

# **Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Ankyloserende Spondylitis**

## **Werkgroep Richtlijn Spondylitis Ankylopoetica**

### **Nederlandse Vereniging Reumatologie:**

**I.E. van der Horst- Bruinsma<sup>1</sup> (voorzitter), M.J.A.M. Franssen<sup>2</sup>, J.C.M. Oostveen<sup>3</sup>, J.C. van Denderen<sup>4</sup>, M.K. Leijnsma<sup>5</sup>, P.B.J. de Sonnaville<sup>6</sup>, M.T. Nurmohamed<sup>1,4</sup>, Sj. van der Linden<sup>7</sup>.**

<sup>1</sup>VU medisch centrum Amsterdam, <sup>2</sup> St Maartenskliniek Nijmegen, <sup>3</sup>Twenteborg Ziekenhuis Almelo, <sup>4</sup>Jan van Breemen Instituut Amsterdam, <sup>5</sup>UMC Groningen Groningen, <sup>6</sup>Oosterscheldeziekenhuis Goes, <sup>7</sup>AZM Maastricht

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 Welke diagnostische criteria worden er gebruikt?**

- II.1 Diagnose ankyloserende spondylitis
- II.2 Diagnose spondylarthropathie

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

- III.1 Algemeen
- III.2 Bij het eerste consult
- III.3 Radiologische diagnostiek

### **IV. Screeningsparameters noodzakelijk voor follow-up.**

- IV.1 Algemeen
- IV.2 Specifiek
- IV.3 Advies met betrekking tot poliklinische controles

### **V Behandeling**

- V. Algemeen
  - V.1 Niet medicamenteuze therapie
    - V.1.1 Oefentherapie
  - V.2 Medicamenteuze therapie
    - V.2.1 NSAID's en COXIB's
    - V.2.2 DMARD's en biologicals
    - V.2.3 Bisfosfonaten
  - V.3 Operatieve ingrepen
- V4 Behandeling van osteoporose bij AS
- V5 Behandeling van extraspinale manifestaties van AS
  - V5. Algemeen
    - V5.1 Therapie enthesitis
    - V5.2 Therapie arthritis
    - V5.3 Therapie uveitis anterior
    - V5.4 Therapie IBD

### **VI Samenvatting aanbevelingen**

## **Inleiding**

Medio 2005 heeft het NVR-bestuur aan de voorzitter, dr IE van der Horst-Bruinsma, gevraagd een werkgroep op te richten met als doel het schrijven van een richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van de ziekte van Bechterew voor de Nederlandse reumatologen. De ziekte van Bechterew, oftewel Ankyloserende Spondylitis (AS, conform de Engelse nomenclatuur, dit om verwarring met SpA (Spondylarthropathie) te voorkomen). De ziekte van Bechterew behoort tot het B-segment van de DBC, zoals door de Orde samen met ZonMw op 4-11-2004 is vastgesteld, als onderwerp voor de ontwikkeling van indicatoren binnen de reumatologie.

De werkgroep is samengesteld 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 AS. De werkgroep is in juni 2006 voor het eerst bij elkaar gekomen en heeft daarna gedurende een aantal bijeenkomsten deze conceptrichtlijn vastgesteld.

## **Doelstelling**

Het opstellen van een richtlijn voor de diagnostiek en behandeling volgens de gangbare criteria van AS voor de Nederlandse reumatologen. De andere vormen van spondylarthropathie (ongedifferentieerde spondylarthropathie, artritis psoriatica en Inflammatory Bowel Disease (IBD) met axiale manifestatie en reactieve artritis) zullen zijdelings aanbod komen bij de vroegdiagnostiek en differentiaal diagnose maar vergen een bredere beschrijving die buiten het bestek van deze richtlijn valt.

## **Werkmethode**

Als achtergrondinformatie heeft de werkgroep gebruik gemaakt van de bestaande (inter)nationale richtlijnen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van AS. Vervolgens zijn deze richtlijnen bediscussieerd en aangepast aan de Nederlandse situatie aan de hand van de volgende vragen:

- Wat is voor de Nederlandse situatie het meest wenselijk met betrekking tot diagnostiek van AS?
- Wat is voor de Nederlandse situatie het meest wenselijk met betrekking tot de behandeling van AS?
  - o medicamenten (NSAID's, DMARD's, TNF- $\alpha$ -blokkers, injecties)
  - o paramedische behandeling (ergotherapie, fysiotherapie, maatschappelijk werk, oefengroepen)
  - o intensiteit van poliklinische controles
  - o operaties/indicaties wervelkolomchirurgie, gewrichtsvervanging, etc.
- Welke parameters moeten bij de patiënt vervolgd worden om een beeld te krijgen van de prognose?

De gegevens zijn verwerkt in een concept behandelrichtlijn gedurende een aantal vergaderingen in 2006 en 2007. De conceptrichtlijn is van commentaar voorzien door de reumatologen en op 26 september 2008 besproken op de Najaarsvergadering van de NVR te Arnhem. De huidige versie is aangepast naar aanleiding van deze besprekingen. In de toekomst zal gewerkt worden aan aanvullende richtlijnen die de nieuwe concepten met betrekking tot diagnostiek en behandeling van de axiale en andere vormen van spondylarthropathie zullen behandelen. Tevens zal gestreefd worden naar het tot stand brengen van een multidisciplinaire richtlijn voor spondylarthropathie waarin ook alle paramedische disciplines zullen worden betrokken. Beperkingen in ADL en

arbeidsparticipatie met onder ander ergotherapeutische adviezen zullen in de multidisciplinaire richtlijn moeten worden uitgewerkt.

De conceptrichtlijn is geaccepteerd op de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie op 30 januari 2009 te Arnhem.

## I Rol van de verwijzer.

Alle werkgroepleden zijn van mening dat iedere AS-patiënt minimaal één keer door een reumatoloog moet worden gezien.

De “rode vlaggen” uit de CBO-consensus “lage rugpijn” kunnen aanleiding zijn voor verwijzing naar de reumatoloog.

### 1.1 Verwijzing door de huisarts naar de reumatoloog bij:

- inflammatoire rugklachten <sup>noot 1.</sup>
- (aspecifieke) rugklachten en positieve familieanamnese voor AS
- verdenking op AS (bv. bij uveitis anterior, dactylitis, oligoarthritis, achillespeesstendinitis)
- patiënten met psoriasis en rugklachten

De huisarts hoeft geen aanvullende diagnostiek te verrichten (bv. HLA-B27 of X-bekken) Gebruik kan worden gemaakt van de NHG-standaard “Aspecifieke lage rugpijn”, mits er enkele aanpassingen plaatsvinden.

**Wijzigingsvoorstel NHG-Standaard Aspecifieke Lage Rugpijn<sup>8,9</sup>, tekst richtlijnen diagnostiek en noot 13:** Men moet aan een spondylitis ankylopoëtica of andere spondylarthropathieën denken bij inflammatoire rugpijn. Dit is het geval wanneer de lage rugpijn voor het 40<sup>ste</sup> jaar begint, zowel bij man als vrouw, aanwezig is in de nacht en ochtend en gepaard gaat met ochtendstijfheid van meer dan 1 uur, de pijn en stijfheid nemen af na bewegen en nemen toe bij rusten met een goede pijnafname op NSAID's. Een extra verdenking bestaat wanneer de rugpijn begeleid wordt door thoraxwandpijnen en stijfheid, pijnlijke entheses zoals rond de calcaneus en een perifere artritis. Ook is het van belang aandacht te besteden aan de familie anamnese en aan klachten van de buik en diarree periodes, uveitis anterior en psoriasis vulgaris. Bij vermoeden van een inflammatoire rugaandoening is een verwijzing naar een reumatoloog aangewezen.

### 1.2 Verwijzing door de oogarts:

Bij recidiverende uveitis anterior

- Indien HLA-B27 positief en inflammatoire rugklachten <sup>noot 1.</sup>
- Indien HLA-B27 positief, (aspecifieke) rugklachten en positieve familieanamnese voor AS

De prevalentie van uveitis anterior bij AS is 25-40 %<sup>2</sup>. Omgekeerd is de geschatte prevalentie van spondylarthropathie bij patiënten met een van HLA-B27 positieve uveitis anterior ongeveer 50 %<sup>2-5</sup>

### 1.3 Verwijzing door gastro-enteroloog:

- in geval van rug/- gewrichtsklachten bij Morbus Crohn of colitis ulcerosa

### 1.4 Verwijzing door dermatoloog:

- in geval van artritis en/of rugklachten bij psoriasis

### 1.5 Verwijzing door orthopedisch chirurg/neuroloog/bedrijfsarts/fysiotherapeut:

- bij inflammatoire rugklachten <sup>noot 1.</sup>
- bij (aspecifieke) rugklachten en positieve familieanamnese voor AS
- bij oligoarthritis, dactylitis, achillespeesstendinitis
-

**Noot 1. Inflammatoire rugklachten:**

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

- Ontstaan van de klachten < 40<sup>e</sup> levensjaar
- Duur van de klachten > 3 maanden
- Geleidelijk begin
- Ochtendstijfheid
- Verbetering bij bewegen

**Literatuur**

1. Richtlijn uveitis anterior Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) 2007
2. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Rheumatology, third edition, Hochberg et al. eds. Mosby 2003; pp1161-1181
3. Pato E, Banares A et al. Undiagnosed spondylarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. J Rheumatol. 2000;27:2198-202
4. 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
5. Linssen A. Acute anterior uveitis, ankylosing spondylitis and HLA-B27. Thesis 1987
6. M. Rudwaleit, D van der Heijde et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early Ann Rheum Dis 224;63:535-543
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. Epub 2006 Jul 25
8. Chavannes AW et al. NHG- standaard specifieke lage rugpijn, eerste herziening. Huisarts Wet 2005;48:113-123.
9. Inflammatory back pain in primary care. M.R. Underwood et al. Brit. J. Rheumatol. 1995, 34: 1074-1077

## II Welke diagnostische criteria worden er gebruikt?

### II.1 Diagnose AS.

Er zijn geen diagnostische criteria maar wel classificatie criteria beschikbaar. De classificatiecriteria worden in de praktijk echter vaak gebruikt voor het stellen van de diagnose, met name de gemodificeerde New York criteria van 1984<sup>1</sup>.

