

STAND VAN ZAKEN

Het herkennen van patiënten met spondyloartritis

NIEUWE CLASSIFICATIECRITERIA

Robert B.M. Landewé en Désirée M.F.M. van der Heijde

- Spondyloartritis is een verzamelnaam voor een groep van reumatische ziekten die wordt gekenmerkt door ontsteking van de sacro-iliacale (SI) gewrichten en de wervelkolom; tegenwoordig wordt er een onderscheid gemaakt tussen axiale SpA en perifere SpA.
- De ziekte van Bechterew is het meest uitgesproken voorbeeld van axiale SpA, waarbij sacro-iliitis wordt vastgesteld op röntgenfoto's van de SI-gewrichten. Axiale SpA kan echter ook vóórkomen zonder radiologische sacro-iliitis.
- Bij SpA kan ook een scala aan manifestaties buiten het bewegingsapparaat optreden, zoals uveïtis, psoriasis en inflammatoire darmziekten.
- Bij de behandeling van SpA nemen remmers van tumornecrosefactor(TNF)- α een belangrijke plaats in.
- Recentelijk zijn nieuwe classificatiecriteria vastgesteld, waarbij MRI-onderzoek van de SI-gewrichten en het HLA-B27 weefselantigeen belangrijk zijn.
- Axiale en perifere SpA dienen vroegtijdig te worden herkend omdat patiënten met deze aandoeningen succesvol kunnen worden behandeld.

Recent zijn er nieuwe classificatiecriteria ontwikkeld voor spondyloartritis (SpA) die het mogelijk maken de aandoening veel eerder dan voorheen te herkennen. Patiënten met SpA kunnen dan sneller een effectieve behandeling krijgen waardoor mogelijk kan worden voorkomen dat zij hun baan verliezen.

Spondyloartritis is een verzamelnaam voor een groep van reumatische ziekten die wordt gekenmerkt door ontsteking van de sacro-iliacale (SI) gewrichten en de wervelkolom.¹ Tegenwoordig wordt er een onderscheid gemaakt tussen axiale SpA en perifere SpA. Bij axiale SpA overheersen symptomen van het axiale skelet (sacro-iliitis, spondylitis). Bij perifere SpA staan symptomen op de voorgrond die hun oorsprong vinden in of rond de perifere gewrichten, zoals artritis of enthesitis (zie uitlegkader).

De bekendste vorm van axiale spondyloartritis is de ziekte van Bechterew, ook wel spondylitis ankylopoetica (SA) geheten. Deze naam verwijst naar het klassieke klinische beeld waarbij verbening van de tussenwervelschijven en de intervertebrale ligamenten optreedt, die de beweeglijkheid van de wervelkolom beperkt. Uiteindelijk kan dit leiden tot een zogenoemde 'bamboerug' of 'bamboospine' (figuur 1).² Niet alle patiënten met axiale spondyloartritis ontwikkelen dit karakteristieke beeld. Naar schatting treedt bij ongeveer 70% van alle patiënten met de ziekte van Bechterew botnieuwvorming in de wervelkolom (syndesmofyten) op. Slechts bij een minderheid van deze patiënten (ongeveer 20%) leidt deze syndesmofytenvorming uiteindelijk tot ankylose.

Academisch Medisch Centrum, afd. Klinische Immunologie & Reumatologie, Amsterdam.

Prof.dr. R.B.M. Landewé, reumatoloog (tevens Atrium MC, afd. Reumatologie, Heerlen).

Leiden Universitair Medisch Centrum, afdeling reumatologie, Leiden.

Prof.dr. D.M.F.M. van der Heijde, reumatoloog (tevens Diakonhjemmet Hospital, department of Rheumatology, Oslo, Noorwegen).

Contactpersoon: prof.dr. R.B.M. Landewé (landewe@rlandewe.nl).

UITLEG

Enthesitis Ontstekingsverschijnselen ter plaatse van de aanhechtingsplaats van pezen, ligamenten of gewrichtskapsels.

