

Identifying patients with axial spondyloarthritis: on a mission to achieve timely recognition

Citation for published version (APA):

van Onna, M. (2015). *Identifying patients with axial spondyloarthritis: on a mission to achieve timely recognition*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20151120mo>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20151120mo](https://doi.org/10.26481/dis.20151120mo)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

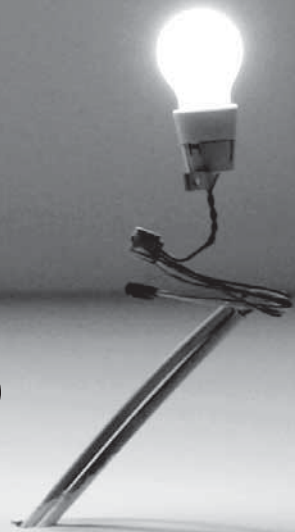
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 9

Summary and general discussion



SUMMARY AND DISCUSSION OF MAIN FINDINGS

This thesis describes several studies that focus on the early identification of patients with spondyloarthritis (SpA).

As described in **Chapter 1**, major advances have been made over the last years to facilitate early diagnosis of SpA. One of the important key changes was the proposal of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) to revise disease nomenclature. Consistent with this proposal, SpA is now categorised into predominantly axial SpA (axSpA) and predominantly peripheral SpA.[1-4] In addition, axSpA has further been differentiated as “radiographic axial SpA” which is synonymous to ankylosing spondylitis (AS) and “non-radiographic (nr)-axSpA”, in which pelvic radiographs are normal or equivocal.[1] By recognizing non-radiographic axSpA and incorporating this concept in the ASAS classification criteria for axSpA, the focus has shifted towards an earlier detection of axSpA.[1,3]

However, to achieve timely and accurate diagnosis of SpA, further research in several areas is required.

One of the challenges was aggregating the available epidemiological data in a reliable manner so that it could be used to better understand disease patterns. This information may also help to provide insight about which health care resources are needed to detect and manage SpA at an early stage.

Chapter 2 presents therefore a systematic literature review and meta-analysis on the prevalence of SpA and its subtypes. Several demographical (including geographical) and methodological variables were studied to explain variation in the prevalence of (subtypes of) SpA in the 84 studies that were included. The pooled prevalence of SpA was 0.55% (95% confidence interval (CI): 0.37-0.77) and the pooled prevalence of AS was 0.18% (95% CI: 0.15-0.23). There was however a high level of heterogeneity across studies. Substantial variation between geographic areas was found, which can partly be explained by the prevalence of HLA-B27; in populations known to have a high prevalence of HLA-B27, a higher prevalence of SpA was reported. The highest prevalence of SpA (including AS) in our review was reported in decreasing order in Northern Arctic indigenous communities, North America, East Asia and Europe. Interestingly, prevalence estimates of SpA were positively related to the year of data collection. This finding might be the result of increased awareness and recognition of SpA as a separate disease entity. In addition, our study showed that the reported prevalence of SpA was highly dependent on the type of case definition that was used.

This is illustrated by a population-based study in the US.[5] The prevalence of SpA was 1.4% according to the ESSG criteria, but 0.9% according to the Amor criteria. This finding makes clear that the type of classification criteria may have an impact on the reported prevalence of (subtypes of) SpA. Consequently, the prevalence of SpA using the new classification criteria for axial and peripheral SpA may be different.

In axSpA, the development of new classification criteria was preceded by the introduction of magnetic resonance imaging (MRI) of the SIJ, with the aim to facilitate an early diagnosis of axSpA.[6] The Early SpondyloArthritis Clinic (ESpAC) was established by our group in order to better understand the role of MRI in patients suspected for axSpA. The follow-up study included three full clinical and imaging examinations performed with one year time intervals. MRIs of the sacroiliac joints (MRI-SIJ) were an integral part of this study. **Chapter 3** describes the evolution of active lesions on MRI-SIJ, suggestive for sacroiliitis, over a 2-year follow-up period. Twenty-four (35%) out of 68 patients had a positive MRI-SIJ at baseline. We found that both a positive HLA-B27 status and positive MRI-SIJ at baseline were independently associated with a persistently positive MRI-SIJ over time. A combination of a negative HLA-B27 status and a negative MRI-SIJ at baseline essentially ruled out a positive MRI over time. Especially in male HLA-B27 positive patients with a negative baseline MRI-SIJ, a follow-up MRI seems rational since a considerable proportion of these patients may develop a positive MRI over time. Our findings not only contribute to efficiently diagnose patients with axSpA but also give credit to the prominent place of MRI-SIJ in the ASAS axial SpA classification criteria.[1,7,8]

To date, active lesions (bone marrow edema (BME)) highly suggestive for sacroiliitis are required for a positive MRI-SIJ.[9] There is increasing debate, though, if structural lesions (erosions or fatty lesions) may also have an independent diagnostic value.[10] In **Chapter 4** we investigated the presence and evolution of structural changes on MRI-SIJ in patients included in the ESpAC. Subsequently, we analysed whether structural changes on either MRI or pelvic radiographs were preceded by BME on MRI at the same anatomic location. The number of erosions on MRI increased significantly during follow-up, but these new erosions were not associated with preceding BME. While the number of fatty lesions only showed a slight increase, the few new fatty lesions were associated with preceding BME. Interestingly, they occurred preferably in locations that showed resolution of BME. The relation between inflammation and structural damage on MRI in patients with axSpA had been extensively discussed over the last years.[11-18] The debate is mainly confined to the question whether inflammation and

structural damage are “coupled” or “uncoupled” processes. Earlier reports have shown conflicting results.[14-17] Our current findings support the view that fatty lesions should be seen as a repair reaction in response to inflammatory triggers.[19] Other data have suggested that fatty lesions on MRI are linked to subsequent development of syndesmophytes in the spine.[20] We did not find an association between active lesions and erosions on MRI and subsequent progression of sacroiliitis on conventional radiographs. Larger studies than ours with sequential MRI examinations over a longer follow-up period will be needed in order to be conclusive.