Belangrijk voor het stellen van de diagnose volgens de New York criteria is het aantonen van een sacroiliitis op de röntgenfoto. Hierbij zijn 5 gradaties (zie tabel) mogelijk, waarbij graad 2 of meer bilateraal dan wel graad 3 of graad 4 unilateraal obligaats zijn voor het stellen van de diagnose.

#### **Radiologische indeling sacroiliitis**

Graad 0: normale sacroiliacale gewrichten.

Graad 1: dubieuze afwijkingen

Graad 2: geringe maar zeker sacroiliitis met sclerose, kleine erosie, geen gewrichtsspleetverandering.

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

Graad 4: geheel geankyloseerde sacroiliacale gewrichten.

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

- 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 vergeleken met de normaalwaarde voor geslacht en leeftijd
- bilaterale sacro-iliitis, graad 2-4 of unilaterale sacro-iliitis, graad 3-4

De definitieve diagnose AS wordt gesteld bij unilaterale graad 3 of 4 sacro-iliitis of een bilaterale graad 2-4 sacro-iliitis en minimaal 1 klinisch criterium.

Indien patiënten voldoen aan de gemodificeerde New York criteria uit 1984 staat de diagnose AS voldoende vast. Indien patiënten niet aan deze criteria voldoen, maar wel een sterke klinische verdenking hebben op AS, kan aanvullende diagnostiek zinvol zijn met o.a. MRI van de SI-gewrichten. Volgens de Rome Criteria kan de diagnose AS ook worden gesteld zonder radiologische aanwijzingen voor sacro-iliitis<sup>4,5</sup>, maar deze criteria zijn minder gangbaar dan de gemodificeerde New York criteria voor AS.

#### **Rome criteria<sup>4</sup>:**

- 1) lage rugpijn en stijfheid gedurende meer dan 3 maanden die niet verbetert met rust
- 2) pijn en stijfheid in het thoracale gebied
- 3) beperkte beweeglijkheid van de lumbale wervelkolom
- 4) beperkte beweeglijkheid van de borstkas
- 5) anamnese of bewijs van iridocyclitis of de gevolgen hiervan

Spondylitis ankylopoetica indien bilaterale sacroiliitis aanwezig is in combinatie met een van de bovengenoemde criteria of als 4 klinische criteria aanwezig zijn.

Belangrijk is het klinisch oordeel van de reumatoloog, zeker in een vroeg stadium van de ziekte.

De werkgroepleden zijn van mening dat de diagnose AS ook kan worden gesteld indien er slechts geringe tekenen van sacro-iliitis op de bekkenfoto (graad 1 of 2 unilateraal) worden waargenomen en/of er tekenen zijn van erosies of gewrichtsspleetverandering op de MRI of CT-scan van de SI-gewrichten.

## II.2 Diagnose Spondylarthropathie

Voor de diagnose spondylarthropathie wordt in Nederland de voorkeur gegeven aan de ESSG-criteria<sup>2</sup> boven de Amor criteria<sup>3</sup>. Bij internationaal onderzoek blijken de Amorcriteria echter een hogere sensitiviteit en specificiteit te hebben dan de ESSG criteria.

<b>Amorcriteria (1990) voor Spondylarthropathie<sup>3</sup></b>	
<b>Klinische symptomen of in voorgeschiedenis:</b>	Score
1) lumbale of dorsale rugpijn 's nachts of ochtendstijfheid of lumbale of dorsale pijn	1
2) asymmetrische oligoarthritis	2
3) Bilpijn	1
of alternerende bilpijn	2
4) Dactylitis teen/vinger	2
5) Hielpijn of andere enthesitis	2
6) Uveitis anterior (iritis)	1
7) Nongonococce urethritis of cervicitis < 1 maand voor ontstaan artritis	1
8) Acute diarree < 1 maand voor ontstaan artritis	1
9) Psoriasis, balanitis of IBD (colitis ulcerosa of M. Crohn)	2
<b>Radiologische criteria:</b>	
10) Sacroiliitis (bilateraal graad 2 of unilateraal graad 3)	3
<b>Genetische predispositie:</b>	
11) HLA-B27 + en/of postieve familieanamnese voor AS, reactieve artritis, uveitis, psoriasis of IBD	2
<b>Respons op therapie:</b>	
12) snelle verbetering < 48 uur na starten van NSAID's of snelle terugkeer van de pijn na stoppen NSAID's	2
Diagnose Spondylarthropathie indien de som in totaal $\geq$ 6 punten is	

## 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. Dougados M et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Feb;57(2):85-9.
4. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J: The epidemiology of chronic rheumatism. Vol I. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1963: 326-327
5. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28(1):40-3.



### III Richtlijnen voor de reumatoloog bij het stellen van de diagnose

#### III.1 Algemeen

In de beginfase van de ziekte is de anamnese het belangrijkste diagnostische hulpmiddel. Het voorkomen van inflammatoire rugpijn, een bandvormige thoraxpijn, een perifere artritis van vooral de onderste extremiteit, pijn rond de calcaneus, een acute uveitis en een positieve familie anamnese zijn daarbij de belangrijkste indicatoren. Het lichamelijk onderzoek laat ons vaak in de steek. Lokalisatie van de rugpijn in de SI regio, verminderde beweeglijkheid van het axiale skelet, neiging tot flexiehouding met een toegenomen thoracale kyfose en een verstreken lordose, artritis of enthesitis, verminderde thoraxexpansie en uveitis kunnen de diagnose bevestigen. 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 leeftijds- en geslachtsafhankelijk en maakt het verschil op welk tijdstip van de dag wordt gemeten. De acute fase response is vaak mild en de radiologische veranderingen moeilijk interpreteerbaar. In een latere fase van de ziekte zijn de afname van de mobiliteit in de wervelkolom en de radiologische veranderingen wat beter vast te stellen.

#### III.2 Bij het eerste consult

- Anamnese<sup>1,9</sup>:

- rugpijn in nacht en ochtend
- alternerende bilpijn
- ochtendstijfheid
- pijnafname door bewegen
- pijntoename door rusten
- NSAID's effectief
- moeheid
- thoraxwandpijn in de ochtend
- perifere artritis
- enthesitis (hielpijn)
- chronische buikklachten en/of diarree (bloederig)
- uveitis anterior
- psoriasis vulgaris
- hartritmestoornissen
- positieve familie anamnese
- comorbiditeit
- medicatiegebruik

- Lichamelijk onderzoek<sup>2-7</sup>:

- polsfrequentie en bloeddruk
- hartgeruis
- beweeglijkheid lumbale wervelkolom: (gemodificeerde) Schober index, lateroflexie, handgrond afstand
- beweeglijkheid cervikale wervelkolom: rotaties L/R, extensie, occiput-muur afstand
- thorax: maximale ademexcursie (zie voor referentiewaarden <sup>11</sup>)
- beweeglijkheid schouders en heupen
- artritis
- enthesopathie/enthesitis
- huid en nagelpsoriasis

- ogen: roodheid en onregelmatige pupil
  - algemeen intern en neurologisch onderzoek
- Laboratorium:
- BSE en/of CRP, bloedbeeld
  - HLA-B27: alleen op indicatie, dat wil zeggen bij sterke klinische verdenking op AS en afwezigheid van radiologische tekenen van sacroiliitis
  - Serum: kreatinine, ALAT
  - Urinesediment en eiwit
- Radiologie (zie ook III.3):
- X-Bekken, eventueel X-SI-gewrichten
  - bij beperkingen bij het onderzoek van de wervelkolom en bij sterke klinische verdenking op SA en afwezigheid van radiologische tekenen van sacroiliitis: X-thoracolumbale en X-cervicale wervelkolom
  - Bij sterke verdenking en negatieve röntgen: MRI SI-gewrichten
  - Bij sterke verdenking en een moeilijk te interpreteren MRI-beeld valt een CT-scan van de SI-gewrichten te overwegen
- Aanvullend onderzoek: ECG bij hartritmestoornis

### **Literatuur**

1. Normality and reliability in clinical assessment of backache. G. Waddell et al. *Brit. Med. J.* 1982, 284: 1519-1523.
2. The clinical assessment of sacro-iliac joint involvement in AS. S.R. Rudge et al. *Rheumatol. Rehab.* 1982, 21: 15-20.
3. Normal range of spinal mobility. J.M.H. Moll et al. *Ann. Rheum. Dis.* 1971, 30: 381-386.
4. An objective clinical study of chest expansion. J.M.H. Moll et al. *Ann. Rheum. Dis.* 1972, 31:1-8.
5. Disease activity in AS: selection of a core set of variables and a first step in the development of a DAS. M.C.W. Creemers et al. *Brith. J. Rheumatol.* 1996, 35: 867-873.
6. How to diagnose axial spondyloarthritis early. M. Rudwaleit et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63: 535-543.
7. Assessments in AS. J. Zochling et al. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology.* 2006, 20: 521-537.
8. Measurement of back movement. I.F. Macrea et al. *Ann. Rheum. Dis.* 1969, 28, 584-589.
9. Persistent low Back Pain. E.J. Carragee. *N.E.J.M.* 2005, 352: 1891-1898.
10. Ankylosing Spondylitis: A contemporary perspective in diagnosis and treatment. M. Mansour et al. *Sem Artht. Rheum.* 2007, 210-223.
11. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis.* 1972 Jan;31(1):1-8.

