracturen is nodig voor de optimale beoordeling van het risico op toekomstige fracturen.

De etiologie van botverlies in SpA is complex en wordt waarschijnlijk door veel factoren bepaald. Naast genetische variatie en hormonale factoren, was een wat oudere hypothese dat immobiliteit geassocieerd met pijn, stijfheid en ook de verbening van de wervelkolom (ankylose) de oorzaken zouden kunnen zijn van botverlies bij AS. Echter aangezien het steeds duidelijker wordt dat botverlies reeds aanwezig is bij patiënten met een korte ziekteduur, ook bij patiënten zonder ernstig functieverlies of radiologische schade, pleit dit tegen deze hypothese. Het lijkt waarschijnlijker dat systemische factoren bijdragen aan een groot deel van het botverlies bij AS. Verschillende studies geven aan dat systemische ontstekingsmediatoren een rol zouden kunnen spelen in het veranderen van het botmetabolisme bij AS en in dat kader zijn correlaties aangetoond met ontstekingseiwitten (proinflammatoire cytokines en acute fase eiwitten) en wisselende resultaten betreffende producten gerelateerd aan het botmetabolisme (botmarkers).

Aangezien SpA wordt gekenmerkt door chronische ontsteking zou behandeling met TNF-blokkers de ontsteking kunnen verminderen waardoor het aannemelijk lijkt dat de botdichtheid toeneemt, hetgeen het ontstaan van nieuwe wervelfracturen zou kunnen

voorkomen. We hebben inderdaad aangetoond dat anti-TNF behandeling gunstig is voor de BMD bij AS, maar het ontstaan van wervelfracturen of de progressie van radiologische schade lijken hiermee helaas niet te kunnen worden voorkomen. Het is mogelijk dat in verder gevorderde ontstekingsgebieden bij AS het reparatieproces reeds is gestart en nieuw bot gevormd wordt op het moment dat de signaleringscascades geactiveerd zijn. De timing van de anti-TNF behandeling zou te laat kunnen zijn wanneer het op gang komen van de reparatieve veranderingen al reeds gestart is. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat behandeling gericht tegen het ontstekingseiwit TNF-alpha niet doeltreffend genoeg is en dat mogelijk andere ontstekingsmediatoren meer van invloed zijn op de kwaliteit en/of de kwantiteit van het bot (bijvoorbeeld IL-1, IL-6 of IL-17). De studies die tot nog toe zijn gedaan met de weinige medicamenten die interfereren met deze interleukine cascades waren echter niet opgezet om botuitkomstmaten te meten. Van anti-IL1 (anakinra) is tot op heden niet bewezen dat dit erg effectief is in het reduceren van ontsteking in AS en derhalve is dit middel niet getest in grotere groepen op de effecten op het botmetabolisme. Anti-IL-17 (secukinumab) daarentegen remt wel de ontsteking in AS maar data betreffende botkwaliteit blijven tot op heden achterwege.

Behandelingsmogelijkheden van osteoporose bij SpA zijn tot op heden niet goed onderzocht. Op dit moment bestaat er geen algemene consensus over de behandeling van osteoporose bij AS en TNF- α wordt gezien als de meest effectieve behandeling voor het verminderen van de symptomen van ontsteking bij AS patiënten, hoewel het blijkbaar niet de beste benadering is om de botkwaliteit te verbeteren. Bisfosfonaten worden veel gebruikt voor de behandeling van osteoporose in de algemene populatie en bij patiënten met andere inflammatoire reumatische ziekten (RA, SLE), en deze worden gezien als een alternatief om de BMD bij AS te verbeteren. Het gelijktijdig ontstaan van lokale botgroei met algemeen botverlies weerspiegelt echter de paradox van AS waarvan de pathofysiologie nog steeds niet is ontrafeld. Tot op heden is er nog geen uitgebreide studie gepubliceerd die aangeeft wat de effecten zijn van bisfosfonaten bij AS op de BMD, extra botformatie en het risico van progressie van wervelfracturen.

Blijkbaar is interveniëren in een ziekteproces dat reeds in gang is erg moeilijk, waardoor het des te belangrijker is om in een heel vroeg stadium van het ziekteproces van SpA te behandelen, zelfs voordat vroege veranderingen van het botmetabolisme hebben plaatsgevonden. Op deze manier zou mogelijk voorkomen kunnen worden dat de progressie

van de ziekte voortschrijdt met bijkomende problemen als osteoporose, wervelfracturen en voortgaande radiologische progressie. Helaas is het ten gevolge van de beperkingen van ons huidig diagnostisch arsenaal nog niet zo eenvoudig om patiënten met typische symptomen en kenmerken van SpA te detecteren en te diagnosticeren.