Different MRI techniques can be used to detect active lesions on MRI; these are short tau inversion recovery (STIR) sequence, and fat-saturated T1-weighted spin-echo sequence after administration of the contrast agent gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA).[9] In **Chapter 5** we showed that the post-Gd-DTPA sequence did not have a surplus value compared with the STIR sequence in combination with pelvic radiographs. Our results were comparable to the results of the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort that found a 100% agreement between the STIR and post-Gd-DTPA MRI sequence both at baseline and 3-month follow-up.[21] All together, it seems as if the post-Gd-DTPA can safely be omitted. This finding increases feasibility of MRI and reduces costs regarding the use of MRI during the diagnostic work-up of patients suspected for axSpA.

At the start of this project, essential information about the use of MRI was lacking in order to recommend it in all patients with a suspicion of axSpA and a normal or equivocal pelvic radiograph. One of those questions pertained to how stable a lesion found on MRI is over time. **Chapter 6** describes the exact distribution, frequency of occurrence, and evolution over time of BME detected on MRI-SIJ in patients included in the ESpAC. Almost half of the BME lesions detected at baseline, had resolved during follow-up. Vice versa, some negative baseline MRIs had become positive over time. Both had consequences for the fulfilment of the ASAS axSpA criteria at any follow-up moment. This finding reflects a general concern inherent to diagnostic imaging in rheumatic conditions, being that imaging findings (which are inherently unreliable due to measurement error and judgement variation) become dominant over clinical findings in the process of diagnostic pattern recognition. Myopically focusing on MRI reports, for instance, could lead to a delay in the diagnosis of axSpA, if signs suggestive for sacroiliitis on MRI are absent in an otherwise clinical undisputable SpA patient. On the other hand, a focus on MRI findings could lead to a false diagnosis of SpA if too subtle and not highly suggestive lesions on MRI (the ‘innocent white spots’) are interpreted without the context of the clinical symptoms of a patient that actually do

not raise suspicion of SpA. The entire pattern of axSpA, including manifestations such as psoriasis, enthesitis or uveitis should therefore be taken into account. This has actually been done in the 'diagnostic algorithm' in which a thorough medical history and physical examination are prominent steps in the work-up of patients suspected for axSpA, in which imaging also plays a role.[8] MRI should only be ordered in those patients with a reasonable suspicion for SpA.

Optimizing the management of patients with SpA always starts with 'case finding'. In the Dutch healthcare setting, this usually starts in primary care. The level of knowledge and the perceptions of general practitioners (GPs) about inflammatory back pain (IBP) and axSpA, and potential barriers for referral of patients suspected for axSpA were studied in **Chapter 7**. We found that axSpA is often unrecognized in primary care, and even when recognized, it is often sub-optimally managed. In general, the level of knowledge about IBP, axSpA and the associated extra-articular manifestations is limited. GPs are aware of 'classic', but late features of axSpA, such as hyperkyphosis as seen in AS. Only half of the GPs knew, for example, that Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha inhibiting biologicals are a treatment option in axSpA. Improving the knowledge of GPs about the leading presenting symptoms and current treatment options of axSpA, will likely facilitate the referral of patients suspected of having axSpA.

The primary care setting itself does not facilitate the identification of patients with SpA: GPs have to deal with a broad variety of physical and psychological conditions. Chronic back pain is a common symptom in the general population and it is estimated that in only 5% of cases, axSpA is the underlying condition.[22] GPs may think that adequate recognition of axSpA is of secondary concern. However, fine-tuning the procedure in order to select those patients that may need further evaluation in secondary care is still an important step to make. A recent study has shown that 24% of primary care patients with chronic low back pain starting before the age of 45 years could be classified as having axial SpA.[23] GPs can provide 'longitudinal continuity' of care to the patient that is consistent with the patient's other needs. This means that GPs are in a unique position to recognize the pattern of symptoms suggestive for SpA (including the occurrence of SpA features over time) when a patient first seeks medical attention. In **Chapter 8** we describe the current practice performance of GPs and GP residents with regard to recognizing early axial or peripheral SpA. We used standardized patients (SPs) to demonstrate 'what is really going on' in daily clinical practice. In addition, the influence of education on this performance was investigated. In this study, 68 GP residents and their supervising GPs were included and visited by trained SPs who

simulated a case of early axial or peripheral SpA. We concluded that recognition and referral of patients suspected for SpA to the rheumatologist by GP (residents) is generally low. Providing education however markedly improved both recognition and referral of patients suspected for SpA to the rheumatologist. Education may therefore be an interesting starting point to increase awareness about SpA, paving the way to successful implementation of a referral strategy.

METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS

The most important limitations of the studies that were described in **Chapter 2 to 8** of this thesis have already been described in the respective chapters. Two methodological considerations are highlighted and described in this section: generalizability of results (**Chapter 3 to 6**) and the use of standardized patients in outcome research (**Chapter 8**).

GENERALIZABILITY OF RESULTS

Since the main goal of research is to increase our understanding of the world around us, research results should rather be relevant when applied to other patients with a similar clinical profile. Although ESpAC is a relatively small cohort, it clearly represents a study population of high actual interest. Patients in ESpAC had IBP 2 years at most and this cohort is therefore able to provide more insight in the early stages of axSpA. Patients included in the ESpAC were recruited from the regular rheumatology outpatient clinic (60%) or by (related) medical specialties (i.e. dermatology, ophthalmology) and relatives of members of the local AS society (40%). This recruitment strategy may explain the high proportion of patients fulfilling at least one of the classification criteria for SpA (94%). In the ESpAC study, 31 (46%) out of 68 patients fulfilled the imaging arm of the ASAS criteria. Although rheumatologists often see patients referred by other medical specialists, selecting patients in this way may hamper generalizability of our results to a wider population to some extent. Our results may be restricted to patients with a clearer clinical presentation (such as “psoriasis and IBP”) or those with more active disease. This means that generalization to another population, for example patients with back pain referred by GPs, should be done with caution. It is however important to note that our main research question was how BME and structural changes on MRI-SIJ, suggestive for axSpA, evolve over time. To answer this question, subject restriction by selecting patients with a high

chance of abnormalities on MRI-SIJ may have improved efficiency and internal validity. Notwithstanding, the lessons learned from ES_{PA}C may help rheumatologists how to assess MRI-SIJ in clinical practice.