### III.3 Radiologische diagnostiek

#### III.3.1. Beeldvormende diagnostiek sacroiliacale gewrichten

Voor de diagnose AS volgens de Modified New York criteria is tenminste dubbelzijdige graad 2 radiologische sacroiliitis of eenzijdige graad 3 sacroiliitis volgens de modified NY criteria voor radiologische sacroiliitis nodig<sup>1</sup>. De anteroposterior bekkenopname is voldoende voor het opsporen van radiologische sacroiliitis<sup>2,3</sup>. Radiologische sacroiliitis ontstaat vaak pas vele jaren na aanvang van de klachten<sup>4</sup>.

Andere onderzoekstechnieken, zoals MRI en CT van de SI gewrichten, kunnen worden toegepast om een sacroiliitis eerder aan te tonen<sup>5,6</sup>.

Met CT kunnen structurele afwijkingen worden aangetoond zoals erosies, sclerose en ankylose. Voor het aantonen van sacroiliitis is CT superieur aan conventioneel röntgenonderzoek<sup>7-11</sup>. Sclerose en ankylose worden soms overgediagnosticeerd met CT<sup>12</sup>.

MRI kan structurele sacroiliitis afwijkingen, maar ook het ontstekingsproces aantonen<sup>11,13-20</sup>. Voor het aantonen van structurele afwijkingen en ontsteking worden de volgende MRI sequenties toegepast: T1, STIR (short tau inversion recovery) of andere vetsuppressie techniek en T1 vetsuppressie na gadoliniumcontrast toediening. De validatie van MRI voor het aantonen van sacroiliitis is beschreven in een aantal studies<sup>21-23</sup>. De structurele afwijkingen en ontsteking kunnen voorafgaand aan de afwijkingen bij conventioneel röntgenonderzoek zichtbaar zijn en ook uitgebreider zijn dan bij het conventionele röntgenonderzoek. Een probleem bij de studies is vaak het ontbreken van een goede gouden standaard. Twee prospectieve studies bij patiënten met inflammatoire rugpijn zonder tekenen van radiologische sacroiliitis van graad 2 of meer hebben de prospectieve waarde van sacroiliitis bij MRI en het later ontwikkelen van radiologische sacroiliitis aangetoond. Een studie bij 44 patiënten met inflammatoire rugpijn toonde dat 11 van 17 patiënten zonder radiologische sacroiliitis en wel sacroiliitis bij MRI na 1 jaar een radiologische sacroiliitis hadden ontwikkeld<sup>24</sup>. Een andere studie bij 22 HLA B27 positieve patiënten met inflammatoire rugpijn zonder radiologische sacroiliitis toonde een positieve voorspellende waarde van sacroiliitis bij MRI voor het ontwikkelen van radiologische sacroiliitis na 3 jr van 60% (sensitiviteit 85%, specificiteit 47%)<sup>19</sup>. MRI en conventionele radiologie leiden niet altijd tot hetzelfde resultaat. Een prospectieve studie van 68 patiënten met minder dan 2 jaar bestaande inflammatoire rugpijn en sterke verdenking op spondylarthropathie toont dat bij conventioneel röntgenonderzoek bij 14 van de patiënten de diagnose AS volgens de modified NY criteria kon worden gesteld, bij MRI bij 14 van de patiënten wanneer de diagnose dubbelzijdige sacroiliitis werd gesteld op basis van structurele afwijking en ontsteking bij MRI, en bij de combinatie van conventioneel röntgenonderzoek en MRI bij 19 van de patiënten<sup>20</sup>.

Meerdere studies hebben CT en MRI voor het aantonen van sacroiliitis vergeleken<sup>10,11,24,25</sup>. Het vermogen voor het aantonen van erosies was vergelijkbaar. De detectie van sclerose was beter bij CT. Actieve sacroiliitis op MRI werd gezien bij 100%<sup>25</sup>, respectievelijk 95%<sup>24</sup>, resp 90%<sup>11</sup>. Voor het aantonen van vroege erosies en ankylose kan CT superieur zijn aan MRI<sup>9,13, 24, 25</sup>. 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 röntgenonderzoek. Aanbevolen MRI onderzoek van de SI gewrichten voor aantonen van eventuele sacroiliitis betreft de volgende

sequenties in een semicoronale (evenwijdig aan de lange as van het sacrum) opname: T1 gewogen SE en een STIR of eventueel andere vetsuppressie sequentie<sup>6,26</sup>. Bij dubieuze bevindingen kan een T1 vetsuppressie sequentie na toediening van gadoliniumcontrast worden toegepast. Bollow (niet gepubliceerde data) meldt dat STIR afbeelding 90% compatibel is met gadolinium opname. Ook bevindingen van andere onderzoekers komen hier wel mee overeen<sup>11,27</sup>.

Botscentigrafie wordt afgeraden gezien de lage specificiteit.

**Conclusie:**

Voor aantonen van sacroiliitis voor het stellen van de diagnose AS wordt allereerst een conventioneel röntgenonderzoek van het bekken (anteroposterior) geadviseerd en bij onvoldoende aanwijzingen voor sacroiliitis een MRI onderzoek van de sacroiliacale gewrichten. Bij verdere behoefte aan diagnostiek bij negatief MRI onderzoek kan een CT van de sacroiliacale gewrichten worden verricht voor het aantonen van vroege structurele afwijkingen (erosies) .

## **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. Lawson TL ea. The sacroiliac joints: anatomic, plain roentgenographic, and computer analysis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1982;6:307-314.
8. 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.
9. Fam AG ea. Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*. 1985;28:930-937.
10. 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.
11. 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.
12. Vogler JB ea. The normal sacroiliac joint: a CT study of asymptomatic patients. *Radiology* 1984;151:433-437.
13. Murphey MD ea. Sacroiliitis: MR imaging findings. *Radiology* 1991;180:239-244.

14. 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.
15. Dochertt P ea. Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *J of Rheumatology* 1992;19:393-401.
16. Hanly JG ea. Early recognition of sacroiliitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. *J of Rheumatology* 1994;21:2088-2095.
17. Wittram C, Whitehouse GH, Bucknall RC. Fat suppressed contrast enhanced MR imaging in the assessment of sacroiliitis. *Clinical radiology* 1996 ;51:554-558.
18. Ahlstrom H, Feltelius N, Nyman R, Hallgren R. Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation. *Arthritis Rheum* 1990;33: 1763-1769.
19. 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.
20. 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.
21. Marzo-Ortega H ea. Fat suppressed MRI in spinal disease in early spondylarthropathy. *Ann Rheum Dis* 1999;58: supplement 116.
22. 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.
23. Braun J ea. Computed tomography guided corticosteroid injections of the sacroiliac joint in patients with spondylarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance. *Journal of Rheumatology* 1996;23:659-664.
24. 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.
25. 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.
26. Althoff CE, Hermann KG, Braun J, Sieper J Ankylosierende spondylitis. Aktueller Stand der bildgebenden Verfahren einschließlich Scoring-methoden. *Z Rheumatol* 2006;65:688-69.
27. Bredella MA ea. MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing . *AJR* 2006;18:1420-1426.

### III.3.2. Beeldvormende diagnostiek wervelkolom

Beeldvormende diagnostiek van de wervelkolom bij AS wordt voornamelijk gebruikt voor het aantonen van betrokkenheid van de wervelkolom bij de ziekte en niet voor het stellen van de diagnose. Conventioneel röntgenonderzoek van de cervicale, thoracale en lumbale wervelkolom geeft informatie over de door de ziekte aangerichte schade zoals Romanus laesies, spondylodiscitis, syndesmophyten, squaring, ankylose, bamboo spine en afwijkingen van de apofysaire gewrichten. Deze afwijkingen worden minder goed in beeld gebracht op de röntgenfoto van de thoracale wervelkolom door overprojectie van longweefsel en de ribben.

MRI onderzoek geeft naast informatie over structurele afwijkingen (T1 gewogen opname) ook informatie over actieve ontsteking (vetsuppressie sequenties, T1 gewogen vetsuppressie opname na gadolinium) in de wervelkolom en beeldt ook de thoracale wervelkolom goed af, waar vaak afwijkingen worden gevonden<sup>1-4</sup>. Het ontstekingsproces kan zowel met vetsuppressie technieken als met T1 gewogen opnames na gadolinium worden aangetoond<sup>5</sup>. Daar gadolinium opnames contrasttoediening vergen, langer duren en duurder zijn en beide methodes vrijwel even sensitief zijn is voor de dagelijkse praktijk vetsuppressie techniek zonder gadoliniumtoediening geschikt voor het aantonen van het ontstekingsproces.

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. In een cross-sectionele cohort studie van AS patiënten werd bij een ziekteduur van bijna 12 jaar bij ruim 60% van de patiënten AS-afwijkingen gezien, maar bij minder dan 5% het beeld van een bamboo spine<sup>6</sup>. Verdenking op betrokkenheid van de wervelkolom bij het ziekteproces is een indicatie voor röntgendiagnostiek.

MRI van de wervelkolom is zinvol om een indruk over ontstekingsactiviteit te krijgen en kan medebepalend zijn voor de indicatie voor anti-TNF $\alpha$  medicatie. Het komt echter ook voor dat patiënten met een klinisch duidelijk actieve ziekte geen ontstekingsactiviteit hebben bij MRI. Om de ernst van progressie van de ziekte te beoordelen kan herhaling van röntgenonderzoek van de wervelkolom zinvol zijn, maar de progressie van de röntgenshade verloopt zeer langzaam<sup>6-10</sup>. Een termijn van 2 tot 4 jaar is dan zinvol, afhankelijk van de klinische indruk van ernst van de ziekte en ook de consequenties van het herhalen van dit röntgenonderzoek. Herhaling van MRI ter controle van ontstekingsactiviteit is voor de dagelijkse praktijk niet zinvol, wel bij wetenschappelijk onderzoek voor bijvoorbeeld evaluatie effectiviteit medicamenteuze behandeling.