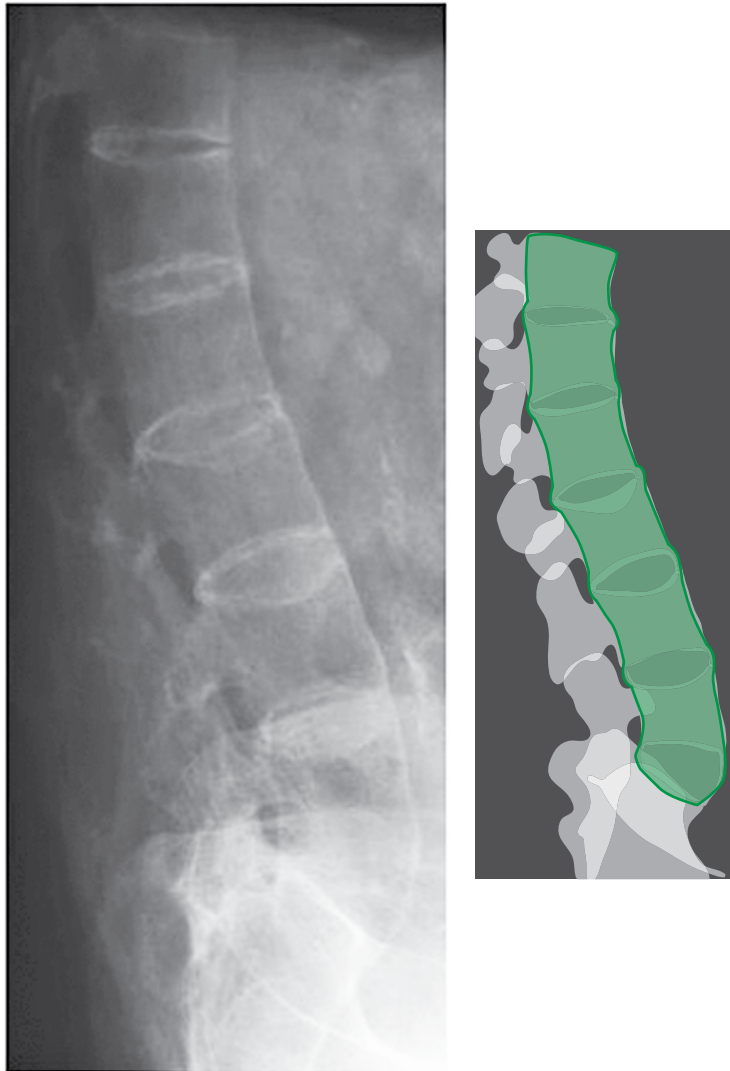
Axiale en perifere SpA komen veelvuldig voor in samenhang met aandoeningen buiten het bewegingsapparaat. De bekendste zijn acute uveïtis anterior, inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en psoriasis.

Perifere SpA omvat een meer heterogene groep van aan-

doeningen. Artritis bij de ziekte van Crohn wordt hieronder gerekend, maar ook reactieve artritis, bijvoorbeeld in aansluiting op een infectie in de tractus digestivus of tractus urogenitalis.

EPIDEMIOLOGIE

De prevalentie van spondyloartritis in Duitsland bedraagt ongeveer 0,9%, even hoog als die van reumatoïde artritis (RA).¹ Goede Nederlandse gegevens over de prevalentie van SpA ontbreken, evenals cijfers over de verhouding tussen axiale en perifere SpA. De ziekte van Bechterew heeft een prevalentie van 0,05-0,1% in Nederland.³ SpA



FIGUUR 1 Röntgenfoto van de lumbale wervelkolom van een patiënt met de ziekte van Bechterew met karakteristieke veranderingen ('bamboo-spine'). Er is totale verbenning opgetreden van de tussenwervelschijven en het ligamentum longitudinale anterius zodat de wervelkolom gelijkenis vertoont met een bamboestengel. Er is ook complete fusie van de facetgewrichten aan de achterzijde van de wervelkolom.

openbaart zich veelal voor het 45e levensjaar, en treedt even vaak op bij mannen als bij vrouwen. Lange tijd is gedacht dat de ziekte van Bechterew een ziekte is van jongvolwassen mannen. De aandoening kent bij vrouwen echter een minder ernstig verloop, waardoor hij vaak niet wordt herkend. In elk geval blijkt uit onderzoek onder patiënten met axiale en perifere SpA dat de prevalentie bij vrouwen even hoog is als bij mannen, zo niet hoger.⁴

PATHOFYSIOLOGIE

De oorzaak van de chronische ontsteking bij spondyloartritis is niet duidelijk. Wel is duidelijk dat de ontsteking bij ziekten uit het SpA-spectrum primair is gelokaliseerd in de aanhechtingen van pezen en ligamenten aan bot (enthesitis).⁵ Dit in tegenstelling tot reumatoïde artritis, waarbij de ontsteking begint in het synovium (synovitis). Een klinisch hinderlijke en soms therapieresistente enthesitis van de achillespees of van de fascia plantaris kan dan ook als uiting van SpA voorkomen. Tegenwoordig wordt wel gedacht dat enthesitis aanleiding geeft tot een reparatiereactie in het bot die leidt tot syndesmofytvorming.^{6,7}