STANDARDIZED PATIENTS, EDUCATION AND OUTCOME MEASURES

In 1968, Barrows was the first to introduce SPs in order to assess the clinical performance of medical residents.[24] Since then, SPs are most commonly used for teaching communication and clinical skills.[25] The study with SPs described in this thesis, however, focused on changes in recognition of SpA and the decision to refer patients to a rheumatologist before and after education. SPs recorded several outcomes of the consultation before as well as after the educational intervention. When evaluating outcome in a study that includes an educational programme, several outcome levels can be distinguished [26]:

- *Level 1: reaction.* To what extent did the participants like the learning event? Likert scales can be used to measure the participants' level of satisfaction.
- *Level 2: learning.* To what degree did participants acquire the intended knowledge, skills and attitudes based on their participation in the learning event? Computer tests or Objective Structured Clinical Examinations (OSCE) can be used to measure changes in for instance knowledge.
- *Level 3: behaviour.* To what degree apply participants what they learned during the training when they are back on the job? SPs that visit the GP before and after education can record changes in for instance history taking.
- *Level 4:* To what degree do *organizational changes and improvement in health* and well-being of a patient occur as a result of the learning event? Surveys and annual reports can be used to measure these changes.

The majority of studies that report on educational program innovations focus on changes in knowledge, skills and attitudes (level 2).[26] Our study also assessed the changes in practice behaviour (level 3). The advantage of collecting data on practice behaviour is that it offers information about what actually happens in clinical practice. The SP method is valid, but thorough selection and training of the SP is a prerequisite. In addition, SP visits have proven to be accurate and reliable in collecting information.[27-30] In a review of Rethans et al. it was concluded that both intra-SP reliability and inter-SP reliability are 0.85 or more, which indicates an excellent agreement.[27] An important limitation regarding the use of SPs in our study is the fact

that the SP visit was restricted to one (first) consultation. Especially in the case of rare or chronic conditions, GPs may unfold diagnostic and therapeutic interventions in several consultations. To overcome this limitation, we included in the medical history of the SP that complaints were present for more than one year, multiple visits with other GPs had taken place and physiotherapy or swimming were unsuccessful. Overall, the use of SPs seems an excellent method to assess the effect of education on practice performance. When taking the right precautions, it seems that SPs can also be used for less straightforward medical problems, such as we did in the case of SpA.

IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

Improving evidence-based care of patients suffering from SpA is the ultimate goal of research in the SpA-field.

New insights about the epidemiology of SpA, as described in this thesis, suggest that spondyloarthritis is as prevalent as rheumatoid arthritis.[31] The actual prevalence of SpA is important for implementing standards of care for patients with SpA (including efforts to diagnose the disease earlier), and for decision makers when allocating resources to research and healthcare. Knowledge about (variation in) prevalence contributes to plan optimal quality of care within the limits of available health care resources.

The introduction of MRI to diagnose sacroiliitis at an early stage has already shown to be highly useful to both rheumatologists and patients. For rheumatologists, the introduction of MRI helps to improve the diagnostic approach of a highly prevalent clinical problem. When rheumatologists have a real suspicion of an inflammatory back problem in a patient after careful evaluation, conventional pelvic radiographs often fail to show radiographic sacroiliitis. The findings described in this thesis may guide rheumatologists to correctly assess the value of MRI in these day-to-day clinical cases. For instance, in an HLA-B27 positive male patient with a negative MRI-SIJ, a second MRI can be considered in case of persisting complaints since a reasonable percentage of these patients will develop active lesions on MRI over time.

For patients, early diagnosis is important since the pain and physical limitations associated with axSpA may have important socio-economic consequences, such as decreased work participation.[32] Substantial diagnostic delay can have an adverse impact on several outcomes, including physical functioning and quality of life.[33] Last but not least, patients with nr-axSpA who have objective measures of inflammation (elevated C-reactive protein and active lesions on MRI) have a similar response to

treatment as compared to patients with established AS, emphasizing the need for early and correct diagnosis.[34,35] Early diagnosis might facilitate early initiation of effective treatment, thereby diminishing the burden of disease for patients and possibly avoid long term costs of work disability for society.[36]

Optimization of the diagnostic and management process by the rheumatologist is important, but decreasing the diagnostic delay in primary care is equally essential. The greater part of the diagnostic delay pertains to primary care.[37,38] It is therefore important to communicate new disease concepts, in particular those with implications for primary care, to the GP. Our data have shown that educating GP residents about SpA increases the number of referrals to the rheumatologist. Postgraduate training of GPs in rheumatology seems a feasible approach to improve the care for patients with SpA and deserves greater priority.

FUTURE PERSPECTIVES

A definite diagnosis of axSpA remains a challenge in daily practice due to the heterogeneous clinical picture of the disease. Although MRI has undoubtedly facilitated an early diagnosis of axSpA, several research questions remain unsolved. First, although MRI is widely accepted as imaging technique to detect sacroiliitis at an early stage, the specificity and predictive value of these active MRI lesions on the long-term needs to be further validated in prospective studies.[39] Second, further clarification of the potential contribution of structural changes on MRI in relation to classification and diagnosis of axSpA is needed. Several studies suggest that structural damage on MRI, especially erosions, may be helpful in establishing an early diagnosis of axSpA.[40,41] Detection of erosions on MRI-SIJ is more challenging than detection of BME, since the spectrum of appearance of erosions is more heterogeneous.[42,43] Further defining the characteristics of erosions and their role in further improving the diagnostic utility of MRI is needed. Third, the link between active and structural lesions on MRI and bone formation on conventional radiographs, needs to be further elucidated. Inflammation might be the first step in the domino-effect leading to bone formation.[44] However, inflammation and bone formation might also be (partly) uncoupled processes. New therapeutic options should then also need to target pathways of bone-formation.[11] Prospective (longitudinal) cohorts are necessary to provide more insight into the predictive potential of MRI and may ultimately guide the rheumatologist in clinical decision-making.

With regard to improving referral of patients suspected for axial and peripheral SpA to specialist services, it is important that GPs are both informed and motivated to incorporate the latest insights about SpA into their daily work practices.[43] Much attention has been given to referral strategies, but lack of knowledge about SpA and absence of incentives for change may prevent successful implementation of any referral strategy. Therefore, a targeted educational activity should not only include increase knowledge about SpA, but also create commitment among GPs to change the quality of care for this relatively young patient group.[45-47] More research is necessary in order to develop and test educational activities that can ultimately be used to successfully implement referral strategies in primary care.

