

From inflammatory back pain to ankylosing spondylitis

Citation for published version (APA):

Heuft-Dorenbosch, E. L. J. (2006). From inflammatory back pain to ankylosing spondylitis. Maastricht: Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2006

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.

Samenvatting en discussie

Algemeen

Het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven wordt, heeft betrekking op patiënten met ankyloserende spondylitis (AS) (synoniem: de ziekte van Bechterew, spondylitis ankylopoëtica) en andere vormen van spondylartropathie (SpA). Spondylartropathie is een verzamelterm voor een groep van ziektebeelden. Hierbij horen naast AS als meest bekende voorbeeld, ook de ziektebeelden artritis psoriatica (gewrichtsontsteking bij de huidziekte psoriasis), reactieve artritis (gewrichtsontsteking die kan voorkomen na bepaalde infecties elders in het lichaam), gewrichtsontstekingen bij chronische darmontstekingen (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en een restgroep van “ongedifferentieerde spondylartropathie”. Spondylartropathieën delen bepaalde kenmerken met elkaar; een belangrijk kenmerk is chronische ontsteking in gewrichten en in de wervelkolom. Het meest typerend zijn de ontsteking van de gewrichten tussen het heiligbeen en het darmbeen aan de achterzijde van het bekken, de sacroiliacaal (SI) gewrichten. Andere kenmerken zijn dat deze ziektebeelden vaker voorkomen bij patiënten die drager zijn van een bepaald erfelijke kenmerk, het HLA-B27 gen, dat ze in clusters binnen bepaalde families voorkomen en dat er ontstekingen kunnen optreden buiten het bewegingsapparaat. Voorbeelden hiervan zijn ontsteking van het regenboogvlies van het oog, de aorta (grote lichaamsslager), de huid en darmen. Of en hoe ernstig bepaalde verschijnselen voorkomen, is per persoon verschillend. Er zijn patiënten met heel weinig klachten, weinig “ziektelast”, en er zijn patiënten met veel klachten en forse vermindering van ervaren levenskwaliteit en zelfs invaliditeit.

De rugpijn die veroorzaakt wordt door de ontsteking van bekkengewrichten en wervelkolom verschilt van rugpijn door bijvoorbeeld slijtage of overbelasting. Kenmerkend voor rugklachten door ontsteking zijn; sluipend begin van klachten, ontstaan van klachten voor de leeftijd van 40 jaar, ochtendstijfheid in de rug, verbetering van klachten door bewegen en verergering door rust, duur van klachten meer dan drie maanden. Wanneer er vier van deze kenmerken aanwezig zijn spreken we van “inflammatoire rugpijn”. De ontstekingen in de rug kunnen leiden tot schade aan het bot: structurele veranderingen. Wanneer de ontstekingen in de SI gewrichten na verloop van tijd schade hebben veroorzaakt die duidelijk zichtbaar is op een röntgenfoto, wordt er met zekerheid gesproken over AS. Voor die tijd kan er een lange fase van vier tot negen jaren bestaan met typische klachten, waarbij er een vermoeden bestaat op ontsteking van de SI gewrichten maar zonder bewijs hiervoor op de röntgenfoto's. De laatste jaren zijn er belangrijke ontwikkelingen op het gebied van de (vroeg) diagnostiek van AS, voornamelijk door het gebruik van

magnetic resonance imaging (MRI). Dit is een afbeeldingstechniek waarbij magnetische velden gebruikt worden en waarmee ontstekingen kunnen worden afgebeeld.

Behandeling

De behandeling van AS bestaat uit voorlichting, oefentherapie en medicijnen. Tot enkele jaren geleden bestonden de medicijnen voor AS alleen uit pijnstillers, meestal van de ontstekingsremmende soort (in het Engels: non steroidal anti inflammatory drugs; NSAIDS) zoals bijvoorbeeld ibuprofen of naproxen. Recent zijn er nieuwe medicijnen ontwikkeld die voor patiënten met een ernstige vorm van AS en ook andere vormen van SpA een enorme verbetering van klachten kunnen geven; een tot voor kort onhaalbaar resultaat. Deze medicijnen remmen het ontstekingswit tumor necrosis factor alfa (TNF- α) en worden periodiek via infuus of injectie toegediend.