Al sinds de ontdekking van de associatie tussen de ziekte van Bechterew en het weefselantigeen HLA-B27 in 1973, is bekend dat erfelijke factoren bijdragen aan het optreden van de ziekte. Recentelijk zijn een aantal andere genetische polymorfismen gevonden die predisponeren voor de ziekte van Bechterew.⁸ De bijdrage van deze genen aan het verklaren van de ziekte van Bechterew is echter aanzienlijk geringer dan die van HLA-B27.

SYMPTOMEN

De meeste patiënten met axiale SpA hebben langer dan 3 maanden aaneengesloten rugpijn. Vaak heeft deze rugpijn een inflammatoir karakter. In tegenstelling tot mechanische rugpijn treedt inflammatoire rugpijn op in de nacht of nanacht. De pijn leidt tot ontwaken en gaat gepaard met ochtendstijfheid die langer dan 30 minuten duurt en alleen verbetert door beweging of oefeningen. Het typische patroon is dat de klachten in de loop van de dag afnemen: meestal heeft de patiënt 's avonds minder pijn dan aan het begin van de dag. Lange tijd is gedacht dat inflammatoire rugpijn een goed signaalsymptoom zou zijn voor axiale SpA. De laatste tijd wordt echter duidelijk dat niet alle patiënten met axiale SpA typisch inflammatoire rugpijn hebben. Goede cijfers over sensitiviteit en specificiteit van inflammatoire rugpijn voor axiale SpA ontbreken echter.

Bij patiënten met perifere SpA staan vaak pijn en stijfheid door perifere gewrichtsontsteking op de voorgrond, terwijl inflammatoire rugpijn het klachtenpatroon niet domineert. Deze artritis kan van het monoarticulaire type zijn, maar oligoartritis (ontsteking van 2 tot 4

gewrichten) komt ook voor. Artritis bij perifere SpA is met name in de onderste extremiteiten gelokaliseerd.

CRITERIA VOOR SPONDYLOARTRITIS

Voor de ziekte van Bechterew zijn reeds lang geleden classificatiecriteria geformuleerd. Het meest gebruikt zijn de gemodificeerde New York-criteria uit 1984.⁹ Deze classificatiecriteria zijn bedoeld voor wetenschappelijke studies maar worden vaak in een diagnostische context gebruikt. Een belangrijk criterium is de aanwezigheid van radiologische sacro-iliitis op een röntgenfoto van het bekken. Het is echter niet eenvoudig om radiologische sacro-iliitis betrouwbaar vast te stellen.¹⁰ Dit, en het gegeven dat het ontstaan van radiologische sacro-iliitis een traag proces is, heeft ertoe geleid dat de gemiddelde tijdsduur die verstrijkt tussen het begin van rugklachten en het stellen van de diagnose 'ziekte van Bechterew' 5-7 jaar bedraagt.¹¹

In 2005 formuleerden Rudwaleit en Sieper hun concept van axiale spondyloartritis, ofwel 'early non-radiographic ankylosing spondylitis'.¹² Hierin veronderstellen zij dat er een vroege fase is van SpA waarbij de patiënt nog geen radiologische sacro-iliitis (en dus geen ziekte van Bechterew) heeft, terwijl de patiënt deze uiteindelijk mogelijk wel zal ontwikkelen. Veel van deze patiënten hebben aanwijzingen voor ontsteking op MRI-scans van de SI-gewrichten. Anderen hebben zelfs deze 'MRI-sacro-iliitis' niet of nog niet, maar zijn op grond van genetische predispositie en kenmerkende verschijnselen te herkennen. Sacro-iliitis op MRI bleek voorspellend te zijn voor radiologische sacro-iliitis jaren later.¹³

Het werd van groot belang geacht deze groep patiënten met axiale SpA te onderscheiden van de groep patiënten met perifere SpA, vooral omdat het klinisch beloop en de behandeling van beide entiteiten in belangrijke mate verschilt.

Reeds in 1991 had de European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) classificatiecriteria voor de gehele groep van spondyloartriden vastgesteld, die zowel patiënten met axiale als met perifere SpA insluiten.¹⁴ Belangrijke nadelen van de ESSG-criteria zijn echter dat zij patiënten met axiale en perifere SpA niet als zodanig onderscheiden, en dat MRI-afwijkingen van SI-gewrichten niet meetellen.