OVERALL CONCLUSIONS

This thesis shows that the predictive potential of MRI-SIJ in patients with early IBP is high with regard to the presence or absence of active lesions, especially in combination with other parameters such as HLA-B27 and gender. Signs of BME on MRI seem a trigger for reparative processes such as fatty lesions, which strengthen ideas about the need for early anti-inflammatory treatment. Early initiation of treatment can only start after timely referral of patients suspected of SpA by GPs. To achieve timely referral, it is important that GPs and rheumatologists learn from each other. Both have complementary skills that are necessary to ensure high-quality care for patients throughout their disease trajectory. Knowing is half the battle.

REFERENCES

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777-83.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
3. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:375-80.
4. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.
5. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:905-10.
6. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000;19:51-7.
7. Van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1646-53.
8. Yu D, Van Tubergen A. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. In: DS Basow (Ed.), *UpToDate*. Waltham MA, 2014.
9. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
10. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, et al. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205408.
11. Maksymowych WP, Elewaut D, Schett G. Motion for debate: the development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation. *Arthritis Rheum* 2012;64:1713-9.
12. Maksymowych WP, Chiochanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60:93-102.
13. Wanders A, van der 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.
14. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.
15. Van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al, and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.
16. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R127.
17. Van der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:369-73.
18. Lories RJ, Derese I, De Bari C, et al. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:489-97.
19. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1257-63.

20. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, et al. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2215–25.
21. De Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compán V, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in the early detection of spondyloarthritis: no added value of gadolinium compared with short tau inversion recovery sequence. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1220-4.
22. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol* 1995;34:1074-7.
23. Van Hoesen L, Luime J, Han H, et al. Identifying axial spondyloarthritis in dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:446-53.
24. Barrows HS. Simulated patients in medical teaching. *Can Med Assoc J* 1968;98:674-6.
25. May W, Park JH, Lee JP. A ten-year review of the literature on the use of standardized patients in teaching and learning: 1996-2005. *Med Teach* 2009;31:487-92.
26. Kirkpatrick DL. Evaluating training programs: the four levels. San Francisco: Berett-Koehler Publishers; 1994.
27. Beullens J, Rethans JJ, Goedhuys J, et al. The use of standardized patients in research in general practice. *Fam Pract* 1997;14:58-62.
28. Tamblyn RM, Abrahamowicz M, Berkson L, et al. First-visit bias in the measurement of clinical competence with standardized patients. *Acad Med* 1992;67:S22-4.
29. Carney PA, Dietrich AJ, Freeman DH Jr, et al. The periodic health examination provided to asymptomatic older women: an assessment using standardized patients. *Ann Intern Med* 1993;119:129-35.
30. Rethans JJ, Gorter S, Bokken L, Morrison L. Unannounced standardised patients in real practice: a systematic literature review. *Med Educ* 2007;41:537-49.
31. Bijlsma JWJ. EULAR textbook on rheumatic diseases. BMJ Publishing Group; 2012.
32. Boonen A. A review of work-participation, cost-of-illness and cost-effectiveness studies in ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:546-53.
33. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005;64:659-63.
34. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al. Effect of Certolizumab Pegol over 96 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol* 2014; doi: 10.1002/art.38973.
35. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
36. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:801-8.
37. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
38. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:239-47.
39. De Rycke L, Maas M, Tak PP, et al. 'MRI-tis' in the early diagnosis of axial SpA: issues and limitations. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:666-9.
40. Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, et al. Development and validation of an MRI reference criterion for defining a positive SJ MRI in spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:977-85.
41. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, et al. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205408.
42. Weber U, Maksymowych WP. Advances and challenges in spondyloarthritis imaging for diagnosis and assessment of disease. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:345.
43. Weber U, Pedersen SJ, Østergaard M, et al. Can erosions on MRI of the sacroiliac joints be reliably detected in patients with ankylosing spondylitis? - A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2012 May 24;14:R124.
44. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455-61.

45. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157:408-16.
46. Coomarasamy A, Khan KS. What is the evidence that postgraduate teaching in evidence based medicine changes anything? A systematic review. *BMJ* 2004;329:1017.
47. Hosie GA. Teaching rheumatology in primary care. *Ann Rheum Dis* 2000;59:500-3.



Samenvatting in het Nederlands

INLEIDING

Spondyloartritis (SpA) is een verzamelnaam voor een aantal inflammatoire reumatische aandoeningen van het bewegingsapparaat met verwante klinische kenmerken, genetische aanleg en familiair optreden. Tot de groep van SpA behoren onder andere ankyloserende spondylitis (AS), arthritis psoriatica, reactieve artritis en enteropathische artritis.[1] Typisch voor SpA is dat ook extra-articulaire manifestaties (aandoeningen in andere organen dan het skelet) deel kunnen uitmaken van het ziektebeeld.[2]

Tegenwoordig wordt de groep van SpA ook wel ingedeeld in axiale SpA en perifere SpA. Bij axiale SpA staan symptomen van het axiale skelet op de voorgrond, met als overheersende symptoom inflammatoire rugpijn veroorzaakt door sacro-iliitis (ontsteking van het heiligbeen) en/of spondylitis (ontsteking van de wervellichamen). De bekendste vorm van axiale SpA is de aandoening AS, oftewel de ziekte van Bechterew.[2] Bij perifere SpA staan artritis, enthesitis (inflammatie op de plaats waar pees aan bot vastzit) en dactylitis (worstvormig gezwollen teen of vinger) op de voorgrond.[2] In totaal krijgt 40-50% van de patiënten met SpA tijdens het beloop van de ziekte een extra-articulaire manifestatie, zoals acute uveïtis anterior (regenboogvliesontsteking), inflammatoire darmziekten en psoriasis.[3] SpA begint meestal op jongvolwassen leeftijd. Aanvang van de eerste klachten na het 45e levensjaar is zeldzaam.[4]

