

Indicación de terapia anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante en España

Pilar Font Ugalde^a, Elisa Muñoz Gomariz^b y Eduardo Collantes Estévez^c, por el Grupo ISSAS español*

^aDepartamento de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

^bUnidad de Investigación. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^cServicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Objetivos: Conocer el perfil que el reumatólogo español percibe del paciente con espondilitis anquilosante (EA) que es candidato a terapia biológica. Determinar qué proporción de pacientes con EA son candidatos a recibir este tratamiento y saber hasta qué punto esta decisión concuerda con las recomendaciones del grupo de trabajo Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS working group) y de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias anti-TNF (factor de necrosis tumoral).

Método: Reumatólogos de 19 centros hospitalarios españoles, expertos en tratar a pacientes con EA y en el uso de fármacos anti-TNF α pero que desconocían las recomendaciones del grupo ASAS y de la SER (inéditas hasta este trabajo), tuvieron que evaluar a 10 pacientes con EA, de forma consecutiva, y decidir si cada uno de ellos comenzaría un tratamiento con fármacos anti-TNF α , según sus propios criterios.

Resultados: De 185 pacientes incluidos en el estudio, al 37,8% se clasificó como candidatos a anti-TNF α . Comparados con el resto del grupo, los candidatos tenían mayor grado de actividad inflamatoria, concentraciones más elevadas de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), menor movilidad espinal, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) más elevado, afectación de la cadera con mayor frecuencia y alta prevalencia de baja por enfermedad. El 45,7% de los pacientes candidatos a tratamiento biológico no cumplían las recomendaciones de ASAS y el 48,6% los de la SER para el uso de anti-TNF α . Los reumatólogos españoles consideraron como candidatos para el tratamiento con anti-TNF α al 29,1 y el 29,6% de

los pacientes que no cumplían los criterios de ASAS y la SER, respectivamente. El criterio más importante fue la actividad clínica de la enfermedad.

Conclusiones: La concordancia entre los criterios aplicados por los reumatólogos españoles y los propuestos por ASAS y SER es baja. Afectación axial, actividad y severidad de la enfermedad fueron los criterios usados más frecuentemente por los reumatólogos españoles para indicar terapia biológica en pacientes con EA.

Palabras clave: Espondiloartritis anquilosante. Terapia biológica. Anti-TNF α .

Indication for Anti-TNF-alpha Treatment in Patients With Ankylosing Spondylitis in Spain

Objectives: To know the perception of Spanish rheumatologists of the profile of the patient with ankylosing spondyloarthritis, candidate for biological therapy treatment. To determine what proportion of patients with ankylosing spondylitis is considered a candidate for this therapy and to know up to what point this decision agrees with the recommendations of the ASAS working group on anti-TNF therapies and with the consensus of the SER

Method: Rheumatologists from 19 Spanish centers who are experts in treating patients with AS and in the use of anti-TNF drugs participated in this study but they were not aware of the recommendations of the ASAS group and of the SER (unpublished until this work).

Results: One hundred and eighty five patients were included in the study. Spanish rheumatologists indicated that they would start therapy with anti-TNF drugs in altogether 37.8% of the patients. The candidates had the highest values of disease activity, of acute-phase reactants, the worst spinal mobility, worst function, more hip damage, and high sick leave prevalence. Out of the total of the patients considered as candidates for treatment with biological therapies by their rheumatologists, 45.7% did not comply with the ASAS recommendations with

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por Wyeth España.

*Al final del artículo se presenta la lista con los integrantes del Grupo ISSAS español.

Correspondencia: Prof. E. Collantes Estévez.

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.

Correo electrónico: eduardo.collantes.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 9-4-2007 y aceptado el 19-9-2007.

respect to prior treatments with NSAIDs and BASDAI and 48.6% did not comply with the SER criteria; 29.1% of the patients who did not comply with the ASAS criteria (NSAIDs-BASDAI) were considered to be candidates for treatment with anti-TNF drugs; 29.6% of the patients who did not comply with the SER criteria were also considered to be candidates. The most important criterion was the clinical activity of the disease.

Conclusions: The agreement between the criteria applied by the Spanish rheumatologist and proposed by ASAS working group and the SER consensus is low. Axial affectation, activity, and severity in their disease were the criteria used but frequently by the Spanish rheumatologist to indicate biological therapy in patients with AS.