Historie en wetenschappelijke ontwikkeling

Hoewel wij nu weten dat er al beschrijvingen van de ziekte van Bechterew bekend zijn uit 1691, heeft men lange tijd geen onderscheid gemaakt tussen reumatoïde artritis, een andere meer bekende chronische reumatische ontstekingsziekte maar met andere karakteristieken, en de groep van spondylartropathiën. Pas in 1984 werden spondylartropathiën als aparte groep van chronische reumatische ontstekingsziekten beschreven en werden kenmerken vastgelegd. In 1995 werd de “assessment in ankylosing spondylitis” (ASAS) werkgroep opgericht, met als doel het maken van internationale afspraken ten aanzien van onderzoek en dagelijkse medische zorg voor patiënten met AS. In deze werkgroep hebben meer dan 60 klinische experts, epidemiologen, vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen en de farmaceutische industrie zitting. Deze werkgroep functioneert onder de paraplu van de outcome measurements in rheumatology clinical trials (OMERACT), een groot internationaal verband van onderzoekers dat zich richt op uitkomstmaten binnen het gehele veld van de reumatologie. Binnen OMERACT werd het OMERACT filter ontwikkeld, waarin de elementen “waarheid”, “onderscheidend vermogen” en “uitvoerbaarheid” getoetst worden door een set van relevante vragen die ten aanzien van ieder meetinstrument gesteld kunnen worden.

Aspect 1. *Waarheid*: Is het meetinstrument waarheidsgetrouw, meet het dat wat de bedoeling is? Is de meting onbevooroordeeld en relevant?

Aspect 2. *Onderscheidend vermogen*: Kan het meetinstrument een onderscheid maken tussen patiënten met- en zonder ziekte, of tussen patiënten met ernstige en minder ernstige ziekte? Krijg je eenzelfde

meetresultaat bij ongewijzigde omstandigheden? Krijg je hetzelfde resultaat wanneer gemeten wordt door een andere observator?

Aspect 3. Toepasbaarheid: Kan het meetinstrument gemakkelijk gebruikt worden uit oogpunt van tijdsinvestering, kosten en interpreteerbaarheid?

De ASAS werkgroep heeft voor onderzoek en medische zorg bij AS patiënten verschillende domeinen gedefinieerd waarover in klinisch onderzoek gerapporteerd moet worden. Deze domeinen zijn: pijn, fysiek functioneren, spinale mobiliteit (beweeglijkheid van de wervelkolom), ochtendstijfheid, moeheid, welbevinden, gewrichts- en peesontstekingen, ontstekingsreacties in het bloed, röntgenfoto's van de wervelkolom en röntgenfoto's van de heup. Voor elk domein zijn daarbij meetinstrumenten aangewezen die voor dit doel geschikt zijn.

Indeling proefschrift

De grote lijn van dit proefschrift is als volgt: In hoofdstuk 2-5 worden verschillende aspecten belicht van enkele meetinstrumenten zoals gebruikt bij patiënten met AS. In hoofdstuk 6, 7 en 8 worden kenmerken van een groep van patiënten met minder dan twee jaar bestaande inflammatoire rugklachten beschreven. Hier volgt van ieder hoofdstuk een beknopte samenvatting.

Hoofdstuk 2 gaat over de toepasbaarheid en het onderscheidend vermogen van een instrument om enthesitis (peesontstekingen) te meten. Enthesitis is een belangrijk kenmerk van SpA en geeft pijnklachten op de aanhechtingsplek van de pezen aan het bot. Vóór de start van deze studie was het meten en kwantificeren van enthesitis een moeizaam en slecht beschreven onderwerp. In verschillende gepubliceerde studies over AS worden vaak verschillende klinische meetinstrumenten gebruikt. Een bekende maar omslachtige meetmethode is de Mander enthesitis index, die wordt gemeten door het uitoefenen van druk op 66 peesaanhechtingen. Hierbij wordt de pijnreactie van de patiënt gescoord op een schaal van 0 tot 3. Wij tonen aan dat het terugbrengen van de te onderzoeken punten van 66 tot 13 en het weglaten van de pijngradatie geen substantieel verlies aan informatie oplevert. Bovendien wordt hierdoor de scoringsmethode voor zowel onderzoeker als patiënt beter hanteerbaar. In deze studie hebben wij ons niet bezig gehouden met de vraag of er een relatie is tussen het klinisch onderzoek en zichtbare ontstekingen op echografie of MRI en zo ja, hoe sterk die is. Dit is een zinvolle onderzoeksvraag voor de toekomst.

