

# Изменение активности, функционального класса и подвижности позвоночника при анкилозирующем спондилите на фоне терапии различными фармакологическими средствами

Иванова М.<sup>1</sup>, Стоилов Р.<sup>1</sup>, Раденска-Лоповок С.Г.<sup>2</sup>, Манолова И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника ревматологии Университетской многопрофильной больницы для активного лечения имени Св. Ивана Рилского, София, Болгария; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАН, Москва, Россия; <sup>3</sup>Кафедра социальной медицины Медицинского факультета Фракийского университета, Стара Загора, Болгария

<sup>1</sup>Болгария, София, ул. Урвич, 13, 1612; <sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>3</sup>Болгария, Стара Загора 6000, Студентски град

<sup>1</sup>Rheumatology Clinic, Saint Ivan Rilski University Multiprofile Hospital for Active Treatment, Sofia, Bulgaria; 13, Urvich, Sofia 1612, Bulgaria; <sup>2</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>3</sup>Department of Social Medicine, Medical Faculty, Thracian University, Stara Zagora, Bulgaria; Studentски Grad, Stara Zagora 6000, Bulgaria

**Контакты:**  
Румен Стоилов;  
rmstoilov@abv.bg

**Contact:** Rumen Stoilov;  
rmstoilov@abv.bg

Поступила 09.01.14

**Цель** — оценить изменение активности заболевания и функционального статуса больных анкилозирующим спондилитом (АС) на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в болгарской популяции.

**Материал и методы.** Обследовали 66 больных АС — на момент включения в исследование и через 12 мес. 25 (37,9%) из них получали НПВП, 14 (21,2%) — синтетические БПВП (сульфасалазин и метотрексат) и 27 (40,9%) — ингибиторы ФНО $\alpha$  (адалimumаб и этанарцепт). Активность заболевания определялась по BASDAI, ASDAS-СРБ, ASDAS-СОЭ, СОЭ и уровню С-реактивного белка (СРБ), а также оценке врача и пациента. Функциональную недостаточность определяли по BASFI, DFI, HAQ-S и BASMI. Для оценки ответа на терапию использовали критерии улучшения ASAS, а также изменения ASDAS ( $\Delta \geq 1,1$  единицы — клинически значимое улучшение и  $\Delta \geq 2,0$  единицы — значительное улучшение). Для подтверждения ремиссии применялись критерии ASAS.

**Результаты.** После 12 мес лечения НПВП были отмечены статистически значимое снижение уровня СРБ ( $p < 0,05$ ) и повышение DFI ( $p < 0,05$ ). 20% улучшение по ASAS и ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 1,1$  отмечалось в одном случае, ASAS5/6 — в 8% случаев. 40% улучшения и частичной ремиссии по ASAS, а также ASDAS  $\Delta \geq 2,0$  не наблюдалось ни у одного пациента. На фоне лечения синтетическими БПВП не наблюдалось статистически значимых изменений показателей активности и функционального статуса, а 20% ответ по ASAS отмечался у 14,3% пациентов. 40% ответ по ASAS, ASAS5/6, ASDAS  $\Delta \geq 1,1$  и ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 2,0$  — у 7,1%. Частичной ремиссии не наблюдалось. Лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  обеспечивало значительное улучшение всех показателей активности и функции ( $p < 0,001$ ). 20% ответ ASAS был получен в 63% случаев, 40% ответ — в 48,1%, ASAS5/6 — в 59,3%, частичная ремиссия — в 33,3%, ASDAS-СРБ  $\Delta \geq 1,1$  — в 66,7%, ASDAS-СРБ 2,0 — в 48,1%, ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 1,1$  — в 63% и ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 2,0$  — в 37% случаев. Сравнение ответа на терапию показало лучшие результаты при назначении ингибиторов ФНО $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Ингибиторы ФНО $\alpha$  являются наиболее эффективным средством для подавления активности заболевания, улучшения функционального статуса при АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты; базисные противовоспалительные препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

**Для ссылки:** Иванова М, Стоилов Р, Раденска-Лоповок С.Г., Манолова И. Изменение активности, функционального класса и подвижности позвоночника при анкилозирующем спондилите на фоне терапии различными фармакологическими средствами. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):290–294.