Key words: Ankylosing spondylitis. Biologics therapies. Anti-TNF-alpha.

Introducción

Recientemente se han publicado los resultados del Estudio Internacional sobre el Inicio de Terapia con anti-TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) en pacientes con Espondilitis Anquilosante (International Study on Starting TNF-blocking agents in Ankylosing Spondylitis [ISSAS])¹, en el que España participó como uno de los países donde se desarrolló el estudio. Los resultados y conclusiones del trabajo general nos parecen de interés para conocer la participación española (que difiere en varios aspectos de la de los otros países participantes) y nos informa del pensamiento de nuestros reumatólogos respecto del inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF α en pacientes con espondilitis anquilosante (EA).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), educación, ejercicios y otras modalidades de fisioterapia se consideran la piedra angular en el tratamiento de pacientes con EA^{2,3}. Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) se consideran el segundo escalón, aunque aún no hay una clara evidencia de su eficacia con respecto a las manifestaciones espinales^{4,5}. La introducción de las terapias biológicas ha cambiado radicalmente las opciones del tratamiento de la EA. Etanercept⁶, infliximab⁷ y adalimumab⁸ parecen ser muy eficaces para mejorar los signos y síntomas de dicha enfermedad y son bien tolerados.

Debido al elevado coste de estos fármacos y a que aún hay un gran desconocimiento de las ventajas y desventajas de su uso a largo plazo, resulta de interés saber en qué pacientes con EA sería apropiado aplicar estos tratamientos.

El grupo ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis working group) ha desarrollado unas recomendaciones para el tratamiento con anti-TNF α en pacientes con EA⁹, con una actualización muy reciente¹⁰. Por su parte, la Sociedad Española de Reumatología (SER) también publicó su propio Consenso sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con espondiloartropatías¹¹. Ambas recomendaciones difieren discretamente, ya que ASAS exige para el inicio del tratamiento un BASDAI ≥ 4 y la opinión de un experto, y la SER, BASDAI ≥ 4 y al menos una de las siguientes: *a*) valoración general de la enfermedad por el paciente (EVA > 4); *b*) raquialgia inflamatoria (EVA > 4), y *c*) elevación de la proteína C reactiva (PCR) y/o la velocidad de sedimentación globular (VSG). Ambas recomendaciones se redactaron después de la revisión sistemática de la literatura y reuniones de consenso de expertos¹². Pero antes de publicarse y/o divulgarse estas recomendaciones (ASAS y SER), se evaluó, entre la comunidad de especialistas en reumatología, a qué tipo de pacientes con EA se debería tratar con anti-TNF α . Se eligió una muestra de reumatólogos en varios países de Europa, Canadá, México y Australia (ISSAS)¹.

El objetivo principal del estudio ISSAS era tener una idea sobre el tipo de enfermo con EA que los reumatólogos de cada país consideraban candidato para aplicar tratamiento con agentes anti-TNF α . Para ello se intentó relacionar esta decisión con las características demográficas de cada paciente, su situación laboral, su actividad y la severidad de su enfermedad.

En este estudio también se busca encontrar la proporción y las características de los pacientes con EA considerados candidatos y si éstos siguen o no las directrices de las recomendaciones de ASAS y de la SER, no publicadas cuando se hizo el estudio ISSAS.

Metodología

Reumatólogos

En el estudio europeo se invitó a miembros del grupo ASAS para que actuaran como coordinadores en sus respectivos países. En total, 10 países aceptaron voluntariamente participar. El diseño metodológico fue similar para todos los países participantes¹. En España el coordinador del estudio (participante en el estudio europeo) invitó a participar a reumatólogos que habían demostrado previamente interés en el campo de las espondiloartritis, bien por su producción científica o bien por pertenecer al grupo español de interés en espondiloartritis (GRESSER); posteriormente, seleccionó, de entre los interesados, a 20 investigadores expertos en el tratamiento de pacientes con EA y con amplia experiencia en el uso de terapias anti-TNF α (Grupo ISASS español).

En España, se seleccionó y evaluó a los pacientes al igual que en los demás países¹, utilizando instrumentos seleccionados por el grupo ASAS^{13,14}, así como otros comúnmente utilizados, como el BASDAI¹⁵ (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), junto con información acerca de la severidad de la enfermedad, tratamientos previos concomitantes y estado laboral.