Andere criteria, zoals de Amor-criteria,¹⁵ kennen dezelfde nadelen als de ESSG-criteria. Omdat de nadelen van bestaande criteria moeilijk zijn te repareren heeft de Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) haar eigen criteria voor axiale en perifere SpA ontwikkeld, die de bestaande criteria zullen gaan verdringen.^{16,17}

ASAS-criteria voor axiale spondyloartritis Uitgangspunt is dat er sprake is van chronische, vrijwel dagelijks

TABEL 1 Classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (SpA) volgens de Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS).¹⁶

voor patiënten met rugpijn die ≥ 3 maanden bestaat en die begonnen is voor het 45e levensjaar

sacro-iliitis bij beeldvormend onderzoek* en ≥ 1 SpA-kenmerk†	of	aanwezigheid van HLA-B27 en ≥ 2 andere SpA-kenmerk†
--	----	--

* tekenen van actieve ontsteking op een MRI van de SI-gewrichten die past bij sacro-iliitis in het kader van een spondyloarthritis of radiologische sacro-iliitis volgens de gemodificeerde New York-criteria voor de ziekte van Bechterew
† SpA-kenmerken
inflammatoire rugpijn
enthesitis (hiel)
uveïtis anterior
dactylitis
psoriasis
ziekte van Crohn / colitis ulcerosa
goede respons op NSAID's
positieve familieanamnese voor SpA
aanwezigheid van HLA-B27
verhoogd C-reactief proteïne

aanwezige rugpijn die ≥ 3 maanden aanwezig is bij een patiënt die bij aanvang van de klachten jonger is dan 45 jaar. Er zijn 2 situaties waarbij een patiënt voldoet aan de criteria voor axiale SpA: (a) er zijn afwijkingen van de SI-gewrichten bij beeldvormend onderzoek (röntgenfoto of MRI) en de patiënt heeft ten minste nog één ander SpA-criterium, of (b) de patiënt is drager van het HLA-B27-antigen, waarbij dan ten minste 2 SpA-criteria positief dienen te zijn. Dit wordt weergegeven in tabel 1.

De sensitiviteit van de axiale SpA-criteria, met het klinische oordeel van experts als gouden standaard, was 83% en de specificiteit 84%.¹⁶ Vervolgonderzoek zal leren hoe groot de kans is dat een patiënt met axiale SpA uiteindelijk ook de ziekte van Bechterew krijgt, en of het behandelen van patiënten met vroege axiale SpA leidt tot een beter behoud van fysiek functioneren en het voorkómen van syndesmofytenvorming.

ASAS-criteria voor perifere spondyloarthritis Uitgangspunt bij het ontwikkelen van criteria voor perifere SpA was de aanwezigheid van artritis, enthesitis of dactylitis. De criteria staan weergegeven in tabel 2. Artritis manifesteert zich meestal asymmetrisch en bij voorkeur in de onderste extremiteiten. Enthesitis kan overal optreden (figuur 2) maar wordt het meest gezien ter hoogte van de insertie van de achillespees of de fascia plantaris. Dactylitis ('worstvormige' ontsteking van een hele vinger of teen) wordt vaak gezien in samenhang met psoriasis.

Vervolgens is gekozen voor een gewogen benadering, waarbij sommige verschijnselen (zoals psoriasis, uveïtis of een voorafgaande infectie) zwaarder meetellen voor de diagnose perifere SpA dan andere. De sensitiviteit en de specificiteit van de perifere SpA-criteria zijn wat lager dan die van axiale SpA (sensitiviteit: 78%; specificiteit: 82%).¹⁷

Wetenschappelijk onderzoek Inmiddels worden de nieuwe SpA-criteria gebruikt als insluitingscriterium voor klinische trials naar de werkzaamheid van tumornecrosefactor(TNF) α -remmers en ander biologicals bij SpA. Zo loopt er onder andere onderzoek waarbij gekeken wordt of er een verschil is in de klinische respons bij axiale SpA, geclassificeerd aan de hand van beeldvorming enerzijds en aan de hand van HLA-B27 anderzijds.