Bij axiale SpA en in het bijzonder type AS kan uiteindelijk een klassiek radiologisch beeld met ankylosering van de sacro-iliacale gewrichten op een bekkenfoto zichtbaar worden.[1] In de wervelkolom kunnen syndesmofyten ontstaan door verbening van intervertebrale ligamenten.[1] Dit leidt uiteindelijk in het meest gevorderde stadium tot volledige ankylose van de wervelkolom, een zogeheten bamboo spine. Wanneer er geen of slechts dubieuze afwijkingen zichtbaar zijn op een conventionele bekkenfoto, kan men besluiten een Magnetic Resonance Imaging (MRI) van de sacro-iliacale gewrichten te maken. Op de MRI kunnen voor sacro-iliitis kenmerkende afwijkingen worden gezien, bijvoorbeeld subchondraal beenmergoedeem. Indien de patiënt een afwijkende MRI heeft in combinatie met een ander SpA kenmerk, dan wordt dit 'niet-röntgenologische axiale SpA' genoemd.[5,6] Bij een aantal patiënten met niet-röntgenologische axiale SpA is sacro-iliitis op een MRI (nog) niet aantoonbaar. Deze patiënten worden op basis van genetische aanleg (humaan leukocytenantigeen B27 (HLA-B27)) en minimaal twee andere kenmerkende SpA-manifestaties ook gerekend tot de groep van niet-röntgenologische axiale SpA.

Bij patiënten met axiale SpA duurt het gemiddeld negen jaar na het ontstaan van de eerste rugklachten voordat de diagnose wordt gesteld.[4] Een belangrijke reden hiervoor is dat afwijkingen op een conventionele bekkenfoto, wat voorheen als een vereiste gold voor het stellen van de diagnose ankyloserende spondylitis, slechts laat in het ziekteproces zichtbaar worden. De MRI kan hier uitkomst bieden, omdat op de MRI vaak wel afwijkingen typisch voor sacro-iliitis worden gezien.[6] Daarnaast heeft men lang gedacht dat axiale SpA een typische mannenziekte was. In de literatuur zijn man-vrouwverhoudingen beschreven van 8:1 à 10:1. Er blijkt echter sprake te zijn geweest van onderdiagnose bij vrouwen. Bij vrouwen ziet men minder structurele schade op een conventionele bekkenfoto.[7] Tegenwoordig wordt verondersteld dat de prevalentie van axiale SpA in mannen en vrouwen gelijk is.

Eerder onderzoek heeft laten zien dat een goede en tijdige behandeling van SpA uiteindelijk leidt tot een verbetering van verschillende uitkomstmaten, waaronder de mate van ziekteactiviteit, arbeidsproductiviteit en kwaliteit van leven.[8-10] De huisarts is een sleutelfiguur wanneer het gaat om de herkenning en vroege verwijzing van patiënten met klachten die zouden kunnen wijzen op SpA. De afgelopen jaren zijn verschillende strategieën ontwikkeld die een snelle verwijzing van patiënten met SpA mogelijk zouden moeten maken.[11-15] Huisartsen hebben echter moeite met het herkennen van het ziektebeeld.[16] Slechte herkenning kan er toe leiden dat de verwijsstrategieën niet goed worden toegepast in de huisartsenpraktijk. Educatie specifiek gericht op SpA zou de kennis, herkenning en daardoor verwijzing van patiënten naar de reumatoloog mogelijk kunnen verbeteren.

De onderzoeken zoals beschreven in dit proefschrift richten zich op de vroege herkenning van SpA.

DEEL I: DE EPIDEMIOLOGIE VAN SPONDYLOARTRITIS

In **hoofdstuk 1** wordt beschreven dat er de afgelopen jaren veel is verbeterd ten aanzien van de mogelijkheden om SpA eerder te diagnosticeren. Een belangrijke verandering is de ontwikkeling van nieuwe naamgeving door de Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS).[17-20] Momenteel wordt onderscheid gemaakt tussen axiale SpA en perifere SpA. Axiale SpA wordt verder onderverdeeld in 'röntgenologische axiale SpA' ofwel AS en 'niet-röntgenologische axiale SpA', een aandoening waarbij geen of onvoldoende afwijkingen op een röntgenfoto aanwezig

zijn.[17] Door niet-röntgenologische axiale SpA als zodanig te erkennen en op te nemen in de ASAS axiale SpA classificatiecriteria, heeft de focus zich de afgelopen jaren verlegd richting vroege herkenning van axiale SpA.[17,19]

Ondanks (of door) deze ontwikkelingen, bleef verder onderzoek op het gebied van SpA nodig. Zo is het belangrijk om betrouwbare epidemiologische gegevens te verzamelen over het wereldwijd voorkomen van (de verschillende subtypes van) SpA. Deze gegevens kunnen worden gebruikt om meer inzicht te krijgen in welke maatregelen en middelen nodig zijn om patiënten met SpA tijdig op te kunnen sporen en te behandelen. In **hoofdstuk 2** wordt een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse naar de prevalentie van (subtypes van) SpA gepresenteerd. In totaal werden 84 studies geïdentificeerd. Verschillende demografische (waaronder ook geografische) en methodologische variabelen werden bestudeerd om te achterhalen of zij een deel van de variatie in prevalentie tussen de verschillende studies konden verklaren. De gepoolde populatieprevalentie van SpA was 0.55% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.37-0.77); de gepoolde populatieprevalentie van AS was 0.18% (95% BI 0.15-0.23). Tussen de geïnccludeerde studies werd echter een hoge heterogeniteit gevonden. De variatie in prevalentie tussen de verschillende wereldregio's kon deels worden verklaard door de bekende variatie in de prevalentie van HLA-B27 tussen deze regio's. In populaties waar de prevalentie van HLA-B27 hoog is, werd een hoge prevalentie van SpA gevonden. De hoogste prevalenties van SpA (inclusief AS) werden in afnemende volgorde gevonden bij inheemse bevolkingsgroepen die leven in het Arctisch gebied, Noord-Amerika, Oost-Azië en Europa. Een andere interessante bevinding was dat de prevalentie van SpA hoger was in studies van meer recente datum. Wellicht is deze stijging in prevalentie door de jaren heen te verklaren door het feit dat SpA inmiddels beter wordt herkend. Daarnaast was prevalentie afhankelijk van de manier waarop SpA werd gedefinieerd. Dit wordt mooi geïllustreerd in een populatiestudie uit de Verenigde Staten.[21] De prevalentie van SpA was 1.4% wanneer de ESSG criteria werden gehanteerd en 0.9% wanneer de Amor criteria werden gehanteerd. Dit verschil in prevalentie maakt duidelijk dat het type classificatiecriteria uiteindelijk invloed kan hebben op de gerapporteerde prevalentie van (subtypes van) SpA. Het is daarom te verwachten dat door het toepassen van de nieuwe ASAS axiale en perifere SpA classificatiecriteria, de prevalentie van SpA wederom beïnvloed kan worden en/of andere patiënten geïdentificeerd zullen worden.