Conclusie:

Röntgenonderzoek van de wervelkolom is geïndiceerd om betrokkenheid van de wervelkolom bij AS aan te tonen en geeft een indruk van de ernst van de ziekte. Herhaling van het röntgenonderzoek na 2 tot 4 jaar kan zinvol zijn om een snel progressieve ziekte vast te leggen. MRI van de wervelkolom kan ook het ontstekingsproces aantonen en meewegen bij de beslissing voor anti-TNF alfa behandeling.

## Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. Maksymowich W ea. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006;20:507-519.
4. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:346-352.
5. Hermann KGA, 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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

## IV. Aanbevolen screeningsparameters bij follow-up door de reumatoloog.

### IV.1 Algemeen

Evenals andere reumatische aandoeningen gaat ook de AS gepaard met ziekte-activiteit en ziekteprogressie en ziekteschade<sup>1-3</sup>. De ziekte-activiteit kan zich beperken tot het axiale skelet, maar zich ook uitbreiden naar perifere gewrichten en entheses. De schade uit zich in een progressieve verstijving van de wervelkolom in een vaak voorovergebogen houding en destructieve veranderingen in gewrichten vooral heupen en schouders. Bij screening wordt met name gekeken naar prognostisch ongunstige indicatoren zoals een coxitis, een persisterend hoge BSE > 30 mm/uur, een progressieve verstijving, een perifere artritis of dactylitis, een begin op jonge leeftijd en ineffectiviteit van NSAID's. Deze ongunstige factoren verdienen extra aandacht in hun begeleiding door de reumatoloog.

Een herhaalconsult frequentie van 1-4 maal per jaar is dan gewenst. Bestaat er een stabiele situatie dan is een jaarlijkse controle voldoende.

### IV.2 Specifiek

- Anamnese: evaluatie klachten idem als bij eerste consult, medicatie.
- Lichamelijk onderzoek: intern onderzoek (inclusief lengte, gewicht, bloeddruk, polsfrequentie, extra-spinale manifestaties).
- Reumatologisch onderzoek: occiput-muur afstand, cervicale rotatie, maximale ademexcursie, lateroflexie LWK, gemodificeerde Schober index, handgrond afstand, , ontstoken gewrichten en pijnlijke entheses.
- Laboratoriumonderzoek: BSE/CRP, bloedbeeld, leverenzymen, serum kreatinine, ALAT en urinesediment en eiwit.
- Radiologie: X-cervicothoracolumbale wervelkolom en bekken en bij langdurige klachten ook de aangedane gewrichten. Herhaling kan zinvol zijn na 2 jaar bij verdenking op een ernstige ziekte en indien dit consequenties heeft voor de behandeling.
- ECG: als uitgangswaarde te overwegen en bij ritme- of geleidings-stoornissen.
- Longfunctie: niet zinvol, tenzij een longlijden wordt vermoed of patiënt klaagt over dyspneu.
- DEXA-scan<sup>6,7</sup> LWK en femur bij langer bestaande AS zonder substantiële syndesmofytfvorming, of DEXA-scan femur bij uitgebreide syndesmofytfvorming. De oude techniek met de Single Energy Quantitative Computed Tomography-scan (SE-QCT-scan) is betrouwbaarder als botdichtheidsmeting bij gevorderde AS maar wordt niet geadviseerd in verband met de hoge stralenbelasting. BMD meting van de radius/pols is nog niet gevalideerd bij AS.
- Vragenlijsten: voor de meting van de ziekteactiviteit wordt geadviseerd de BASDAI<sup>4</sup> elk half jaar en voor meting van de functie de BASFI<sup>5</sup> jaarlijks te herhalen.

### IV.3. Advies met betrekking tot poliklinische controles

De poliklinische controle is 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.

### Literatuur:

1. K. Lehtinen. 76 Patients with AS seen after 30 years of disease. Scand. J. Rheumatol. 1983, 12: 5-11.
2. A. Calin et al. AS: an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. J. Rheumatol. 1988, 15: 1234-1238.



3. Carrette et al. The natural disease course of AS. *Arthr. Rheum.* 1983, 26: 186-190.
4. A new approach to defining disease status in AS: the BASDAI. S. Carrett et al. *J. Rheumatol.* 1994, 21: 2286-2291.
5. A new approach to defining functional ability in AS: the BASFI. A. Calin. *J. Rheumatol.* 1994, 21: 2281-2285.
6. Bessant R., Harris C, Keat A., Audit of the diagnosis, assesment and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2003;30:779-782.
7. 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

## V Behandeling AS

### V. Algemeen

Onderscheid kan worden gemaakt tussen:

- niet medicamenteuze therapie, met name bestaande uit oefentherapie
- medicamenteuze therapie: NSAID's en selectieve COX-2-remmers (COXIB's), disease modifying antireumatic drugs (DMARD's), biologicals zoals TNF- $\alpha$ -blokkers en bisfosfonaten.
- daarnaast bestaat de mogelijkheid tot operatieve interventies, zoals synovectomie en columnotomie.
- Gezien het verhoogde cardiovasculaire risico bij patienten met AS kan screening op cardiovasculaire risicofactoren (en eventueel behandeling) overwogen worden conform de EULAR Richtlijn die naar verwachting medio 2009 zal worden gepubliceerd <sup>8</sup>.

### V.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.
- Kuuroorden: wel zinvol bij klassieke vormen van SA met persisterende klachten en progressieve verstijving.
- Orthopedische chirurgie: bij ernstige flexiehouding en gewrichtsaantasting

#### V.1.1. Oefentherapie.

Oefentherapie is vanouds de hoeksteen van de behandeling van AS. Gunstige effecten daarvan zijn ook in gerandomiseerde onderzoeken aangetoond <sup>1-7</sup>.

Een oefenprogramma thuis bleek beter te zijn dan geen interventie en een individueel oefenprogramma gevolgd door groepsoefentherapie beter dan een individueel oefenprogramma thuis. Verder is de combinatie van een kuurbehandeling en groepsoefentherapie gunstiger dan alleen oefentherapie in een groep. Andere vormen van fysiotherapie en andere paramedische behandelingen zijn niet onderzocht in gerandomiseerde trials.

Aanbevolen wordt alvorens te starten met groepsoefentherapie de patiënt na het stellen van de diagnose AS te verwijzen naar een fysiotherapeut of oefentherapeut (Cesar/Mensendieck) voor het aanleren van een individueel oefenprogramma. (volgens de expert opinion) Het heeft de voorkeur daarvoor een therapeut te kiezen met specifieke kennis van en ervaring in deze ziekte en pas in een later stadium naar een groepsoefengroep De therapeut geeft ook advies over de activiteiten na de individuele behandeling, zoals oefentherapie in een groep en/of sport.

De patiënt kan opnieuw voor individuele oefentherapie worden verwezen bij bijvoorbeeld persisterende klachten en (dreigende) functionele beperkingen. Dan kan er ook een indicatie zijn voor inschakeling van de revalidatiearts, andere paramedici of voor een kuurbehandeling; zeker als er ook sprake is van psychosociale problematiek en/of arbeidsproblematiek.

Terughoudendheid dient te worden betracht bij het toepassen van Manuele therapie bij AS gezien het matig effect hiervan bij ankylosering en het verhoogde risico op fracturen van de osteoporotische wervelkolom.

Samenvattend wordt aanbevolen na het stellen van de diagnose AS de patiënt te verwijzen voor individuele oefentherapie en daarna langdurige groepsoefentherapie.

## Literatuur

1. Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rehabilitation* 2003;17(6):631-6.
2. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD002822.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD002822.pub2.
3. Helliwell P, Abbott CA, Chamberlain MA. A randomised trial of three different physiotherapy regimes in ankylosing spondylitis. *Physiotherapy* 1996. ;82(2):85-90.
4. Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, Dijkmans B, Moolenburgh D. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care and Research* 1993;6(3):117-25.
5. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--a randomized controlled trial. *The Journal of Rheumatology* 1990;17(2):228-33.
6. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *The Journal of Rheumatology* 2002;29(4):763-6.
7. 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.
8. Peters MJ, Symmons DPM, McCarey DW, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – a EULAR task force- *Arthritis Rheum* 2008;58 (suppl): S421

## V. 2 Medicamenteuze therapie

### V.2.1. NSAID's en COXIB's bij AS

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) behoren tot de standaard-behandeling van AS en bestrijden effectief de pijn en (ochtend)stijfheid<sup>1</sup>. Het is van belang deze middelen in een voldoende hoge dosering te gebruiken.

NSAID's (en COXIB's) zijn effectief bij zowel de axiale als perifere AS. Het eerste bij de AS toegepaste NSAID was fenylbutazon, een middel dat zeer effectief bleek te zijn<sup>2,3</sup>. In het algemeen wordt geadviseerd om fenylbutazon terughoudend te gebruiken gezien de ernstige maar weinig voorkomende bijwerking van beenmergdepressie<sup>4</sup>. 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 bij AS

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<sup>5</sup>. 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”, een schaal die loopt van 0 tot 72. Voorts was er een tendens tot meer bijwerkingen in de “continue” groep in vergelijking tot de “zo nodig” groep. De klinische relevantie van de radiologische bevindingen is lastig te interpreteren en daarnaast zijn nog diverse methodologische kanttekeningen te maken, zodat thans het nog niet gerechtvaardigd is om op grond van deze studie chronisch gebruik van COXIB's en/of NSAIDs te adviseren bij het ontbreken van pijn en stijfheid<sup>6,7</sup>.