Beeldvorming

Tot recent waren voor de diagnose van AS volgens de gemodificeerde New York criteria gewone röntgenfoto's noodzakelijk. Het nadeel van deze beeldvormingstechniek is dat het gewoonlijk vele jaren duurt voordat de ziekte tot volle expressie komt en duidelijk heiligbeenontsteking (sacroiliitis) radiografisch zichtbaar wordt. De consequentie hiervan is dat de diagnose vaak met 5 tot 10 jaar vertraagd wordt, vooral bij patiënten met een vroeg of incompleet klinisch beeld. Om een eerdere diagnose mogelijk te maken, zijn zeer betrouwbare en gevoelige beeldvormingstechnieken nodig. Tegenwoordig wordt voor de opsporing van sacroiliitis en ontsteking van de wervelkolom bij vroege AS steeds vaker gebruikt gemaakt van magnetic resonance imaging (MRI). Op MRI beeld kan (vroege) ontsteking worden gevisualiseerd door beenmergoedeem of verhoogde opname van gadolinium contrast of beide. Deze tekenen zijn echter niet specifiek voor AS omdat ze respectievelijk een verhoogde vrije water hoeveelheid en verhoogde doorbloeding (vascularisatie) aantonen. Bovendien zijn veranderingen bij chronische AS, zoals bijvoorbeeld nieuwe botformatie in de wervelkolom (syndesmofyt formatie) middels MRI lastiger te visualiseren dan met gewone röntgenfoto's. Tenslotte zijn, ondanks het feit dat gevalideerde scoringsmethoden beschikbaar zijn voor SpA, tegenstrijdige data over de sensitiviteit en specificiteit van de MRI bij (vermoedelijke) vroege SpA gepubliceerd. Slechts ongeveer 30% van de patiënten die verdacht worden van axiale SpA laat typische tekenen van ontsteking zien. Zodoende is de precieze rol van MRI in het visualiseren van ziekte activiteit van AS nog niet volledig uitgekristalliseerd. In onze kleine pilot-studie met PET-CT lijken de resultaten aan te tonen dat AS activiteit wordt weerspiegeld door botactiviteit (formatie) in plaats van ontsteking. De resultaten laten ook de potentiële waarde van PET-CT zien om AS activiteit in beeld te brengen, gebruikmakend van de bot-tracer [18F]Fluoride. In de toekomst zou deze beeldvormingstechniek van grote waarde kunnen zijn voor het vroeg diagnosticeren van SpA en dit zou de mogelijkheid kunnen vergroten om te interveniëren voordat complicaties van de ziekte ontstaan.

Werkparticipatie

De symptomen en complicaties van SpA kunnen, zelfs in een vroeg stadium van de ziekte, leiden tot veel niet-herkende sociale en werkgerelateerde participatie problemen. We hebben bij patiënten met een vroege SpA, van wie de meesten niet waren behandeld met anti-TNF, de problemen onderzocht ten aanzien van werkparticipatie, absentieïsme, presenteïsme en gebruik van hulpbronnen. In ons Early SpA cohort had 20% van de patiënten geen betaalde baan ten gevolge van de Spondylartropathie en 30% van de patiënten rapporteerde in een of meer gevallen ziekteverzuim in het afgelopen jaar. De meeste problemen bleven onopgemerkt aangezien veel patiënten ook werkgerelateerde problemen (21%) en carrièreregerelateerde problemen (31%) ten gevolge van hun ziekte ervoeren. Vroege diagnose en tijdige behandeling met NSAID's, fysiotherapie en patiënteducatie zouden deze aantallen kunnen verminderen. Verder zouden de positieve effecten van anti-TNF op werkparticipatie, met inachtneming van de hoge kosten van de behandeling, meegenomen moeten worden in toekomstige studies om een goede analyse te kunnen maken van de kosten/baten verhouding.