In hoofdstuk 3 wordt het OMERACT filter toegepast op twee meetinstrumenten voor spinale mobiliteit, de "occiput-to-wall distance" (OWD) en de "tragus-to-wall distance" (TWD). Bij patiënten met AS ontstaat vaak in de loop der jaren een karakteristieke voorovergebogen houding die deels veroorzaakt wordt door

een langzaam toenemende beperking in het strekken van de thoracale wervelkolom. (borstgedeelte van de wervelkolom). De mate van vooroverbuigen kan bepaald worden door het recht laten staan van de patiënt langs een muur en de afstand te meten van of het occiput (achterhoofd) of de tragus (het kraakbenig middenstukje van de voorzijde van het oor) tot de muur. Uit onze studie blijkt dat de betrouwbaarheid van beide metingen hetzelfde is. Echter, iemand zonder beperkingen in beweeglijkheid en vorm van de wervelkolom kan met zijn of haar achterhoofd tegen de muur staan, de OWD is dan dus altijd 0. De TWD is afhankelijk van de grootte van het hoofd en de positie van het oor. De TWD kan bij een rechtstaande patiënt dus 10 centimeter zijn maar ook 12. De TWD onderscheidt dus niet in één oogopslag patiënten met beperkingen van patiënten zonder beperkingen. Voor onderzoeksdoeleinden adviseren wij dan ook de OWD.

In hoofdstuk 4 onderzochten we of de BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) verschilde tussen patiënten met en zonder perifere gewrichtsontsteking of peesontstekingen. De BASDAI is een door de patiënt in te vullen lijst van zes vragen en meet ziekteactiviteit. Twee van de zes vragen hebben specifiek betrekking op gewrichts- en peesklachten, de overige vier vragen gaan over rugpijn, moeheid, duur- en intensiteit van ochtendstijfheid. Patiënten met gewrichtsontstekingen en/of peesontstekingen, bleken een hogere ziekteactiviteit te hebben vergeleken met patiënten zonder. Dit verschil verdween niet, wanneer de vragen over gewrichts- en peesontstekingen uit de vragenlijst werden weggelaten; gewrichts- en peesontstekingen lijken dus een uiting van algeheel toegenomen ziekteactiviteit.

Het beoordelen van SI gewrichten op bekkenfoto's is moeilijk. In hoofdstuk 5 onderzochten we hoe goed reumatologen en radiologen deze foto's kunnen beoordelen, hoe ze computertomografieën (CTs) van de SI gewrichten beoordelen en of het trainen van het beoordelen tot betere resultaten zou leiden. Deze onderzoeksvragen gaan over het aspect "waarheid" zoals opgenomen in het OMERACT filter. In deze studie bleek dat de sensitiviteit (de kans op de uitslag "afwijkend SI gewricht" bij een ziek persoon) en specificiteit (de kans op de uitslag "normaal SI gewricht" bij een gezond persoon) van beide groepen matig hoog en vergelijkbaar was. Een vrij grote groep van deelnemers had bij aanvang van het onderzoek moeite met het vaststellen van sacroiliitis. Van de röntgenfoto's werd 15 tot 25% fout positief beoordeeld (het ten onrechte diagnosticeren van afwijkingen) en 20 tot 30% fout negatief (het ten onrechte diagnosticeren van afwezigheid van afwijkingen). De sensitiviteit van het beoordelen van CT was hoger dan die van röntgenfoto's (86 versus 72%) en de specificiteit vergelijkbaar (84%). Een ietwat teleurstellende bevinding was, dat noch individuele training noch groepstraining de resultaten verbeterden.