#### - 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 recent review wordt dan ook geadviseerd om NSAID's bij deze patiënten te vermijden of alleen intermitterend in lage doseringen te gebruiken<sup>8</sup>. Data of, en in welke mate, dit ook geldt voor COXIB's is nog beperkt. Een dubbel-blinde placebo-gecontroleerde studie bij 222 IBD patiënten, waarbij patiënten gedurende twee weken met celecoxib werden behandeld liet geen toename van exacerbaties zien<sup>9</sup>. Een dubbel-blinde, 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 placebo-groep<sup>10</sup>. Uit andere literatuurgegevens komt naar voren dat COXIB's, net als NSAID's, wel vaker tot een exacerbatie kunnen leiden,<sup>11</sup> zodat een terughoudend beleid ook voor COXIB's, bij AS patiënten met een actieve of ernstige IBD, aangewezen lijkt.

#### - NSAID's en risicofactoren

Bij het voorschrijven van NSAID's moet eerst nagegaan worden of er al dan niet 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 geen verhoogd cardiovasculair risico heeft dan zijn de mogelijkheden een NSAID in combinatie met een protonpompremmer dan wel misoprostol 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 recente meta-analyse kwam voorts naar voren dat de meeste NSAID's ook gepaard gaan met een verhoogd cardiovasculair risico<sup>12,13</sup>. Naproxen lijkt minder cardiovasculaire complicaties te geven dan andere NSAID's c.q. COXIB's, maar de bewijsvoering hiervoor is niet geheel eensluidend<sup>14</sup>. 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<sup>16</sup>. 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. Daar ook de meeste NSAID's (naproxen mogelijk uitgezonderd) gepaard lijken te gaan met een verhoogd cardiovasculair risico, moet ook met NSAID's grote terughoudendheid in deze situatie worden betracht.

#### Conclusie

NSAID's zijn een onmisbaar onderdeel van de behandeling van AS en het is van belang deze middelen in een voldoende hoge dosering te gebruiken. Mogelijk hebben deze middelen een vertragend effect op de radiologische progressie maar dit is nog onvoldoende onderzocht. 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. Toussirot 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 antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–65.
6. 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.
7. 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
8. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:451-71.
9. 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.
10. 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
11. 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
12. Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2006; 113: 1578-87.
13. 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
14. 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
15. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM et al. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Int Med* 2004; 164: 2472–6.
16. Nurmohamed MT, Voskuyl AE, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Reumatische ziekten als risicofactor voor hart- en vaatziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1921-4

## V.2.2 DMARD's en biologicals

### V.2.2 a) DMARD's

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

#### - Sulfasalazine

In 1984 suggereerde Amor<sup>1</sup> dat sulfasalazine (SSZ) effectief zou kunnen zijn bij AS met perifere artritis. Latere dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken<sup>2-4</sup>, lieten controversiële resultaten zien. Uit studies bleek dat SSZ in een dosering van 2 tot 3 gram verbetering geeft van de perifere artritis en leidt tot een verlaging van de bloedbezinking (BSE). Een positief effect op de andere ziekteverschijnselen zoals pijn, ochtendstijfheid en ontstekingen in de wervelkolom, kon echter niet duidelijk worden aangetoond. De medicatie werd wel goed verdragen en de bijwerkingen bleken voornamelijk te bestaan uit misselijkheid en verminderde eetlust, met name bij het begin van de behandeling. Leverfunctiestoornissen en hematologische afwijkingen, zoals agranulocytose, kwamen zelden voor. Recent werd in een placebo-gecontroleerde studie aangetoond dat SSZ mogelijk toch een gunstig effect heeft op de inflammatoire rugpijn<sup>5</sup>. 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<sup>7-9,12</sup> 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<sup>10</sup> bij 53% van de 34 patiënten. Het effect van MTX op deze ziekte zou echter nader moeten worden onderzocht in hogere doseringen door middel van placebo-gecontroleerde onderzoeken<sup>14</sup>.

- Leflunomide is onderzocht in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, waarbij geen duidelijke afname van de ziekte-activiteit werd waargenomen<sup>16</sup>. In een kleine open studie werd slechts enige afname van de perifere artritis beschreven<sup>17</sup>.

#### - Combinatietherapie

Tot op heden zijn slechts enkele ongecontroleerde studies bekend waarbij het effect van combinatietherapie bij AS is onderzocht<sup>41,42</sup>. De combinatie infliximab met methotrexaat in een dosering van 10 mg/week zou minder enthesitis geven op het MRI-beeld, maar de klachten namen weer toe na het staken van de infliximab<sup>15</sup>. Een andere kleine open studie suggereert eveneens een klein additioneel effect van MTX 7,5 mg/week naast infliximab<sup>13</sup>.

#### - Andere DMARD's

Van mesalazine, 5-acetylsalicylzuur (5-ASA), is door van Denderen<sup>6</sup> aangetoond dat er geen verbetering optrad bij een dosis van 3-4 gram mesalazine maar wel frequent gastro-intestinale bezwaren optraden. Mesalazine is derhalve niet effectief bij AS.

Het effect van andere DMARD's zoals azathioprine, cyclofosfamide en cyclosporine bij AS is beschreven in kleine vaak ongecontroleerde, open studies die meestal weinig verbetering aantoonde.

Van thalidomide<sup>19-12</sup> 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.

#### - Corticosteroïden

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

Locale ontsteking bij AS komt voor in de axiale gewrichten, met name de sacroiliacale gewrichten, maar ook de manubriosternale en costovertebrale gewrichten, perifere gewrichten en entheses (Achillespees, fascia plantaris etc)

Intra- /periarticulaire corticosteroidinjecties van de sacroiliacale gewrichten bij sacroiliitis zijn effectief gebleken in enkele RCT's<sup>23,49</sup> en enkele open studies<sup>22-24, 50, 51</sup> zowel wat betreft pijn als afname van ontsteking bij MRI van de SI gewrichten<sup>24,51</sup>. Alleen Hanly et al vonden geen duidelijke verbetering<sup>22</sup>.

Hoewel er geen studies zijn verricht naar effecten van lokale corticosteroidinjectie bij perifere artritis of enthesitis bij AS is de expert opinion dat deze injecties een plaats hebben bij de behandeling van AS<sup>52,53</sup>.

#### V.2.2 b) Biologicals

De behandeling met biologicals, met name van de blokkade van het ontstekings-eiwit tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), blijkt zeer effectief bij AS en wordt zonder methotrexaat gegeven<sup>15</sup>. Het percentage patiënten met een goede klinische repons ligt in de trials op ongeveer 60%. De indicatie voor het starten van anti-TNF- $\alpha$  bij AS wordt beschreven in de Richtlijn van de NVR<sup>54</sup>. Het effect van de overige biologicals is onvoldoende onderzocht bij AS.

#### - Infliximab

Het gunstige effect van infliximab is in een aantal grote placebo-gecontroleerde studies aangetoond. De aanbevolen dosering infliximab bedraagt 5 mg/kg en de infusen worden gegeven op 0, 2 en 6 weken en daarna elke 6-8 weken. Het effect is snel merkbaar en de verbetering treedt op wat betreft moeheid, klachten van de wervelkolom en van de perifere gewrichten, zoals is aangetoond in diverse placebo-gecontroleerde studies<sup>25-27</sup>. Gunstig is dat infliximab ook werkzaam is bij IBD en uveitis anterior waar ongeveer een derde van de AS patiënten ook mee te kampen heeft<sup>46-48</sup>.

Op kleine schaal<sup>28</sup> werd zelfs ervaring opgedaan met een intra-articulaire toediening van infliximab in de SI-gewrichten, hetgeen een lokaal gunstig effect had dat drie maanden aanhield.

- Etanercept is eveneens effectief bij AS en wordt gegeven in een dosis van 25 mg tweemaal per week subcutaan of 50 mg eenmaal per week<sup>29</sup>. Naast de klinische verbetering lijkt ook het ontstekingsbeeld op de MRI van de SI-gewrichten af te nemen.

In diverse grote, placebo-gecontroleerde studies werd een significante verbetering aangetoond van alle uitkomstparameters in de etanerceptgroep<sup>30-32</sup>. De frequentie van het optreden van uveitis lijkt af te nemen tijdens de behandeling met etanercept maar deze medicatie heeft geen remmende invloed heeft op colitis<sup>46-48</sup>.

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

Het gunstige effect op de ziekte-activiteit bij AS werd reeds beschreven in een kleine open studie met 15 patienten<sup>33</sup>. 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<sup>34</sup>. Er zijn aanwijzingen dat adalimumab zowel de kans op een uveitis aanval verkleint als ook de ziekteactiviteit van colitis remt<sup>46-48</sup>.

Tot op heden ontbreekt echter het bewijs dat radiologische progressie met deze TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen wordt tegengegaan<sup>43</sup>.

Tegenover het gunstige effect van de anti-TNF- $\alpha$ -middelen op de ziekteactiviteit staat echter wel de verhoogde kans op infecties. Bij een retrospectief onderzoek<sup>35</sup> van 107 patiënten met spondylarthropathie die werden behandeld met infliximab kregen 8 een ernstige infectie, waarvan 2 een gedissemineerde tuberculose en 3 een groot retropharyngeaal abces.

Het bekende risico op een opvlamming van een latente tuberculosebesmetting kan beperkt worden door patiënten voor de behandeling met TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen te screenen middels een Mantouxreactie en een thoraxfoto. In geval van een doorgemaakte en adequaat behandelde tbc kan overwogen worden anti-TNF therapie toch te geven onder INH profylaxe, hoewel dit een reactivatie van de tbc niet volledig uitsluit<sup>36</sup>. Voor preventie en behandeling hiervan wordt verwezen naar de hierop gerichte NVR-richtlijn.

Andere bijwerkingen van TNF- $\alpha$ -blokkerende behandeling zijn: hematologische afwijkingen, het ontstaan van auto-antilichamen en het optreden van overgevoeligheidsreacties.

Een aantal studies maken melding van het ontstaan van pustolopalmoplaris tijdens de behandeling met TNF- $\alpha$ -blokkers<sup>44,45</sup>.