Toekomst perspectief

De reumatologie heeft de afgelopen decennia grote vooruitgang geboekt in het diagnosticeren en behandelen van patiënten met AS. Decennia geleden was de behandeling nog beperkt tot het verminderen van de pijn en behouden van mobiliteit middels NSAID's en fysiotherapie, aangezien effectieve medicatie nog nauwelijks beschikbaar was. Tegenwoordig hebben we patiënten meer te bieden door de komst van TNF- α blokkerende medicijnen, die de symptomen van ontsteking bij AS lijken te onderdrukken. Er is ook grote vooruitgang geboekt in het eerder kunnen stellen van de diagnose AS. Een aantal decennia geleden werd AS nog gediagnosticeerd met een gemiddelde vertraging van 8 tot 10 jaar, echter tegenwoordig kan met behulp van klinische algoritmes en meer sensitieve beeldvormingstechnieken al eerder een 'waarschijnlijke' diagnose worden gesteld. De ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) werkgroep, een groep van internationale experts op het gebied van AS, heeft een grote vooruitgang geboekt in het formuleren van criteria voor de diagnose, behandeling, respons en ziekte activiteit van AS. Desondanks is er nog steeds veel te ontdekken en te onderzoeken in de totale groep van vroege Spondylarthropathieën.

Vroege diagnose

Het is een uitdaging om de diagnose SpA in een eerder stadium te kunnen stellen. Gedurende vele jaren was het stellen van een vroege diagnose niet bijzonder relevant, aangezien effectieve medicijnen die het beloop van de ziekte zouden kunnen beïnvloeden niet voorhanden waren. En hoewel er nu aanwijzingen zijn dat de radiologische progressie voortschrijdt ondanks de best beschikbare behandelingen die we hebben, vergaat het de patiënten veel beter door de afname van pijn, stijfheid, behoud van functionele capaciteit en behoud van arbeidsparticipatie. Aangezien MRI zijn beperkingen heeft in het diagnosticeren van vroege SpA en omdat patiënten het meeste voordeel hebben als de behandeling met anti-TNF vroeg in het beloop van de ziekte wordt gestart, is het belangrijk technieken te vinden om SpA vroegtijdig te diagnosticeren. Gelet op de veelbelovende resultaten die zijn getoond in onze bescheiden pilot-studie met PET-CT, is reeds een grotere studie in het VU universitair medisch centrum gestart om te onderzoeken of deze pilot resultaten, zoals die zijn gepresenteerd in dit proefschrift, bevestigd kunnen worden. Hierdoor kan meer inzicht worden verkregen in de mogelijkheden van PET-CT om bij AS patiënten in een zo vroeg mogelijk stadium de ziekte te diagnosticeren.

Vroege behandeling

Verder is in het VU universitair medisch centrum gestart met een dubbel blinde placebo gecontroleerde studie (PREVAS-studie) om de effectiviteit te onderzoeken van zeer vroege behandeling van niet-radiografische axiale SpA met anti-TNF. Het doel van deze studie is om de effectiviteit vast te stellen van 16 weken behandeling met anti-TNF en om te onderzoeken of radiologische progressie op langere termijn verminderd is bij de patiënten die met anti-TNF zijn behandeld in vergelijking met de placebogroep.

Ook is er meer onderzoek nodig naar de rol van NSAID's bij vroege SpA. De rol van NSAIDs bij bot veranderingen bij AS is nog steeds een onderwerp van discussie. Prostaglandines spelen een belangrijke rol in de regulatie van botvormende cellen (osteoblasten) en botafbrekende cellen (osteoclasten), en remming van prostaglandine productie remt de botformatie. Derhalve zijn van NSAIDs consequenties te verwachten in verschillende klinische situaties betreffende botformatie en re-modeling. Verschillende studies beschreven een vertraging van radiografische progressie bij AS patiënten, die continu NSAIDs gebruikten in een hoge dosering, vergeleken met patiënten die een lagere dosering gebruikten. De effecten van NSAID's bij vroege niet-radiografische SpA zijn

echter nog niet volledig uitgekristalliseerd. Mogelijk dat een meer geïntensiveerde behandeling (hogere dosis en/of langere behandelduur) een beter effect zou hebben op de radiologische progressie van AS op de langere termijn in plaats van behandeling met NSAID's alleen bij klachten ('zo nodig').