DEEL II: HET GEBRUIK VAN MRI BIJ HET OPSPOREN VAN VROEGE SPONDYLOARTRITIS

Bij axiale SpA werd de ontwikkeling van nieuwe classificatiecriteria voorafgegaan aan de introductie van de MRI van de sacro-iliacale gewrichten. Door de MRI te gebruiken, wordt het mogelijk de diagnose axiale SpA eerder te stellen.[22] Op een MRI kunnen immers, in tegenstelling met conventionele röntgenfoto's, ook kenmerken van ontstekingsactiviteit worden gezien, zoals beenmergoedeem. Verder kunnen ook structurele veranderingen worden gezien zoals erosies, vervetting van het beenmerg en ankylose.[6] Een MRI van de sacro-iliacale gewrichten wordt positief bevonden voor sacro-iliitis wanneer minstens één inflammatoire laesie (beenmergoedeem) aanwezig is op twee opeenvolgende MRI-snedes, of wanneer twee laesies aanwezig zijn op één MRI-snede.[6] De Early SpondyloArthritis Clinic (ESpAC) werd door onze onderzoeksgroep opgezet om meer inzicht te krijgen in de rol van MRI bij patiënten met symptomen suggestief voor axiale SpA. De twee jaar durende follow-up studie bestond uit drie evaluaties met tussenpozen van telkens één jaar. Elke evaluatie bestond onder meer uit een uitgebreid klinisch onderzoek en beeldvorming. MRI-scans van de sacro-iliacale gewrichten maakten een belangrijk onderdeel uit van deze studie.

Hoofdstuk 3 beschrijft de ontwikkeling van ontstekingsactiviteit op de MRI van de sacro-iliacale gewrichten, suggestief voor sacro-iliitis, gedurende een twee jaar durende follow-up periode. Op baseline hadden 24 (35%) van de 68 geïncludeerde patiënten een positieve MRI van de sacro-iliacale gewrichten. Zowel de aanwezigheid van HLA-B27 als een positieve MRI op baseline, waren onafhankelijk geassocieerd met een positieve MRI tijdens de follow-up periode. Bij afwezigheid van HLA-B27 en een negatieve MRI op baseline, was de ontwikkeling een positieve MRI tijdens follow-up zeer onwaarschijnlijk. Enkel bij HLA-B27 positieve mannen met een negatieve MRI kan het zinvol zijn de MRI te herhalen. Een aanzienlijk deel van deze patiënten ontwikkelde namelijk alsnog een positieve MRI tijdens de follow-up periode. Onze resultaten laten zien hoe patiënten met klachten verdacht voor axiale SpA op efficiënte wijze het diagnostisch traject kunnen doorlopen. Daarnaast ondersteunen onze bevindingen het feit dat de MRI inmiddels een prominente plaats heeft gekregen in de ASAS axiale SpA classificatiecriteria.[17,23,24]

Op dit moment wordt alleen ontstekingsactiviteit (beenmergoedeem) meegenomen bij de beoordeling of een MRI van de sacro-iliacale gewrichten al dan niet positief is. Er is momenteel echter een discussie gaande of structurele afwijkingen (erosies of beenmergvervetting) ook niet een onafhankelijke diagnostische waarde hebben.[25] In **hoofdstuk 4** onderzochten we de aanwezigheid en ontwikkeling van structurele

afwijkingen op een MRI van de sacro-iliacale gewrichten bij patiënten die zijn geïncludeerd in de ESpAC. Daarnaast werd gekeken of structurele afwijkingen op zowel de MRI als conventionele bekkenfoto vooraf werden gegaan door beenmergoedeem op de MRI op dezelfde locatie. Hoewel het aantal erosies op MRI tijdens follow-up toenam, werd er geen associatie met beenmergoedeem op dezelfde locatie een jaar daarvoor gevonden. Ondanks dat er slechts een lichte toename werd gevonden in de gebieden met beenmergvervetting, werd er wel een associatie met beenmergoedeem op dezelfde locatie in het voorafgaande jaar gevonden. Een interessante bevinding was dat beenmergvervetting met name werd gezien op locaties waar beenmergoedeem was verdwenen. De relatie tussen ontstekingsactiviteit en structurele schade op MRI bij patiënten met axiale SpA is de laatste jaren volop bediscussieerd.[26-33] De discussie richt zich met name op de vraag of ontstekingsactiviteit en structurele schade 'in relatie tot elkaar staan' of 'los van elkaar staan'. Eerder onderzoek laat tegenstrijdige resultaten zien.[29-32] Onze bevindingen ondersteunen de theorie dat beenmergvervetting mogelijk een herstelreactie is op eerder aanwezige ontsteking.[34] Ander onderzoek heeft aangetoond dat beenmergvervetting is geassocieerd met ontwikkeling van syndesmofieten (benige vergroeiing) in de wervelkolom.[35] Wij vonden geen associatie tussen ontstekingsactiviteit op MRI enerzijds en ontwikkeling van erosies op MRI of ankylose op de bekkenfoto anderzijds. Grotere studies dan ESpAC met meerdere MRI's en röntgenfoto's over een langere follow-up periode kunnen hierover uitsluitsel geven.

Om ontstekingsactiviteit op de MRI te kunnen vaststellen, kunnen verschillende MRI-sequenties worden gebruikt. Dit zijn de short tau inversion recovery (STIR) sequentie en de T1-gewogen spin-echo sequentie met onderdrukking van het vetsignaal na toediening van het contrastmiddel gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-DTPA).[6] In **hoofdstuk 5** lieten we zien dat de post-Gd-DTPA-sequentie geen toegevoegde waarde heeft boven de STIR-sequentie in combinatie met de conventionele bekkenfoto. Onze resultaten komen overeen met die van het SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort, waar zowel op baseline als na drie maanden een volledige overeenkomst werd gezien tussen de STIR- en post-Gd-DTPA-sequentie.[36] Het lijkt er dus op dat de post-Gd-DTPA-sequentie kan worden overgeslagen terwijl de diagnostische waarde van de MRI behouden blijft. Deze bevinding leidt tot een kostenbesparing en vergroot daarmee de toepasbaarheid van de MRI wanneer patiënten verdacht voor axiale SpA tijdens het diagnostisch traject een MRI moeten ondergaan.