## CHANGE OF ACTIVITY, FUNCTIONAL CLASS, AND SPINAL MOBILITY IN ANKYLOSING SPONDYLOSIS DURING THERAPY WITH DIFFERENT PHARMACOLOGICAL AGENTS

Ivanova M.<sup>1</sup>, Stoilov R.<sup>1</sup>, Radenska-Lopovok S.G.<sup>2</sup>, Manolova I.<sup>3</sup>

**Objective:** To assess change of disease activity and the functional status of patients with ankylosing spondylitis (AS) during treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors in a Bulgarian population.

**Subjects and methods.** Sixty-six patients with AS were examined at baseline and after 6 months 25 (37.9%) from them received NSAIDs, 14 (21.2%) — synthetic DMARDs (sulfasalazine and methotrexate), and 27 (40.9%) — TNF- $\alpha$  inhibitors (adalimumab and etanercept). The disease activity was assessed by BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ESR, and C-reactive protein (CRP), as well as by physician's and patient's assessments. Functional failure was determined by BASFI, DFI, HAQ-S, and BASMI. ASAS improvement criteria and ASDAS changes (clinical improvement  $\Delta \geq 1.1$  units and considerable improvement  $\Delta \geq 2.0$  units) were used to assess response to therapy. ASAS criteria were employed to confirm remission.

**Results.** After 12 months of NSAID therapy, there was a statistically significant decrease of CRP level ( $p < 0.05$ ) and an increase of DFI ( $p < 0.05$ ). ASAS and ASDAS-ESR 20% improvement  $\Delta \geq 1.1$  was noted in one case; ASAS 5/6 in 8% of cases. There was a 40% improvement and partial remission in ASAS, as well as in ASDAS  $\Delta \geq 2.0$  in none patient. Treatment with synthetic DMARDs showed no statistically significant changes in activity and functional status and ASAS 20% response in 14.3% of the patients. A 40% response in ASAS, ASAS5/6, ASDAS  $\Delta \geq 1.1$  and ASDAS-ERS  $\Delta \geq 2.0$  was seen in 7.1%. No partial remission was observed. TNF- $\alpha$  inhibitor treatment provided significant improvement of all activity and function indicators ( $\Delta \leq 0.001$ ). There was ASAS 20% response in 63% of cases, 40% response in 48.1%, ASAS5/6 in 59.3%, partial remission in 33.3%, ASDAS-CRP  $\Delta \geq 1.1$  in 66.7%, ASDAS-CRP 2.0 in 48.1%, ASDAS-ESR  $\Delta \geq 1.1$  in 63% and ASDAS-ESR  $\Delta \geq 2.0$  in 37% of cases. Comparison of therapy response showed that the use of TNF- $\alpha$  inhibitors provided better results ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** TNF- $\alpha$  inhibitors are the most effective agent to suppress disease activity and to improve functional status in AS.

**Key words:** ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; disease-modifying antirheumatic drugs; tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors.  
**Reference:** Ivanova M, Stoilov R, Radenska-Lopovok SG, Manolova I. Change of activity, functional class, and spinal mobility in ankylosing spondylosis during therapy with different pharmacological agents. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):290–294.  
**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-290-294>

За последние десять лет достигнуты значительные успехи в изучении проблемы анкилозирующего спондилита (АС). Они связаны прежде всего с разработкой принципиально новых эффективных лекарственных средств. Раньше лечение данного заболевания ограничивалось физиотерапевтическими методами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Появление и широкое внедрение в практику ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) привело к значительному повышению эффективности лечения АС и повлияло на исход болезни.