Seguidamente se revisaron los cuestionarios de cada uno de los pacientes y los datos se introdujeron en una base de datos creada para ello en el programa estadístico SPSS v. 11.

Análisis estadístico

Se dividió a los pacientes en dos grupos en función de si eran o no candidatos a tratamientos biológicos según los criterios de elección de su reumatólogo. Primero se realizó un análisis descriptivo (cálculo de medias aritméticas y desviaciones típicas para variables cuantitativas y frecuencias para variables cualitativas) para todo el grupo y según fueran o no candidatos a dicho tratamiento. El análisis univariable se realizó mediante el test de la U de Mann-Whitney y la prueba de la χ^2 , según el contraste realizado.

Se calcularon las *odds ratio* (OR) de los factores de riesgo considerados para iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF α y comprobar si los "candidatos" se ajustaban a las recomendaciones del grupo ASAS y de la SER independientemente. El perfil del paciente fue definido mediante el BASDAI y el fallo en el tratamiento con AINE.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideró como significativo valores de $p < 0,05$.

Resultados

Los reumatólogos españoles incluyeron a 185 pacientes con EA, 167 (90,3%) tenían afectación axial, y 18 (9,7%), afectación periférica. Se clasificó como candidatos a recibir tratamiento con anti-TNF α al 37,8% de los pacientes incluidos. La decisión se basó principalmente en los criterios: actividad clínica de la enfermedad (82,2%), severidad de la enfermedad (50%), aumento de reactantes de fase aguda (32,4%) y enfermedad mal controlada con el tratamiento actual (30,8%). Por el contrario, con menos frecuencia, la decisión se basó en criterios como: rápida progresión radiográfica (11,9%), comorbilidad (9,7%), infecciones intercurrentes (5,9%), historia previa de tuberculosis (5,9%), actividad de la enfermedad por resonancia magnética (5,9%), alto riesgo de efectos adversos (5,4%) o percepción del reumatólogo de escaso cumplimiento terapéutico (2,7%).

Las características basales y demográficas de los pacientes se muestran en la tabla 1, así como las variables relacionadas con el estado de la enfermedad. Los pacientes a quienes los reumatólogos consideraron candidatos a tratamiento con agentes anti-TNF α tenían mayor actividad de la enfermedad, concentraciones más elevadas de reactantes de fase aguda, peor movilidad espinal, peor funcionalidad, mayor afectación de las caderas y había mayor porcentaje de pacientes en baja laboral que los no considerados como candidatos por aquéllos (tabla 1).

La distribución de la puntuación del BASDAI por grupo se representa mediante la probabilidad acumulada; en la figura 1 se puede observar que aunque los candidatos tuvieron una media de BASDAI más alta que los considerados no candidatos, el 43,9% de estos últimos tuvieron valores de BASDAI superiores a 4. Por el contrario, el 30% de los pacientes considerados como candidatos tenían un BASDAI inferior a 4. Los valores mínimo y máximo observados para ambos grupos fueron similares.

El 45,7% de los pacientes considerados por sus reumatólogos como candidatos para recibir tratamiento anti-TNF α no cumplían las recomendaciones del grupo ASAS (tabla 2); por otro lado, del total de pacientes que cumplían las recomendaciones del grupo ASAS, al 30,4% se consideró como candidatos para recibir terapia biológica.

Con respecto a las recomendaciones de la SER, estos porcentajes fueron del 48,6 y el 27,8%, respectivamente. La OR fue similar al calcularla según los criterios ASAS y los de la SER independientemente (tabla 2).

La OR de los pacientes candidatos que cumplían ambos criterios ASAS no fue superior que la de aquellos que cumplían un solo criterio (BASDAI, ≥ 4 o 2 AINE o más) (tabla 3).

Discusión

Los resultados de este estudio evidencian diferencias en la apreciación del uso (utilidad) de las terapias anti-TNF α para los pacientes con EA entre los reumatólogos españoles y las recomendaciones de la SER y de ASAS. Los datos de este subanálisis de la población española son muy similares a los obtenidos de los reumatólogos internacionales, en general, respecto de las recomendaciones de ASAS. Los criterios que más tienen en cuenta los reumatólogos españoles no difieren de los de los reumatólogos de otros países a la hora de indicar el uso de terapia biológica en pacientes con EA.