In hoofdstuk 6 presenteren we de resultaten van het ESpAC cohort, een groep van 68 patiënten met minder dan twee jaar bestaande inflammatoire lage rugpijn. Omdat inflammatoire rugpijn een vaak voorkomende klacht is bij patiënten met enige vorm van SpA, hebben we gekeken of deze patiënten voldeden aan de verschillende criteria zoals die voor SpA bestaan, namelijk de gemodificeerde New York criteria voor AS en de European spondylarthropathy study group (ESSG) en Amor criteria voor SpA. Ook werden deze patiënten geclassificeerd volgens de Berlijn likelihood ratio product regel (Berlin LR rule). likelihood is een engelse statistische term, letterlijk vertaald aannemelijkheidverhouding, die de verhouding weergeeft tussen de kans op een bepaalde testuitslag bij zieken en de kans op dezelfde testuitslag bij gezonden. De Berlijn likelihood ratio product regel voorspelt voor een individuele patiënt de waarschijnlijkheid van de aanwezigheid van axiale spondylartropathie (spondylartropathie van de wervelkolom). Dit wordt gedaan door de bij een patiënt de aanwezige SpA kenmerken vast te stellen en de hierbij behorende likelihood ratio's zoals die vanuit de literatuur bekend zijn, met elkaar te vermenigvuldigen. Een patiënt kan hierdoor nog voordat de bewijzende afwijkingen op de röntgenfoto aanwezig zijn al voldoen aan de diagnostische criteria voor axiale SpA. De hoogste classificatie in het cohort werd gevonden voor de ESSG criteria (84%), en daarna voor de Amor (71%) en Berlin LR rule (65%). Een vijfde deel van de patiënten voldeed onverwacht al bij inclusie aan de gemodificeerde New York criteria voor AS, en deze 14 patiënten voldeden ook aan alle drie criteria sets voor SpA. In totaal voldeden 36 patiënten aan alledrie de criteria sets en bij deze patiënten konden we in de helft van de gevallen op de MRI ontstekingsactiviteit zien. In 2004 werd voor het eerst een diagnostisch algoritme voor axiale SpA gepubliceerd. Ook dit hebben we getest in onze patiëntenpopulatie. Het bleek dat nadat we in dit algoritme een kleine verandering toepasten, dit iets beter werd.

In hoofdstuk 7 bestuderen we het vóórkomen en de betrouwbaarheid van de beoordeling door twee onderzoekers van MRI afwijkingen in het ESpAC cohort. De SI gewrichten werden beoordeeld op aanwezigheid van ontstekingen, en structurele veranderingen (schade). Ontstekingen waren aanwezig in een vijfde deel van de SI gewrichten en betroffen meestal het beenmerg, of het bot gelegen direct onder het kraakbeen (subchondraal). Ontstekingen in bijvoorbeeld kapsel, gewrichtsspleet en ligamenten ging vrijwel altijd samen met ontstekingen in beenmerg of subchondraal bot. We concluderen dan ook, dat het voor het beoordelen van ontstekingsactiviteit voldoende is om beenmerg of subchondraal bot te beoordelen. Structurele schade werd gezien bij ongeveer een zesde van de patiënten. Wanneer we de gewone röntgenfoto als gouden standaard beschouwen is de sensitiviteit van MRI 49% en de specificiteit 98%. De overeenstemming tussen de twee beoordelaars over aan-

en afwezigheid van ontstekingen, was acceptabel en hoog genoeg voor een individuele beoordeling door één van de beoordelaars.

In hoofdstuk 8 wordt de bijdrage van zowel röntgenfoto's als MRI bepaald voor de vroeg-diagnostiek van AS. Hiertoe construeerden we 4 alternatieve manieren waarop iemand aan de criteria voor AS zou kunnen voldoen, naast de gangbare gemodificeerde New York criteria. Deze alternatieven waren:

1. Beide SI-gewrichten vertonen structurele schade op MRI.
2. Beide SI-gewrichten vertonen ontstekingsactiviteit op MRI.
3. Beide SI-gewrichten vertonen ontstekingsactiviteit en/of structurele schade op MRI
4. Beide gewrichten tonen een combinatie van structurele schade op röntgenfoto's met ontsteking en/of structurele schade op MRI.