Bij aanvang van dit promotieonderzoek was er nog veel onduidelijkheid omtrent de toepasbaarheid van MRI. De aanbeveling dat alle patiënten met klachten verdacht voor axiale SpA en een negatieve bekkenfoto een MRI zouden moeten ondergaan, kon nog niet hard worden gemaakt. Een belangrijke vraag was of beenmergoedeem op MRI stabiel aanwezig blijft over de tijd. In **hoofdstuk 6** onderzochten we daarom de verdeling, frequentie van voorkomen en de ontwikkeling over de tijd van beenmergoedeem op een MRI van de sacro-iliacale gewrichten bij patiënten geïnccludeerd in de ESpAC. Bijna de helft van de lokalisaties met beenmergoedeem dat op baseline werd vastgesteld, verdween tijdens follow-up. Omgekeerd werden er nieuwe lokalisaties met beenmergoedeem op een aantal MRI's tijdens follow-up vastgesteld, terwijl de voorafgaande MRI op baseline negatief was. In beide gevallen had dit gevolgen voor het al dan niet voldoen aan de ASAS axiale SpA classificatiecriteria. Dit laat zien dat het toepassen van beeldvormende technieken om een reumatische aandoening te diagnosticeren ook beperkingen met zich meebrengt. Bevindingen bij beeldvorming zijn immers altijd onderhevig aan meetfouten van beoordelaars en variatie tussen beoordelaars; beeldvorming moet daarom geen belangrijkere rol toebedeeld krijgen dan de bevindingen tijdens anamnese en klinisch onderzoek. 'Blindstaren' op een MRI-uitslag kan bijvoorbeeld leiden tot een vertraging in het stellen van de diagnose van axiale SpA, wanneer cruciale bevindingen op MRI tijdelijk afwezig zijn bij een patiënt die wel past in het klinisch profiel. Omgekeerd, een MRI-uitslag kan ook leiden tot een fout-positieve diagnose van SpA, wanneer aan subtiele en weinig suggestieve laesies op MRI ('onschuldige witte plekjes') veel waarde wordt gehecht terwijl de klinische symptomen van de patiënt hier eigenlijk geen aanleiding toe geven. Alle manifestaties die worden gezien bij axiale SpA moeten daarom in overweging worden genomen bij de beoordeling van een patiënt, waaronder bijvoorbeeld psoriasis, enthesitis of uveïtis. Dit gegeven komt eveneens terug in een recent ontwikkeld 'diagnostisch algoritme' waarin een gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek onmisbare stappen zijn bij de beoordeling van een patiënt met verdenking op axiale SpA.[24] Alleen wanneer er voldoende verdenking is op axiale SpA, kan aanvullende beeldvorming worden aangevraagd.

DEEL III: HERKENNING VAN SPONDYLOARTRITIS IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

De reumatoloog is mede dankzij de MRI in staat gesteld de diagnose SpA in een eerder stadium te stellen. Patiënten met een verdenking op SpA moeten hiervoor wel eerst

tijdig naar de reumatoloog verwezen worden. Het optimaliseren van de zorg rondom patiënten met SpA begint dus altijd met zogenaamde 'case finding'. Dit proces start meestal in de eerste lijn. In **hoofdstuk 7** werden zowel het kennisniveau als de percepties van huisartsen over inflammatoire rugpijn en axiale SpA bestudeerd. Daarnaast werd gekeken welke potentiële barrières een tijdige verwijzing van patiënten met mogelijk axiale SpA verhinderen. We toonden aan dat axiale SpA vaak niet goed in de eerste lijn wordt herkend. Zelfs wanneer het wel wordt herkend, dan is de zorg rondom deze patiënten vaak suboptimaal. In het algemeen was de kennis omtrent inflammatoire rugpijn, axiale SpA en extra-articulaire manifestaties beperkt. Huisartsen herkenden veelal slechts de 'klassieke', maar langetermijnevolgen van axiale SpA, zoals bijvoorbeeld een kyfose die wordt gezien bij AS. Slechts de helft van de geïnterviewde huisartsen wist dat Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha blokkerende biologicals, een erkende en effectieve behandeling bij een specifieke groep van patiënten met bij axiale SpA, een behandeloptie zijn bij deze patiëntengroep. Vergroten van kennis bij huisartsen aangaande de symptomen en behandeling van axiale SpA, zal waarschijnlijk de verwijzing van patiënten met klachten verdacht voor axiale SpA bevorderen.

In de dagelijkse praktijk moet de huisarts adequaat kunnen anticiperen op velerlei lichamelijke en psychische klachten waar patiënten zich mee presenteren. Herkenning van patiënten met SpA in de huisartsenpraktijk kan lastig zijn. Chronische rugpijn is immers een veelvoorkomend symptoom in de algemene populatie en is voor patiënten ook vaak een reden om de huisarts te bezoeken. Slechts in 5% van de gevallen is axiale SpA de onderliggende oorzaak.[37] Het finetunen van de procedure om de patiënten te selecteren die wel dienen te worden verwezen naar de tweedelij, is echter een belangrijke nog te maken stap. Een recente studie heeft laten zien dat bijna een kwart van de patiënten met chronische rugpijn die ontstond voor de leeftijd van 45 jaar geassocieerd kon worden met axiale SpA nadat de huisarts deze patiënten had verwezen naar de reumatoloog.[38]

De huisarts is onmisbaar bij het herkennen van patiënten met SpA. Huisartsen verkeren in een unieke positie: ze kunnen 'longitudinale continue zorg' leveren in overeenstemming met overige behoeften van een patiënt. Dit betekent dat ze in staat zijn om het patroon kenmerkend voor axiale SpA, bijvoorbeeld achtereenvolgens optreden van psoriasis en rugpijn, als eerste te herkennen wanneer een patiënt de praktijk bezoekt.