En este trabajo se muestra que casi un 40% de los pacientes con EA atendidos en las consultas de los reumatólogos españoles serían candidatos a tratamiento con agentes anti-TNF α según los propios criterios de éstos; este estudio también demuestra que en general los pacientes

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

	Total (n = 185)	Tratamiento anti-TNF		p*
		Candidato	No candidato	
Características basales y demográficas				
Varones (%)	78,9	75,7	80,9	0,400
Edad (años) (media ± DT)	47,4 ± 12,4	46,9 ± 10,4	47,6 ± 13,6	0,800
Duración de la enfermedad desde los primeros síntomas (años) (media ± DT)	19,5 ± 11,9	6,6 ± 8,6	6,5 ± 8,1	0,655
Trabajo remunerado (%)	63	65,7	61,7	0,590
Baja por enfermedad (%)	38,9	51,4	30,3	0,006
Enfermedad intestinal crónica (%)	5,9	7,1	5,2	0,590
Afectación de cadera (%)	28,6	41,4	20,9	0,003
Tratamiento previo con metotrexato (%)	14,1	20,0	10,4	0,070
Tratamiento previo con sulfasalazina (%)	29,7	25,7	14,8	0,070
Actividad y función de la enfermedad				
BASDAI (media ± DT)	4,4 ± 2,4	5,2 ± 2,3	3,9 ± 2,3	0,000
BASFI (media ± DT)	3,8 ± 2,7	4,6 ± 2,7	3,4 ± 2,7	0,004
BASG (media ± DT)	5,0 ± 2,3	5,8 ± 2,4	4,5 ± 2,2	0,000
Dolor nocturno (cm) (media ± DT)	3,8 ± 3,0	4,6 ± 3,1	3,3 ± 2,8	0,006
EVA paciente (cm) (media ± DT)	4,7 ± 2,6	5,7 ± 2,7	4,0 ± 2,4	0,000
Elevación de VSG (%)	47,5	41,4 ± 29,5	16,51 ± 15,3	0,000
Elevación de PCR (%)	53,1	25,3 ± 32,5	8,02 ± 8,4	0,010
Expansión torácica (cm) (media ± DT)	3,4 ± 1,8	3,0 ± 1,6	3,6 ± 2,0	0,040
Rotación cervical (grados) (media ± DT)	50,3 ± 26,9	49,4 ± 26,2	50,8 ± 27,5	0,729
Flexión lateral (cm) (media ± DT)	42,8 ± 19,2	45,3 ± 18,6	41,3 ± 19,5	0,083
Distancia intermaleolar (cm) (media ± DT)	86,1 ± 27,1	82,3 ± 22,1	88,5 ± 29,7	0,043
Distancia occipucio-pared (cm) (media ± DT)	6,3 ± 9,9	5,7 ± 8,9	6,7 ± 10,5	0,491
Distancia Schober-modificado (cm) (media ± DT)	13,2 ± 2,3	13,3 ± 2,3	13,1 ± 2,2	0,660
Articulaciones inflamadas (n) (media ± DT)	0,9 ± 2,1	1,5 ± 2,6	0,5 ± 1,5	0,000
Entesis positivas (n) (media ± DT)	3,0 ± 4,5	4,0 ± 4,9	2,4 ± 4,1	0,002

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASG: Bath Ankylosing Spondylitis Global assessment of disease activity; DT: desviación típica; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral; VSG: velocidad de sedimentación globular.

*Significación estadística basada en la prueba de la U de Mann-Whitney o en la de la χ^2 .

candidatos tienen mayor grado de actividad y severidad de la enfermedad que los pacientes no candidatos.

Uno de los objetivos de este trabajo fue estudiar qué clase de paciente con EA sería candidato a tratarse con un agente anti-TNF α antes de que se consensaran los criterios ASAS para terapias biológicas⁹. Los criterios más importantes son BASDAI ≥ 4 y uso de 2 AINE o más, junto con la opinión de un comité de expertos que tiene en cuenta datos clínicos, de laboratorio y de imagen de la enfermedad. En este estudio los reumatólogos españoles inician terapias biológicas fundamental-

mente basándose en la afectación axial, actividad y severidad de la enfermedad, en función de los valores de BASDAI, reactantes de fase aguda y limitación funcional.