Structurele schade werd gezien in 37 SI gewrichten op de röntgenfoto en in 20 SI gewrichten op MRI. Ontstekingsactiviteit werd gezien in 36 SI gewrichten op MRI. In vrijwel alle gewrichten met structurele afwijkingen werd ook ontstekingsactiviteit gezien. Veertien patiënten voldeden aan de gemodificeerde New York (mNY) criteria, gebaseerd op röntgenfoto's en 14 gedeeltelijk andere patiënten voldeden aan alternatief 2 en hadden op MRI ontstekingsactiviteit in beide SI gewrichten. Gebaseerd op structurele schade op MRI voldeden slechts acht patiënten. Negentien patiënten voldeden aan alternatief 4, een combinatie van een eerste beoordeling op de röntgenfoto's met bepaling van ontstekingsactiviteit op MRI bij die patiënten zonder afwijkingen op de röntgenfoto's. We stelden vast dat op gewone röntgenfoto's structurele afwijkingen met een hogere gevoeligheid kunnen worden waarnemen dan met MRI, en dat ontstekingsactiviteit bij een aanzienlijk aantal van de patiënten aangetroffen wordt.

Perspectief

De laatste tien jaar is de reumatologie ingrijpend veranderd. Nog geen 30 jaar geleden waren veel patiënten met ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis (RA) en AS uiteindelijk veroordeeld tot de rolstoel en zowel RA als AS ging gepaard met een verhoogde sterfte. Therapie was gericht op pijnverlichting en behoud van mobiliteit maar meestal werd méér bereikt door fysiotherapeutische behandeling dan door de voorgeschreven medicatie. Reumatologen noteerden over hun poliklinische patiënten in hun dossier steeds "geen klachten" of "gaat redelijk". Eigenlijk bedoelden ze, dat er geen verandering in de toestand van de al ernstig beperkte patiënt was en bovendien blijkt het signaleren van een langzame achteruitgang moeilijk. Zo kon het gebeuren dat patiënten in de loop van de jaren enorm verslechterden onder het toezien oog van de dokter. Er waren weinig methodes om te meten, er was aanvankelijk nauwelijks effectieve behandeling, en de medicatie die het

verloop van ziekte kon beïnvloeden, de zogenaamde “disease modifying anti rheumatic drugs” (DMARDs) waren meer bekend vanwege hun schadelijke bijwerkingen, dan vanwege hun effectiviteit.

Door de ontwikkeling van de zogenaamde “biologicals” die de activiteit van het centrale ontstekingswit “Tumor Necrosis Factor Alpha” (TNF- α) remmen of blokkeren, is de reumatologie een geheel nieuwe weg ingeslagen. Anti-TNF behandeling werd in de negentiger jaren in eerste instantie geïntroduceerd bij de behandeling van RA. Bij RA is anti-TNF in staat het ontstekingsproces in belangrijke mate af te remmen, en de schade zoals die op röntgenfoto's gezien wordt te vertragen of te stoppen. Gebaseerd op bevindingen in bipten van SI gewrichten bij AS, wezen Braun en Sieper op een belangrijke rol van TNF bij AS en werd de blokkade van TNF ook bij AS patiënten als mogelijke behandeling gesuggereerd. Ze kregen gelijk en in 2006 zijn drie TNF blokkerende preparaten toegelaten voor de behandeling van AS. Veel reumatologen zullen dan ook de ontwikkeling van anti-TNF beschouwen als een van de belangrijkste ontwikkelingen binnen de reumatologie. We moeten daarbij echter niet vergeten dat, om wetenschappelijk te kunnen bewijzen dat een behandeling daadwerkelijk effectief en veilig is, ook het gebruik van juiste meetmethoden essentieel is. De verdere ontwikkeling van de methodologie van meetmethodes binnen de reumatologie is daarom wellicht even belangrijk als het ontwikkelen van behandelmethodes zelf. Het werk van de ASAS werkgroep heeft deze methodologische ontwikkelingen enorm bevorderd en gestimuleerd. Door de werkgroep is zowel een kernset van onderzoeksgebieden als van de te gebruiken meetinstrumenten vastgesteld. Ook zijn responscriteria voor studies gedefinieerd, en voor de dagelijkse praktijk criteria voor (partiele) remissie (vermindering) van ziekte. Deze initiatieven worden wereldwijd erkend en gewaardeerd en hebben gezorgd voor verbetering van de kwaliteit van klinische farmacologische studies. De volgende belangrijke ontwikkeling zal onderzoek zijn dat zich richt op het voorspellen van het beloop en de uitkomst van ziekte (prognosticeren). Hierbij moeten dan algemeen beschikbare uitkomstmaten gebruikt worden, zodat studies goed vergeleken kunnen worden, en soms kunnen worden samengevoegd. Prognosticeren zal de komende tien jaar een belangrijk plaats innemen met het oog op de kosten van behandeling, maar ook met het oog op de afweging van de verwachte effectiviteit en mogelijke bijwerkingen voor een individuele patiënt. Op dit moment staat het prognostisch onderzoek nog in de kinderschoenen.