Er zijn (nog) geen data voorhanden waaruit blijkt dat het risico op maligniteiten onder TNF- $\alpha$  blokkade verhoogd is, maar alertheid blijft geboden.

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 met etanercept<sup>37</sup> en infliximab<sup>38</sup>.

#### - Anakinra

De werking van de interleukine 1 receptor antagonist (Anakinra) is onvoldoende onderzocht in AS. Twee kleine open studies tonen geen eenduidige verbetering aan te tonen van de ziekteactiviteit, noch van de ontsteking van de wervelkolom op de MRI<sup>39,40</sup>.

#### Conclusie

Sulfasalazine in een dosering van 2000 tot 3000 mg per dag geeft verbetering van de perifere artritis. De overige DMARD's zijn niet effectief, hoewel methotrexaat in een hoge dosering niet is onderzocht. Bij onvoldoende effect kan worden gestart met de TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen (volgens de NVR-richtlijn). Met name infliximab, etanercept en adalimumab hebben een gunstige effect bij AS. Infliximab en adalimumab zijn tevens werkzaam bij colitis en uveitis anterior, het effect van etanercept op IBD en uveitis lijkt minder groot.

#### 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.



5. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, Brandt J, Haibel H, Hammer M, Krause A, Mielke F, Tony HP, Ebner W, Gomer B, Hermann J, Zeidler H, Beck E, Baumgaertner M, Sieper J. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1147-53
6. 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.
7. Handler RP, et al. Favorable results using methotrexate in treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:234.
8. Yamane K, et al. Ankylosing spondylitis successfully treated with methotrexate. *Internal Medicine* 1993.;32:53-56.
9. Kirnap M, Demir H, Sigan YT, et al. Efficacy and side effects of low dose methotrexate treatment in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27, supp 59: 57.
10. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:160-162.
11. 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.
12. 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
13. 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.
14. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004524. Review
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Calgüneri M, Cobankara V, Apras S et al. Combination therapy in sero-negative spondylarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2000;59 [Suppl I]:S56.
19. 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.
20. 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.
21. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. Therapeutic effect and molecular targets of thalidomide in refractory ankylosing spondylitis [abstract]. *Arthritis Reum* 2001;44 suppl:S332.
22. 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.
23. Maugars Y, Mathis C, Vilon P, et al. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35:564-568.
24. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondylarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23:659-664.
25. 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.
26. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-6.
27. 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.
28. Kellner H, Kroetz M, et al. Successful therapy of sacroiliitis in AS patients by intraarticular injections of infliximab. *Arthritis Rheum* 2002;46, no 9 suppl; S431

29. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Pal G, van der Horst-Bruinsma IE, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas LD, Sieper J, Szechinski J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S. 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
30. Marzo-Ortega H, McDonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of Etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2112-2117.
31. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346: 1349-56.
32. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3230-6.
33. 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.
34. 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
35. 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.
36. Nederlandse Vereniging van Reumatologie. Standpunt: het gebruik van TNF- blokkade in de behandeling van reumatoïde artritis en juveniele chronische artritis, herziening 2000. Oktober 2000.
37. Brandt J, Khariousov 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.
38. 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.
39. 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.
40. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1041-5.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
  48. 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.
  49. Luukkainen ea Periarticular corticosteroidinjection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88-90
  50. Gunaydin ea MRI guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondylarthropathy: a pilot study. *J Rheumatol* 2000;27:424-428
  51. Fritz ea MRI –guided corticosteroid infiltration of the sacroiliac joints:Pain therapy of sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *roFo* 2005;177:555-563
  52. Zochling ea Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-432)
  53. Zochling ea. ASAS/Eular recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-445)
  54. Nederlandse Vereniging van Reumatologie. Standpunt cq behandeladvies voor het toepassen van TNF-blokkade in de behandeling sponylitis ankylopetica (ziekte van Bechterew), herziening 2005. Juli 2004.

### V.2.3. Behandeling met bisfosfonaten bij AS

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

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 SA.

Maksymowych c.s.<sup>6</sup> 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 labelstudies werd geen duidelijke respons van AS op bisfosfonaten gevonden<sup>7-9</sup>. De invloed van bisfosfonaten op de ziekte-activiteit bij AS is dus nog controversieel en niet duidelijk. Het zou misschien een plaats kunnen hebben bij falende behandeling of contra-indicaties voor DMARD's en anti-TNF- $\alpha$ .

Voor de rol van bisfosfanaten bij de behandeling van osteoporose bij AS wordt verwezen naar hoofdstuk VI.

### **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: followup 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) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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

### V.3 Operatieve ingrepen bij AS

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

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<sup>1-3</sup>. De beste evidence is level 4, voortkomend uit prospectieve cohort studies bij patiënten met AS waarbij goed herstel van pijn en functie wordt aangetoond na THA en TKA<sup>1-3</sup>. De kans op revisie van de THA is afhankelijk van leeftijd en geslacht, echter deze is niet hoger in vergelijking tot primaire artrose<sup>4</sup>.

Heterotopische periarticulaire ossificaties lijken niet vaker voor te komen bij patiënten met AS<sup>5</sup> 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<sup>6</sup>. De gesloten wigosteotomie is thans de meest toegepaste techniek met zeer goede resultaten<sup>7</sup>. Een cervicale osteotomie wordt alleen gedaan bij ernstige cervicale kyfose en een zogenaamde 'chin on chest deformity'<sup>8</sup>. 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<sup>9,10</sup>.

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 corporectomy 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.

#### V.4 Behandeling van osteoporose bij AS

Osteoporose komt bij AS vrij frequent voor<sup>1-3</sup>. 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<sup>3-5</sup>.

Osteoporose in AS geeft verhoogd risico van wervelfracturen, soms al binnen 5 jaar na diagnose AS. Fracturen ontstaan vaak bij een gering of geen trauma. In een groot vragenlijstonderzoek<sup>6</sup> gaven 61 (5,7%) van de 1071 AS-patiënten er 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%<sup>6</sup>. In een andere studie worden fracturen beschreven in het beloop van de AS in een frequentie tot 15%<sup>3</sup>. 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.

Fracturen van de wervelkolom bij AS zijn middels conventionele röntgendiagnostiek moeilijk vast te stellen. CT- scan en mogelijk MRI-scan zijn in staat tot het zichtbaar maken van fracturen in de wervelkolom<sup>7</sup>.

Osteoporose is geassocieerd met ziekteactiviteit. Hoge ziekteactiviteit lijkt geassocieerd met veranderd vitamine D-metabolisme en verhoogde botresorptie<sup>8</sup>.

Osteoporose wordt meer gezien bij patiënten met syndesmofyten, cervicale ankylosering en perifere gewrichtsaandoening<sup>5</sup>. Deze variabelen zijn niet onafhankelijk maar indicatoren voor ziekteactiviteit. Osteoporose is vooral beperkt tot axiale skelet. De BMD van LWK en femur is gereduceerd, die van pols en radius niet<sup>9</sup>. 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<sup>10</sup>, terwijl de meting van de LWK bij uitgebreide syndesmofytvorming ten onrechte juist een hogere BMD kan weergeven dan de meting van het femur. 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.

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<sup>10</sup>, maar het effect bij AS is niet uitgezocht. Een eventueel nadelig effect van het gebruik van bisfosfonaten bij AS zou een toename van de vorming van syndesmofyten kunnen zijn, maar dit is niet onderzocht.

Behandeling van AS met TNF blokkerende middelen in verband met de hoge ziekteactiviteit heeft als bijkomend voordeel dat de botdichtheid toeneemt<sup>11,12</sup>.

#### **Literatuur**

1. Ralston S.M.,Urquhart G.D.,Brezeski 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. Schilling F., Osteoporose der ankylosierenden Spondylitis in Abhängigkeit von deren Verlaufstypen. *Z. Rheumatol.*, 2003;62: 492-495.
5. 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.
6. 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.
7. Wang Y.F., Teng M.M., Chang C.Y., Wu H.T., Wang S.T., Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *Am J Neuroradiol.* 2005 sep;26(8):2067-2076.
8. 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.
9. 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.
10. Bessant R, Keat A.: How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2002 juli;29(7):1511-9
11. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008 May 21. [Epub ahead of print]
12. Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):855-61.

## V.5 Behandeling van extraspinale manifestaties bij AS

### V5. Algemeen

Het voorkomen van extra-spinale manifestaties zoals kan enthesitis, uveitis anterior, colitis en artritis kan de keuze van de therapie beïnvloeden.

#### V5.1. Therapie enthesitis

Ontsteking van de aanhechting van pezen, ligamenten en gewrichtskapsels (enthesitis) is het centrale kenmerk van de spondylarthropathien. 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)<sup>3</sup>. 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 inadekwaat schoeisel.

De diagnose kan meestal gesteld worden op grond van de klachten (lokale pijn en stijfheid) en lichamelijk onderzoek (drukpijn, rekpijn, zwelling en warmte). Indien aanvullend onderzoek nodig is, komen vooral echografie en MRI in aanmerking. Echografie geeft voor de dagelijkse praktijk over het algemeen voldoende informatie en is sneller en goedkoper. 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<sup>4</sup>. 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 therapie van enthesitis kan ingedeeld worden in conservatieve behandelingen (fysiotherapie, medicatie, overige) en operatieve behandelingen<sup>1</sup>. Deze behandelingen worden hieronder besproken.