Een ander belangrijk aandachtsgebied is het gelijktijdig ontstaan van lokale botgroei met systemisch botverlies wat bekend staat als de paradox bij AS. Het is een ware uitdaging de pathofysiologie te ontrafelen van botverlies bij AS aan de ene kant en de uitgebreide botformatie aan de andere kant, waarvoor nader fundamenteel en translationeel onderzoek nodig is. Zoals we hebben laten zien, bestaan beide complicaties gelijktijdig en vooral lage BMD is reeds in een vroeg ziektestadium aanwezig. Het is daarom dan ook een uitdaging om nieuwe behandelingen te ontwikkelen die in tegenstelling tot de huidige anti-ontstekings-strategieën ook effect hebben op de toenemende verbening (ankylose). De combinatie van een verminderde kwaliteit van bot (gevisualiseerd door veranderingen als syndesmofyten en uiteindelijk ankylose van de wervelkolom) en verminderde kwantiteit van bot (gemeten als lage botmineraaldichtheid en uiteindelijk osteoporose) is waarschijnlijk de oorzaak van de verhoogde aantallen wervelfracturen in deze patiëntgroep, aangezien de biomechanische aanpassingsreserves van de wervelkolom door zwaarte of trauma beperkt is. Aangezien de behandeling van TNF- α niet een positief effect lijkt te hebben op het aantal en de ernst van de wervelfracturen, is meer onderzoek nodig vanwege de associatie met meer rugpijn, verminderde kwaliteit van leven en verhoogd risico op toekomstige wervel- en niet-wervelfracturen. Daarom is in de dagelijkse praktijk vroege herkenning van lage BMD en wervelfracturen noodzakelijk. Reumatologen zouden routinematig patiënten met axiale SpA moeten beoordelen op osteoporose middels DXA en wervelfracturen door beoordeling van de lumbale wervelkolom maar ook de thoracale wervelkolom, aangezien de meeste wervelfracturen op deze plek worden gevonden.

Optimale behandelstrategieën van deze patiënten zijn een uitdagend onderwerp voor toekomstig onderzoek. Bisfosfonaten zijn de eerste keus in de behandeling van osteoporose en wervelfracturen in de algemene populatie, maar ook bij andere reumatische ziekten als RA en SLE. Echter tot nu toe is er geen placebo gecontroleerde studie uitgevoerd met bisfosfonaten bij AS. Het lijkt de moeite waard om een dergelijke studie te verrichten teneinde te onderzoeken of bisfosfonaten ook een therapeutisch effect hebben op

osteoporose en geassocieerde wervelfracturen bij AS en om verder te bestuderen wat de consequenties zullen zijn op de uitgebreide botformatie van de ziekte zelf.

Zoals eerder genoemd waren NSAID's en fysiotherapie lange tijd de enige beschikbare effectieve behandelingen voor Spondylarthropathieën. TNF-blokkers hebben gunstige effecten laten zien op pijn en functie, vooral bij patiënten met AS. Echter, zoals hierboven aangegeven, is het bewijs voor het beïnvloeden van het ziekteproces, zoals het verminderen van radiologische progressie, niet aanwezig. De hoge kosten van anti-TNF behandelingen maken een meer gedetailleerd onderzoek naar de (economische) impact op AS noodzakelijk. Verder is een beter inzicht nodig in het voorspellen van patiënten met een slechte prognose en in variabelen die een respons kunnen voorspellen op deze therapieën, die kunnen helpen bij het selecteren van patiënten waarvoor de therapie niet alleen effectief is maar ook kosteneffectief. Kosteneffectiviteitsstudies kunnen hierbij zeer nuttig zijn. Daarnaast is er ook meer aandacht van de specialist nodig, evenals snellere professionele hulp voor de sociale en werkgerelateerde impact van de ziekte, en dan met name al in een vroeger stadium van de ziekte.

Het Amsterdamse Early SpA cohort dat is beschreven in dit proefschrift biedt de mogelijkheid tot nog veel meer onderzoek om meer inzicht in de hiervoor genoemde onderwerpen te verkrijgen. Hopelijk zal de verdere voortzetting en uitwerking van het Early SpA cohort meer inzicht kunnen geven in de prognose en prognostische factoren van SpA, de waarde van verschillende diagnostische methoden zoals MRI en PET-CT om in een vroeg stadium te diagnosticeren, de progressie van co-morbiditeit (als osteoporose en wervelfracturen), de kwaliteit van leven en sociale participatie en in hoe we het huidige behandelarsenaal en strategieën kunnen optimaliseren bij de behandeling van osteoporose en vooral ook van SpA zelf.