In het licht van de hierboven geschetste ontwikkelingen lijkt vroegdiagnostiek van AS dus een belangrijk thema te worden. Op het moment dat er geen effectieve behandeling voor AS mogelijk was, en het beloop van de ziekte niet beïnvloed kon worden, was het belang van een vroege diagnose van AS minder duidelijk. Hoewel formeel het bewijs nog niet geleverd is dat blokkade

van TNF- α de uiteindelijke uitkomst van het ziekteproces bij AS beïnvloedt, bestaat de hoop dat het optreden van structurele schade in de wervelkolom vertraagd zal worden, het fysiek functioneren van patiënten beter bewaard blijft, en werkuitval minder vaak optreedt. In dat licht is het belangrijk dat AS in een vroeg stadium, voordat er structurele schade ontstaan is, herkend kan worden. Tot op heden is juist de aanwezigheid van structurele veranderingen op de röntgenfoto een voorwaarde waaraan voldaan moet worden voordat formeel de diagnose AS gesteld kan worden. Het zal duidelijk zijn dat deze voorwaarde vroegdiagnostiek nu nog in de weg staat. Het gebruik van MRI zou een mogelijkheid zijn om dit probleem te ondervangen, omdat MRI in een relatief vroeg stadium ontstekingen aan kan tonen. Verschillende onderzoeksgroepen werken nu aan het ontwikkelen van betrouwbare methodieken voor de vroegdiagnostiek van AS waarin MRI onderzoek is opgenomen. Dit zou kunnen leiden tot vroegere behandeling met bijvoorbeeld anti-TNF, waarbij er een analogie is met de behandeling van patiënten met RA. Bij RA patiënten is de theorie van de “window of opportunity” de belangrijkste reden om met een vroege en agressieve behandelstrategie het natuurlijke beloop van de ziekte in positieve zin te beïnvloeden. Men zou zich kunnen voorstellen dat een patiënt met inflammatoire rugpijn en ontstekingen van het SI gewricht op MRI ondanks een normale röntgenfoto onmiddellijk met anti-TNF behandeld zou worden in een poging de natuurlijke ontwikkeling naar AS tegen te gaan. Verder onderzoek in deze zal duidelijk moeten maken of een dergelijke aanpak gerechtvaardigd is in het licht van natuurlijk beloop, respons op behandeling, kosten en bijwerkingen. De ES_PAC studie zoals beschreven in dit proefschrift zal in de toekomst een stuk informatie verschaffen over prognose, waarde van MRI, biologische markers voor diagnose en progressie en de relatie tussen vroege tekenen van inflammatie op MRI en latere radiologische afwijkingen. In analogie met de situatie bij RA is het onderzoeksveld rond AS nu in een stadium gekomen waarin de voorspelling van uitkomst en ziektebeloop bij een individuele patiënt een van de belangrijkste onderwerpen is geworden. De keuze van de juiste meetinstrumenten en inzicht in het vroege ziektebeloop zijn hiervoor noodzakelijk, hopelijk dragen de onderzoeksresultaten beschreven in dit proefschrift hieraan bij.