In **hoofdstuk 8** onderzochten we in hoeverre huisartsen en huisartsen in opleiding (HAIO) vroege axiale en perifere SpA herkennen en verwijzen. We maakten gebruik van simulatiepatiënten om te onderzoeken 'hoe het er in de praktijk echt aan toe gaat'.

Daarbij keken we ook naar de invloed van educatie op de mate van herkenning en uiteindelijk verwijzing. In totaal werden 68 huisartsen en HAIO's bezocht door simulatiepatiënten die waren getraind om een casus van vroege axiale dan wel perifere SpA te simuleren. We bevestigden dat zowel de herkenning als verwijzing van patiënten met klachten suggestief voor SpA slechts beperkt was. Educatie verbeterde duidelijk de herkenning en verwijzing van patiënten naar de reumatoloog. Het geven van onderwijs lijkt daarmee een belangrijke kans om de kennis wat betreft SpA te verbeteren, waardoor een succesvolle implementatie van een verwijfsstrategie dichterbij komt.

PERSPECTIEF

In **hoofdstuk 9** werden bevindingen uit dit proefschrift samengevat en enkele methodologische aspecten verder bediscussieerd. Ten eerste werd stilgestaan bij de generaliseerbaarheid van de resultaten die zijn verkregen uit het ESpAC-onderzoek. Patiënten die werden geïncludeerd in de ESpAC waren reeds verdacht op het hebben van SpA en waren verwezen door de reumatoloog of door medisch specialisten die extra-articulaire manifestaties van SpA behandelen (waaronder dermatologen, oogartsen). Veel patiënten in ESpAC presenteerden zich dus met duidelijke klachten, zoals bijvoorbeeld 'inflammatoire rugpijn in combinatie met psoriasis of uveitis'. Door patiënten langs deze route te includeren is het waarschijnlijk dat sommige bevindingen niet meteen te generaliseren zijn naar patiënten met een minder duidelijk klinisch beeld, bijvoorbeeld patiënten met uitsluitend inflammatoire rugpijn in de huisartsenpraktijk. Daarentegen, onze primaire onderzoeksvraag was hoe afwijkingen op de MRI verdacht voor sacro-iliitis zich over de tijd ontwikkelen. Het includeren van patiënten met een hoge 'pakkans' vergroot dan de efficiëntie en interne validiteit. Ten tweede werden de voor- en nadelen van het gebruik van simulatiepatiënten in onderzoek besproken. Door simulatiepatiënten in te zetten waren wij in staat te kijken of educatie uiteindelijk ook een gedragsverandering in gang zet. Dit gaat dus verder dan het afnemen van een toets na een educatiemoment. Onze resultaten laten zien dat simulatiepatiënten ook ingezet kunnen worden bij meer ingewikkelde medische problemen zoals bijvoorbeeld SpA. Er zijn dan wel meer voorbereidingsmaatregelen nodig. Specifiek in ons onderzoek was het bijvoorbeeld belangrijk om een goede voorgeschiedenis op te stellen en een nauwkeurige beschrijving te geven van de reeds ondernomen stappen, zoals het effect van eerder ontvangen fysiotherapie op de klachten.

Ten slotte werden er aanbevelingen gedaan voor de klinische praktijk en verder onderzoek. Met de introductie van de MRI van de sacro-iliacale gewrichten is de reumatoloog in staat gesteld om patiënten met SpA eerder een diagnose te kunnen geven en hierdoor, indien nodig, tijdig te starten met een behandeling. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift kan reumatologen helpen hoe ze de MRI in de dagelijkse praktijk kunnen inzetten. Meer onderzoek is echter nodig om onder andere de diagnostische waarde van structurele veranderingen op een MRI vast te stellen.

Snel instellen van een behandeling leidt mogelijk tot minder werkverzuim en arbeidsongeschiktheid. Om het gunstige effect van een vroege diagnose op de verschillende uitkomstmaten optimaal te benutten, is het wel belangrijk dat patiënten ook snel worden verwezen. Wij hebben laten zien dat educatie aan huisartsen hierbij kan helpen. Meer onderzoek is nodig om te kijken welke onderwijsactiviteiten bijdragen aan een succesvolle verwijsstrategie is. Bij het bewerkstelligen van dit doel is het belangrijk te realiseren dat reumatologen en huisartsen hierbij van elkaar kunnen leren. Beide medische disciplines vullen elkaar mooi aan wanneer het gaat om het leveren van kwalitatief goede zorg voor patiënten met SpA.

LITERATUUR

1. Bijlsma JWJ, van Laar JM. Reumatologie en klinische immunologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2013.
2. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:375-80.
3. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
4. Feldtkeller E, Khan MA, Heijde D van der, et al. Age at onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
5. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.
6. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
7. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:239-47.
8. Keat AC, Gaffney K, Gilbert AK, et al. Influence of biologic therapy on return to work in people with work disability due to ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:481-3.
9. Prince DS, McGuigan LE, McGirr EE. Working life and physical activity in ankylosing spondylitis pre and post anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Int J Rheum Dis* 2014;17:165-72.
10. Van der Heijde D, Han C, DeVlam K, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;55:569-74.
11. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:262-8.
12. Brandt HC, Spiller I, Song IH, et al. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1479-1484.
13. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol* 2011;38:2452-60.
14. Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, et al. Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:812-6.
15. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1621-7.
16. Jois RN, Macgregor AJ, Gaffney K. Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1364-6.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777-83.
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
19. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:375-80.
20. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.
21. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:905-10.
22. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000;19:51-7.

23. Van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1646-53.
24. Yu D, Van Tubergen A. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. In: DS Basow (Ed.), *UpToDate*. Waltham MA, 2014.
25. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, et al. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205408.
26. Maksymowych WP, Elewaut D, Schett G. Motion for debate: the development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation. *Arthritis Rheum* 2012;64:1713-9.
27. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60:93-102.
28. Wanders A, van der 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.
29. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.
30. Van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al, and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.
31. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R127.
32. Van der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:369-73.
33. Lories RJ, Derese I, De Bari C, et al. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:489-97.
34. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1257-63.
35. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, et al. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2215-25.
36. De Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compán V, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in the early detection of spondyloarthritis: no added value of gadolinium compared with short tau inversion recovery sequence. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1220-4.
37. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol* 1995;34:1074-7.
38. Van Hoesen L, Luime J, Han H, et al. Identifying axial spondyloarthritis in dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:446-53.