Основная цель лечения АС – поддержание качества жизни путем контроля симптомов и лабораторной активности, профилактики деформаций и инвалидизации, связанных со структурными изменениями в результате неоостеогенеза [1].

Комплексное ведение больных АС представлено в рекомендациях Международной группы по изучению спондилоартритов/Европейской антиревматической лиги (ASAS/EULAR), переработанных в 2010 г. [1]. Как препараты первой линии рекомендуются НПВП. Отмечается, что эффективность базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая сульфасалзин (СУЛЬФ) и метотрексат (МТ), при поражении позвоночника не доказана. СУЛЬФ может применяться для лечения больных с периферическим артритом. Больным с персистирующей высокой активностью АС необходимо назначение ингибиторов ФНО $\alpha$  [2].

**Целью** данного исследования является оценка изменения активности заболевания и функционального статуса на фоне лечения различными препаратами (НПВП, синтетическими БПВП и ингибиторами ФНО $\alpha$ ) больных АС в болгарской популяции.

**Материал и методы**

В исследование включили 66 больных с достоверным АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (54 мужчины и 12 женщин) в возрасте 18–71 года ( $40,11 \pm 11,55$  года) и давностью заболевания 0,5–52 года ( $14 \pm 10$  лет). Двадцать пять (37,9%) больных получали НПВП, 14 (21,2%) – БПВП (СУЛЬФ или МТ) и 27 (40,9%) – ингибиторы ФНО $\alpha$  (адалимумаб или этанерцепт). Анализ проводился во время первого визита и через 12 мес после назначения терапии.

Активность заболевания определяли по BASDAI, ASDAS-СРБ, ASDAS-СОЭ [3, 4], оценке врача и пациента, а также биомаркерам воспаления – СОЭ и уровню С-реактивного белка (СРБ). Для определения функционального статуса использовали BASFI, DFI, HAQ-S, BASMI [5–8].

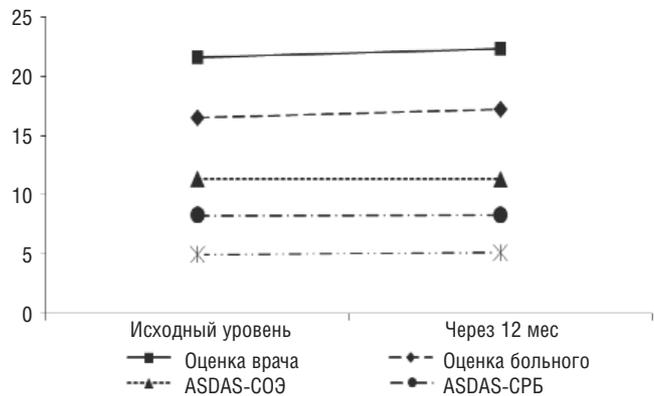
Ответ на проведенную терапию определяли по критериям улучшения [9, 10], а также по изменению ASDAS ( $\Delta \geq 1,1$  – клинически значимое улучшение,  $\Delta \geq 2,0$  – значительное улучшение) [11]. Для подтверждения ремиссии использовали критерии ASAS.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью SPSS для Windows, v. 16,0 (SPSS Inc., США). Применяли методы описательной статистики, Т-тест и критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