- Bij fysiotherapie worden vooral toegepast massage, fysiotherapeutische applicaties, oefentherapie en manuele therapie. Er bestaan geen gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies die betrekking hebben op de effecten van deze behandelingen op het beloop van enthesitis klachten bij AS. Er zijn wel diverse studies bekend over de effecten van oefentherapie bij chronische achillespees tendinopathie bij sporters. Een 12 weken durend programma van met name excentrische oefentherapie leverde gunstige resultaten op met betrekking tot pijn en functie<sup>1</sup>.
- Medicamenteus komen in aanmerking NSAID's, DMARD's, injecties en glycerylnitraat. NSAID's worden bij chronische achillespees tendinopathie bij sporters niet aanbevolen gezien het geringe effect. Voor pijn bij AS zijn NSAID's werkzaam, maar het effect op enthesitis is niet specifiek onderzocht.
- Conventionele DMARD's hebben geen bewezen effect op enthesitis, maar TNF $\alpha$  blokkers zijn mogelijk wel effectief. In een kleine studie doet behandeling met een TNF $\alpha$  blokker het merendeel van de enthesitis laesies vastgesteld met MRI afnemen of verdwijnen<sup>2</sup>. Ook verbetert tijdens behandeling met een TNF- $\alpha$  -blokker de enthesitis score<sup>6</sup>, maar de plaats van TNF- $\alpha$  blokkers bij de behandeling van enthesitis is nog onduidelijk.
- 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. Ook gaat een achillespees tendinitis vaak gepaard met een bursitis (retrocalcaneaal 74%) en injecties hierin lijken effectief<sup>4</sup>. Gecontroleerde studies bij AS naar het effect van corticosteroïdinjecties op enthesitis ontbreken echter. 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.
- Continue transdermale toediening van glycerylnitraat leidde in combinatie met een oefenprogramma na 12 weken tot significante verbetering bij sporters<sup>1</sup>. Onderzoek bij AS is niet gedaan.
- Overige therapieën, zoals spalk en visco-elastische heelpads zijn ook onderzocht bij patiënten zonder inflammatoire aandoening. Er zijn aanwijzingen dat een nachtspalk een gunstig effect heeft bij chronische achilles tendinopathie en fasciitis plantaris<sup>1,5</sup>. In een dubbelblinde studie kon geen effect van heelpads worden aangetoond. Andere schoenadviezen zijn niet gerandomiseerd onderzocht.



- 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 worden vele therapieën voor enthesitis toegepast, maar is er weinig wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit daarvan. Het behandeladvies is ook deels gebaseerd op onderzoek bij niet inflammatoire tendinopathie.

Geadviseerd wordt bij enthesitis de patiënt te informeren over de aard van de klacht en relatieve rust met excentrische oefeningen voor te schrijven. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt lijken NSAID's, een nachtsplak en visco-elastische heelpads of andere schoenadviezen in de praktijk wel zinvol. Daarna kan lokale injectie met een lokaal anaestheticum of corticosteroid worden overwogen. Bij onvoldoende verbetering kan er een indicatie zijn voor behandeling met een TNF- $\alpha$ -blokker; maar de plaats hiervan bij de behandeling van enthesitis is nog onduidelijk.

### Literatuur

1. Conceptrichtlijn Chronische achillestendinopathie, in het bijzonder de tendinosis, bij sporters.  
CBO,2005.[http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept\\_achi\\_1\\_2005.pdf/view](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_achi_1_2005.pdf/view).
2. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. 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.
3. McGonagle D, Marzo-Ortega H, Benjamin M, Emery P. Report on the second international enthesitis workshop. Conference summery. *Arthritis Rheum* 2003;48:896-905.
4. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, De Matteis M, Pierro A, Cantini F et al. Retrocalcaneal bursitis in Spondylarthropathy: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1998;25:1352-7.
5. Powell M, Post WR, Keener J, Wearden S. Effective treatment of chronic plantar fasciitis with dorsiflexion night splints: a crossover prospective randomised outcome study. *Foot Ankle Int* 1998;19:10-8.
6. 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.

### V5.2 Therapie artritis

Perifere artritis bij AS wordt in eerste instantie met voldoende hoog gedoseerde NSAID's behandeld en kunnen intra-articulaire injecties met corticosteroiden worden gegeven.

Bij onvoldoende effect wordt er sulfasalazine bij gegeven in een dosering van 2 tot 3 gram (of de maximaal getolereerde) dosis per dag<sup>1-4</sup>. Heeft dit na 4 maanden onvoldoende effect dan kan sulfasalazine worden vervangen door een TNF  $\alpha$  blokker zoals beschreven is in de NVR-richtlijn<sup>5</sup>. Er is geen verschil in effectiviteit van de huidige 3 TNF blokkers (etanercept, adalimumab en infliximab) op de artritis. Meestal is de artritis snel genezen na het starten van deze behandeling.

Conclusie: Bij perifere artritis zijn NSAID's en lokale injecties goed werkzaam en kan bij onvoldoende effect sulfasalazine worden gegeven. In geval van onvoldoende respons van sulfasalazine kan worden overgegaan op anti-TNF- $\alpha$ -therapie.

### 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 spondylarthopathy. *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.
5. Nederlandse Vereniging van Reumatologie. Standpunt cq behandeladvies voor het toepassen van TNF- blokkade in de behandeling spondylitis ankylopetica (ziekte van Bechterew), herziening 2005. Juli 2004.

### V.5.3 Therapie van uveitis anterior

Aanvallen van uveitis anterior (vroeger "iridocyclitis" genoemd) komen bij ongeveer 25-30% van de AS patiënten voor en zijn een spoedindicatie voor verwijzing naar de oogarts. Soms is een aanval van uveitis anterior het eerste symptoom van AS<sup>1,2</sup>.

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%<sup>3</sup>.

De aanvallen van acute uveitis anterior treden meestal unilateraal op en leiden tot heftige pijn in het oog met roodheid en fotofobie. Door deze oogontsteking kan debris neerslaan in de voorste oogkamer die papil en lensdysfunctie kan veroorzaken met visusvermindering. Meestal gaat een aanval binnen 3 maanden spontaan over.

In de meeste gevallen kan worden volstaan met lokale behandeling met oogdruppels (mydriatica en corticosteroiden) en treedt restloze genezing op. Bij onvoldoende behandeling kunnen echter complicaties optreden met vorming van synechiae die kunnen leiden tot glaucoomvorming hetgeen weer kan resulteren in blindheid. Soms wordt bij een persisterende uveitis behandeling met een hoge dosis orale corticosteroiden toegepast.

Het effect van de voor AS ingestelde behandeling heeft vaak weinig effect op de uveitis al zijn er wel enkele kleine studies verschenen die beschrijven dat het gebruik van sulfasalazine de kans op een recidief uveitis verkleint<sup>4</sup>.

Methotrexaat en andere immunosuppressiva, zoals orale corticosteroiden, worden wel in de oogheelkunde gebruikt bij een refractaire uveitis maar deze middelen hebben weinig effect op de AS zelf.

De invloed van NSAIDs op uveitis anterior is niet duidelijk.

Behandeling van refractaire uveitis met TNF- $\alpha$ -blokkers kan zinvol zijn<sup>5-13</sup>.

De literatuur over de werkzaamheid van etanercept bij uveitis is controversieel<sup>8-13</sup>. Er zijn geen goede prospectieve studies verricht maar uit de gegevens van drie prospectieve trials lijkt het aantal aanvallen van uveitis in de met etanercept behandelde groep toch lager te zijn dan in de placebogroep<sup>11</sup>. In deze analyse lijken adalimumab en infliximab een beter effect te hebben op de afname van aanvallen van uveitis bij AS. Uit een andere retrospectieve studie

komt naar voren dat etanercept geen invloed heeft op de uveitis aanvallen<sup>12</sup>, maar uit een retrospectieve oogheelkundige studie lijkt dit juist wel het geval te zijn<sup>13</sup>.

Er is in Nederland (nog) geen aparte registratie voor de behandeling van uveitis met TNF- $\alpha$  blokkers. Het is momenteel wel zo dat infliximab en adalimumab worden vergoed in geval van een ernstige, visusbedreigende, therapieresistente vorm van uveitis mits deze door de oogarts is vastgesteld.

Conclusie: Meestal kan worden volstaan met lokale behandeling van de uveitis 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.

## Literatuur

1. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(4):802-9.
2. Pato E, Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Godoy F, Morado C, Mendez R, Hernandez-Garcia C. Undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2198-202.
3. Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, Dekker-Saeyns 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(9):2568-78.
4. 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.
5. Kruithof E, Kestelyn P, Elewaut C, Elewaut D, Van Den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Successful use of infliximab in a patient with treatment resistant spondyloarthritis related uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 ;61(5):470.
6. 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.
7. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mäkanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004;111(2):352-6.
8. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, Vredeveld CM. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):437-40.
9. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(7):925.
10. Rosenbaum JT. Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3736-7.
11. 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.
12. 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.

- 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.

#### V.5.4 Therapie IBD

De kans op IBD bij AS is verhoogd ten opzichte van de gezonde bevolking (prevalentie van 5-10 %), terwijl en milde colitis bij een veel hoger percentage (ongeveer 45 %) van de AS patiënten lijkt voor te komen<sup>1-3</sup>. Het is dan ook raadzaam goed te vragen naar een chronisch abnormaal defaecatiepatroon en in geval van twijfel door te sturen naar de gastro-enteroloog voor een eventuele coloscopie om de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa uit te sluiten.

In geval van IBD bij AS moet terughoudend worden opgetreden met het geven van NSAID's omdat deze middelen de colitis kunnen verergeren<sup>4-6</sup>.

Van de antireumatica heeft sulfasalazine een matig effect op M. Crohn<sup>7</sup>, terwijl omgekeerd de immunosuppressiva die worden gebruikt bij IBD weinig tot geen effect hebben op de klachten van AS. Hier tegenover staat dat de meeste TNF- $\alpha$ -blokkers zowel voor de AS als ook voor de IBD een gunstige werking hebben<sup>9,10</sup>. Van de drie huidige TNF- $\alpha$ -blokkerende therapieën blijkt etanercept geen effect te hebben op de IBD, maar adalimumab en infliximab wel<sup>8-13</sup>. De oplaaddosering van adalimumab die bij een manifeste M. Crohn of Colitis Ulcerosa wordt gegeven wordt bij een milde colitis bij AS meestal achterwege gelaten.