Uno de los principales criterios para iniciar tratamiento con terapia anti-TNF α es la puntuación superior a 4 del BASDAI en una escala de 0 a 10. Este punto de corte resulta lo suficientemente robusto para clasificar a los pacientes con EA según su estado funcional y calidad de vida¹⁶. En nuestro estudio el 70% de los pacientes clasificados por los reumatólogos como candidatos

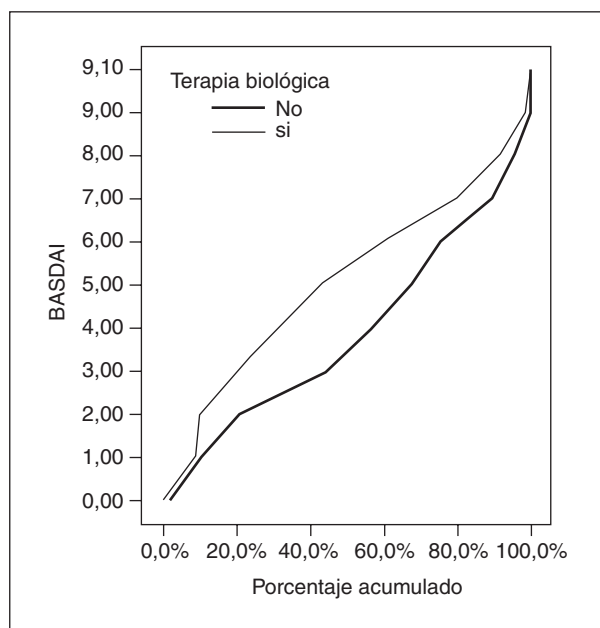


Figura 1. Porcentaje acumulado con respecto al BASDAI en función de la decisión del reumatólogo.

tenían valores de BASDAI superiores a 4, y un 56,1% de los no candidatos tenían valores inferiores a 4. Sin embargo, otros dominios considerados por los expertos como importantes en la decisión, como los valores de reactantes de fase aguda o fallo previo a AINE, influyeron moderadamente en la decisión de los reumatólogos. Aunque la evidencia de que el tratamiento anti-TNF frene la progresión radiográfica aún no es consistente, los reumatólogos sí parece que consideran el criterio de rápida progresión radiográfica como decisivo a la hora de recomendarlo¹⁷. Tampoco se ha encontrado una firme evidencia para considerar que otras variables, como PCR, VSG o actividad en la resonancia magnética, sean más importantes que los valores de BASDAI para la decisión de iniciar terapias biológicas.

La toma de AINE parece que no influye demasiado en la decisión de los reumatólogos españoles, ya que las OR son muy similares para los pacientes que cumplen un solo criterio de ASAS y para los que cumplen los dos. También observamos en este estudio que la OR es similar con los criterios de ASAS o de la SER.

La diferencia entre la opinión de los reumatólogos, en su práctica clínica, y las recomendaciones de expertos

TABLA 2. Uso de terapias biológicas. Comparación entre la decisión de los expertos y las recomendaciones ASAS y SER

	Indicación de anti-TNF			p ^c
	Candidatos ^a (n = 70), n (%)	No candidatos ^b (n = 112), n (%)	Odds ratio (IC del 95%)	
Cumplen las recomendaciones ASAS	38 (54,3)	34 (30,4)		
No cumplen las recomendaciones ASAS	32 (45,7)	78 (69,6)	2,72 (1,47-5,06)	0,001
Cumplen las recomendaciones SER	36 (51,4)	32 (27,8)		
No cumplen las recomendaciones SER	34 (48,6)	83 (72,2)	2,75 (1,48-5,11)	0,001

ASAS: Assessment in Ankylosing Spondylitis; IC: intervalo de confianza; SER: Sociedad Española de Reumatología; TNF: factor de necrosis tumoral.

^aCandidatos: pacientes tributarios del tratamiento anti-TNF en opinión de los expertos.

^bNo candidatos: pacientes no tributarios del tratamiento anti-TNF en opinión de los expertos.