Klinische praktijk De criteria voor axiale en perifere spondyloarthritis zijn classificatiecriteria. Dit zou impliceren dat ze niet in een diagnostische context kunnen worden gebruikt vanwege het risico op misclassificatie. Toch pleiten wij er voor om de nieuwe SpA-criteria te gebruiken om een patiënt met een vermoeden op SpA door te verwijzen voor nadere diagnostiek. Patroonherkenning staat aan de basis van een vroegtijdige diagnose. In de Nederlandse situatie zal de interpretatie van een MRI van de SI-gewrichten zijn voorbehouden aan de tweede lijn. ASAS heeft een definitie voor een positieve MRI van de SI-gewrichten opgesteld, maar in de klinische praktijk blijkt dat de interpretatie vaak moeilijk is.¹⁸ Momenteel wordt gewerkt aan een revisie van de Inter-

TABEL 2 Classificatiecriteria voor perifere spondyloarthritis (SpA) volgens de Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS).¹⁷

voor patiënten die zich presenteren met perifere artritis* of enthesitis† of dactylitis‡

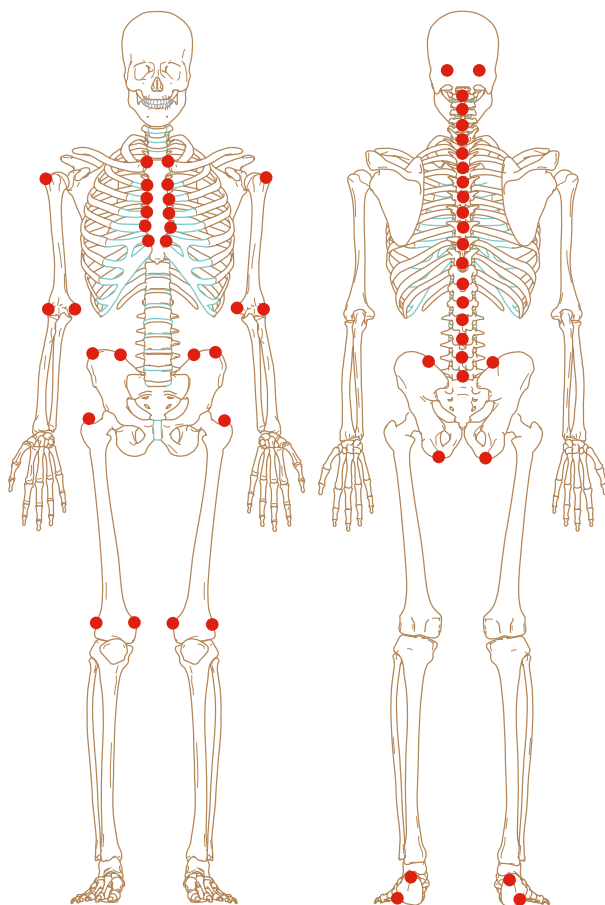
≥ 1 van de volgende SpA-kenmerken uveïtis anterior psoriasis ziekte van Crohn / colitis ulcerosa voorafgaande infectie HLA-B27 sacro-iliitis bij beeldvormend onderzoek	of	≥ 2 van de volgende SpA-kenmerken perifere artritis‡ enthesitis‡ dactylitis‡ ooit inflammatoire rugpijn gehad positieve familieanamnese voor SpA
---	----	--

* Perifere artritis is gewoonlijk gelokaliseerd in de onderste extremiteiten en asymmetrisch verdeeld.

† Enthesitis en dactylitis worden vastgesteld bij klinisch onderzoek.

‡ Dit kenmerk telt alleen mee als het niet het presenterend symptoom is.

LEERPUNTEN



FIGUUR 2 Mogelijke lokalisaties van enthesitis of enthesiopathie bij axiale en perifere spondyloarthritis.

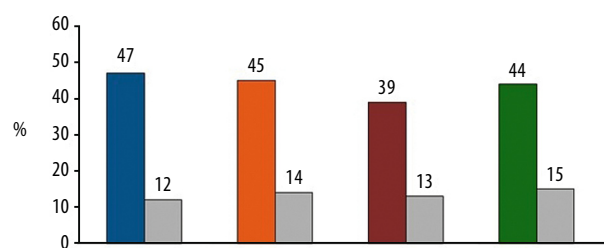
national Classification of Diseases, versie 10, van de WHO, waarin een codering voor axiale en perifere SpA wordt opgenomen. In de volgende versie, die in 2015 uitkomt, zal een nieuwe code voor axiale en perifere SpA de oude coderingen voor de ziekte van Bechterew en SpA geheel vervangen. Op deze wijze wordt gewerkt aan een grotere bekendheid van axiale en perifere SpA, die er hopelijk toe zal leiden dat patiënten met symptomen van deze aandoeningen eerder dan voorheen zullen worden herkend, zodat tijdig met een effectieve behandeling begonnen kan worden.