De dosering infliximab (5 mg/kg) is hetzelfde voor de indicaties actieve AS en IBD.

Bij ernstige IBD patiënten (met secundaire SpA) wordt meestal primair eerst uitgebreid met immunosuppressiva behandeld alvorens de anti-TNF  $\alpha$  wordt gestart, bij de primaire indicatie AS juist niet.

Conclusie: Bij AS met IBD zijn NSAID's relatief gecontraïndiceerd. Behandeling met adalimumab of infliximab is effectief voor zowel IBD als AS.

#### **Literatuur**

- De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2306-7.
- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol.* 1995;22(12):2273-8.
- Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994 Jan;37(1):23-31.
- Rampton DS, Sladen GE. Relapse of ulcerative proctocolitis during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* 1981 May;57(667):297-9.
- Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1987 Oct;107(4):513-6.
- Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2000 Aug;95(8):1949-54.
- Brookes MJ, Green JR. Maintenance of remission in Crohn's disease: current and emerging therapeutic options. *Drugs.* 2004;64(10):1069-89.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

## VI Samenvatting aanbevelingen

**Verwijzing door de huisarts naar de reumatoloog** wordt geadviseerd bij:

- inflammatoire rugklachten <sup>noot 1.</sup>
- (aspecifieke) rugklachten en positieve familieanamnese voor spondylitis ankylopoetica/
- verdenking op AS op grond van uveitis anterior, dactylitis, oligoarthritis, achillespeesstendinitis
- psoriasis en rugklachten

### **Noot 1. Inflammatoire rugklachten:**

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

- Ontstaan van de klachten < 40<sup>e</sup> levensjaar
- Duur van de klachten > 3 maanden
- Geleidelijk begin
- Ochtendstijfheid
- Verbetering bij bewegen

### **Radiologische indeling sacroiliitis**

Graad 0: normale sacroiliacale gewrichten.

Graad 1: dubieuze afwijkingen

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

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

Graad 4: geheel geankyloseerde sacroiliacale gewrichten.

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

- 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 vergeleken met de normaalwaarde voor geslacht en leeftijd
- bilaterale sacro-iliitis, graad 2-4 of unilaterale sacro-iliitis, graad 3-4

De definitieve diagnose AS wordt gesteld bij unilaterale graad 3 of 4 sacro-iliitis of een bilaterale graad 2-4 sacro-iliitis en minimaal 1 klinisch criterium.

### **Richtlijnen reumatoloog bij diagnostiek van AS bij het eerste consult**

#### **- Anamnese:**

- rugpijn in nacht en ochtend, alternerende bilpijn
- ochtendstijfheid
- pijnafname door bewegen, pijntoename door rusten
- NSAID's effectief
- moeheid
- thoraxwandpijn in de ochtend
- perifere artritis
- enthesitis lokalisaties (hielpijn)
- chronische buikklachten en/of diarree (bloederig)
- uveitis anterior
- psoriasis vulgaris
- hartritmestoornissen
- positieve familie anamnese
- comorbiditeit
- medicatiegebruik

#### **- Lichamelijk onderzoek:**

- polsfrequentie en bloeddruk
- hartgeruis
- beweeglijkheid lumbale WK: (gemodificeerde) Schober index, lateroflexie, handgrond afstand
- beweeglijkheid cervikale WK: rotaties L/R, extensie, occiput-muur afstand
- thorax: maximale ademexcursie
- beweeglijkheid schouders en heupen
- ontstoken gewrichten
- pijnlijke entheses
- huid en nagelpsoriasis
- ogen: roodheid en onregelmatige pupil
- algemeen intern en neurologisch onderzoek

#### **- Laboratorium:**

- BSE en/of CRP, bloedbeeld
- HLA-B27: alleen op indicatie, dat wil zeggen bij sterke klinische verdenking op AS en afwezigheid van radiologische tekenen van sacroiliitis
- serum: kreatinine, ALAT
- urinesediment en eiwit

#### **- Radiologie:**

- X-Bekken, eventueel X-SI-gewrichten
- bij beperkingen bij het onderzoek van de wervelkolom en bij sterke klinische verdenking op AS en afwezigheid van radiologische tekenen van sacroiliitis: X-thoracolumbale en X-cervicale wervelkolom
- bij sterke verdenking en negatieve röntgen: MRI SI-gewrichten, bij sterke verdenking en een moeilijk te interpreteren MRI-beeld valt een CT-scan van de SI-gewrichten te overwegen

### **Radiologische diagnostiek**

Voor het aantonen van **sacroiliitis** voor het stellen van de diagnose AS wordt allereerst een conventioneel röntgenonderzoek van het bekken (anteroposterior) geadviseerd en bij onvoldoende aanwijzingen voor sacroiliitis een MRI onderzoek van de sacroiliacale gewrichten. Bij verdere behoefte aan diagnostiek bij negatief MRI onderzoek kan een CT van de sacroiliacale gewrichten worden verricht voor het aantonen van vroege structurele afwijkingen (erosies) .

Röntgenonderzoek van de **wervelkolom** is geïndiceerd om betrokkenheid van de wervelkolom bij AS aan te tonen en geeft een indruk van de ernst van de ziekte. Herhaling van het röntgenonderzoek na 2 tot 4 jaar kan zinvol zijn om een snel progressieve ziekte vast te leggen. MRI van de wervelkolom kan ook het ontstekingsproces aantonen en meewegen bij de beslissing voor anti-TNF behandeling.

### **Aanbevolen screeningsparameters bij follow up**

- Anamnese: evaluatie klachten idem als bij eerste consult, inclusief comorbiditeit en medicatie.
- Lichamelijk onderzoek: intern onderzoek (inclusief lengte, gewicht, bloeddruk, polsfrequentie,).
- Reumatologisch onderzoek: occiput-muur afstand, cervicale rotatie, gemodificeerde Schober index, lumbale lateroflexie, handgrond afstand, maximale ademexcursie, ontstoken gewrichten en pijnlijke entheses.
- Laboratoriumonderzoek: BSE/CRP, bloedbeeld, serum kreatinine, ALAT en urinesediment en eiwit.
- Radiologie: X-cervicothoracolumbale wervelkolom en bekken en bij langdurige klachten ook de aangedane gewrichten. Herhaling kan zinvol zijn na 2 jaar bij verdenking op een ernstig verlopende ziekte en indien dit consequenties heeft voor de behandeling.
- ECG: als uitgangswaarde te overwegen en bij ritme- of geleidings-stoornissen.
- Longfunctie: niet zinvol, tenzij een longlijden wordt vermoed of patiënt klaagt over dyspneu.
- DEXA-scan <sup>6,7</sup> LWK en femur bij langer bestaande SA zonder substantiële syndesmofietvorming, of DEXA-scan femur bij uitgebreide syndesmofytvorming. Vragenlijsten: voor de meting van de ziekteactiviteit wordt geadviseerd de BASDAI<sup>4</sup> elk half jaar en voor meting van de functie de BASFI<sup>5</sup> jaarlijks te herhalen



## Behandeling AS

- het wordt aanbevolen na het stellen van de diagnose AS de patiënt te verwijzen voor individuele **oefentherapie** en daarna langdurige groepsoefentherapie
- **NSAID's** zijn een onmisbaar onderdeel van de behandeling van AS en het is van belang deze middelen in een voldoende hoge dosering te gebruiken. Bij een aangetoonde hart-en vaatziekte en 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** hebben in het algemeen weinig effect op de axiale ziekteactiviteit. Sulfasalazine in een dosering van 2000 tot 3000 mg per dag geeft verbetering van de perifere artritis. De overige DMARD's zijn niet effectief, hoewel methotrexaat in een hoge dosering niet is onderzocht.
- Bij onvoldoende effect van de behandeling kan worden gestart met de TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen (volgens de NVR-richtlijn). Met name infliximab, etanercept en adalimumab hebben een gunstige effect op AS.
- Infliximab en adalimumab zijn tevens werkzaam bij IBD en uveitis anterior, het effect van etanercept op IBD en uveitis lijkt minder groot
- De invloed van bisfosfonaten op de ziekte-activiteit bij AS is nog niet duidelijk
- **Operatieve** correctie van de wervelkolom middels een corrigerende extenderende lumbale osteotomie met een gesloten wigosteotomie, kan worden overwogen bij een invaliderende thoracolumbale kyfose, verlies van de blikveld, wervelkolom fractures, pijnlijke pseudoarthrose van de wervelkolom of zelden cauda equina syndroom.
- Bij ernstige secundaire artrose van de grote gewrichten zoals de heupen en knieën kan plaatsing van een totale heup of knieprothese noodzakelijk zijn.
- 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, maar het effect bij AS is niet uitgezocht
- vele therapieën worden voor **enthesitis** toegepast, maar is er weinig wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit daarvan. Geadviseerd wordt bij enthesitis de patiënt te informeren over de aard van de klacht en relatieve rust met excentrische oefeningen voor te schrijven. Hoewel wetenschappelijk bewijs ontbreekt lijken NSAID's, een nachtspalk en visco-elastische heelpads of andere schoenadviezen in de praktijk wel zinvol. Daarna kan lokale injectie met een lokaal anaestheticum of corticosteroïd worden overwogen.
- bij perifere **artritis** zijn NSAID's en lokale injecties goed werkzaam en kan bij onvoldoende effect sulfasalazine worden gegeven. In geval van onvoldoende respons van sulfasalazine kan worden overgegaan op anti-TNF therapie.
- Bij de behandeling van de **uveitis anterior** 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 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.
- Bij AS met **colitis** zijn NSAID's relatief gecontraïndiceerd. Behandeling met adalimumab en infliximab is effectief voor zowel de IBD als de AS.