^cSignificación estadística basada en la prueba de la χ^2 .

TABLA 3. Evaluación de los diferentes componentes de las recomendaciones de ASAS entre los pacientes considerados tributarios del tratamiento (candidatos) y no tributarios (no candidatos) según los expertos

	Indicación de anti-TNF			p ^b
	Candidatos ^a	No candidatos ^a	Odds ratio (IC del 95%)	
BASDAI \geq 4	49 (70,0%)/(49,5%)	50 (43,9%)/(51,5%)		
BASDAI < 4	21 (30,0%)/(24,71%)	64 (56,1%)/(75,29%)	2,99 (1,59-5,61)	0,001
AINE \geq 2	56 (80,0%)/(17,53%)	65 (58,0%)/(82,47%)		
AINE < 2	14 (20,0%)/(66,7%)	47 (42,0%)/(33,3%)	2,89 (1,44-5,80)	0,002
BASDAI \geq 4 y AINE \geq 2	38 (54,3%)/(52,78%)	34 (30,4%)/(47,22%)	2,72 (1,47-5,06)	0,001

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; IC: intervalo de confianza; TNF: factor de necrosis tumoral.

^aLas cifras expresan número de pacientes (porcentaje con respecto al total de candidato y no candidato)/(porcentaje con respecto al total de la fila).

^bSignificación estadística basada en la prueba de la χ^2 .

no es una novedad, suele apreciarse en diferentes campos de la medicina, ello no invalida las recomendaciones, pero sí debe servir como un elemento importante a la hora de revisar los consensos y recomendaciones.

Grupo ISSAS español

Cayetano Alegre de Miguel (Hospital de la Vall d'Hebron; Barcelona), Rafael Ariza Ariza (Hospital Universitario Virgen Macarena; Sevilla), Enrique Battle Gualda (Hospital General; Alicante), Miguel Ángel Belmonte (Hospital General; Castellón), María del Carmen Castro Villegas (Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba), Federico Díaz González (Hospital Universitario; Tenerife), Pilar Fernández Dapica (Hospital 12 de Octubre; Madrid), Antonio Fernández Nebro (Hospital Universitario Carlos Haya; Málaga), José Luis Fernández Sueiro (Hospital Universitario Juan Canalejo; A Coruña), Carlos González Fernández (Hospital Universitario Gregorio Marañón; Madrid), Xavier Juanola Roura (Hospital Universitari de Bellvitge; Barcelona), Juan Mulero Mendoza (Hospital Puerta de Hierro; Madrid), Santiago Muñoz (Hospital Universitario La Paz; Madrid), Verónica Pérez Guijo (Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba), Trinidad Pérez Sandoval (Complejo Hospitalario de León), Luis Rodríguez Arboleya (Hospital de Cabueñes; Gijón), Raimon Sanmartí i Sala (Hospital Clínic; Barcelona), Juan Carlos Torre Alonso (Hospital Monete Naranco; Oviedo), Pedro Zarco Montejo (Hospital Fundación Alcorcón; Madrid).

Bibliografía

1. Pham T, Landewe RB, Van der Linden S, Dougados M, Sieper J, Braun J, et al. An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1620-5.
2. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3:III40-50.
3. Van der Linden S, Van Tubergen A, Hidding A. Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:S60-4.
4. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res.* 2002;4:307-21.
5. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis J, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR Recommendations for the management of Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:442-52.
6. Brandt J, Haibel H, Sieper J, Reddig J, Braun J. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2936-7.
7. Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:302-4.
8. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al; ATLAS Study Group. 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.
9. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:817-24.
10. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van der Linden S, Van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:316-20. Epub 2005 Aug 11.
11. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2005;1:32-7.
12. Pham T, Van der Heijde D, Calin A, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N, et al. Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS Group. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:812-6.
13. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:951-4.
14. Van der Heijde D, Van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol.* 1999;26:1003-5.
15. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
16. Barkham N, Kong KO, Fraser A, Tennant A, Emery P. The unmet need for effective therapy in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48: S175.
17. Landewe R, Rump B, Van Der Heijde D, Van Der Linden S. Which patients with ankylosing spondylitis should be treated with tumour necrosis factor inhibiting therapy? A survey among Dutch rheumatologists. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:530-4.