BEHANDELING VAN SPA

De basisbehandeling van patiënten met spondyloarthritis bestaat uit educatie, oefentherapie en NSAID's.¹⁹ Recent is gesuggereerd dat NSAID's de progressie van syndesmofytvorming bij patiënten met axiale SpA remmen.²⁰ De laatste 10 jaar is duidelijk geworden dat TNF α -

- De ziekte van Bechterew is het klassieke voorbeeld van een vorm van spondyloarthritis (SpA); tegenwoordig wordt gesproken over axiale en perifere SpA.
- SpA's worden gekenmerkt door ontstekingen van de sacro-iliacale (SI) gewrichten, de wervelkolom en soms perifere gewrichten.
- Bij patiënten met axiale SpA domineren klachten van het axiale skelet, zoals inflammatoire rugpijn; bij perifere SpA staan perifere verschijnselen zoals artritis en enthesitis op de voorgrond.
- De prevalentie van SpA's is even hoog als die van reumatoïde artritis.
- Recent zijn er classificatiecriteria ontwikkeld waarmee axiale en perifere SpA gemakkelijker en doelmatiger te herkennen zijn.

remmers, een soort 'biologicals', buitengewoon effectief zijn bij patiënten met de ziekte van Bechterew, zoals te zien is in figuur 3. Tegenwoordig wordt een behandeling met een TNF α -remmer vergoed voor patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op tenminste 2 verschillende NSAID's en bij wie naar het oordeel van de behandelende reumatoloog sprake is van ernstige actieve ziekte van Bechterew (ongeveer 30% van alle bechterewpatiënten). Tot dusver is behandeling met TNF α -remmers voorbehouden aan patiënten die voldoen aan de criteria voor de ziekte van Bechterew. Patiënten met axiale SpA die nog niet aan deze criteria voldoen, kunnen niet worden behandeld, hoewel is aangetoond dat zij evenveel ziekte-last ondervinden als patiënten die de aandoening wel hebben.²¹



FIGUUR 3 Effectiviteit van infliximab (■), etanercept (■), adalimumab (■) en golimumab (■) in vergelijking met placebo (■) bij patiënten met de ziekte van Bechterew, uitgedrukt als ASAS40-respons.*

De ASAS40-respons is een gevalideerde uitkomstmaat voor klinische trials. Globale ziekteactiviteit, pijn, lichamelijk functioneren en ontsteking (duur en intensiteit van ochtendstijfheid) worden hierbij door de patiënt aangegeven op een visueel analoge schaal van 10 cm. Voor de ASAS40-respons moet tenminste 40% en 2 cm verbetering optreden in tenminste 3 van de 4 hierboven genoemde klinische criteria. Voorts mag er geen verslechtering optreden in enig domein.

* De getallen komen uit 4 verschillende studies.²²⁻²⁵

Behandeling met TNF α -remmers leidt niet tot een vertraging van syndesmofytvorming.²⁶⁻²⁸

Patiënten met perifere SpA die artritis hebben, worden behandeld met een intra-articulaire injectie met een glucocorticoïd of met DMARD's als NSAID's onvoldoende werkzaam zijn.²⁰ Enthesitis kan worden behandeld met een locale injectie met glucocorticoïden. De plaats van TNF α -remmers bij de behandeling van perifere SpA is niet duidelijk.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: zowel prof.dr. R.B.M. Landewé als prof.dr. D.M.F.M. van der Heijde ontvingen vergoedingen voor consultancy, het geven van lezingen en het ontwikkelen van educatieve presentaties voor Abbott, Pfizer, Centocor en MSD.

Aanvaard op 26 juni 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3680

 Meer op www.nvtg.nl/klinischepraktijk

LITERATUUR

- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:401-17.
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379-90.
- Van der Linden S, van der Heijde DM. Clinical and epidemiologic aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1996;8:269-74.
- Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R, et al. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:92-8.
- Benjamin M, McGonagle D. The enthesitis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:57-70.
- Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13:156-63.
- Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3257-62.
- Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC) Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007;39:1329-37.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8.
- Van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulp G, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:519-25.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23:61-6.
- 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.
- Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999;26:1953-8.
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57:85-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1756-65.
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:717-27.
- Van der Heijde D et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91.
- Davis JC et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1557-62.
- Van der Heijde D. 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
- Inman RD. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402-12.
- Van der Heijde D, Landewé 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.
- Van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al; 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.
- Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al; Canadian (Mo3-606) study group. ATLAS study group. 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.