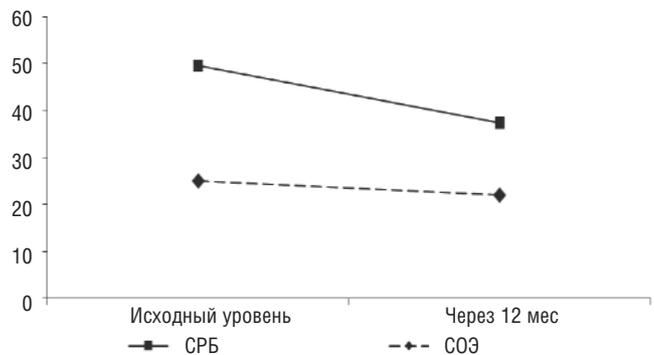
**Результаты исследования**

**Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.** После 12 мес лечения НПВП наблюдали статистически значимое снижение уровня СРБ в сыворотке в среднем на  $24,73 \pm 6,09$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Отмечалось слабо выраженное снижение ASDAS-СРБ, ASDAS-СОЭ и СОЭ. Однако эта динамика была статистически недостоверна. Динамика BASDAI, активности болезни по оценке врача и пациента была незначительна (рис. 1 и 2).

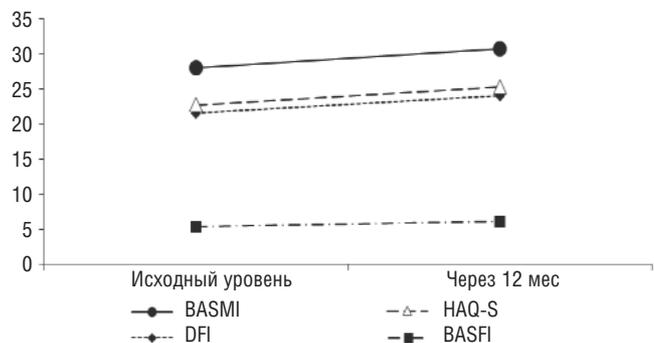
BASFI, HAQ-S и BASMI существенно не менялись (рис. 3).



**Рис. 1.** Изменение клинических показателей активности болезни после 12 мес лечения НПВП



**Рис. 2.** Изменение лабораторных показателей активности болезни после 12 мес лечения НПВП



**Рис. 3.** Изменения функциональных индексов после 12 мес лечения НПВП

На фоне лечения НПВП 20% ответ по ASAS был получен только у 1 (4%) больного, а ASAS 5/6 – у 2 (8%). 40% ответ по ASAS и частичная ремиссия по ASAS не были достигнуты ни в одном случае (рис. 4). ASDAS-COЭ  $\Delta \geq 1,1$  отмечено лишь у одного больного (4%). ASDAS-CPБ  $\Delta \geq 1,1$  не наблюдалось (рис. 5, 6).

**Лечение базисными противовоспалительными препаратами.** Четырнадцать (21,2%) больных получали БПВП. В этой группе показатели активности болезни и функциональной недостаточности существенно не менялись. У двух больных отмечалось 20% и у одного – 40% улучшение по критериям ASAS, у одного был получен ответ ASAS5/6 (рис. 7–9). Никто из больных этой группы не достиг частичной ремиссии по ASAS (см. рис. 4). В одном случае отмечалось  $\Delta \geq 1,1$  по ASDAS-COЭ и ASDAS-CPБ.

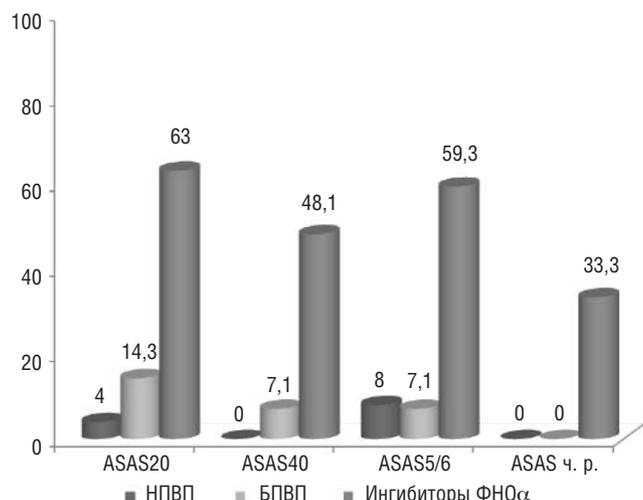


Рис. 4. Оценка эффективности лечения по критериям ASAS

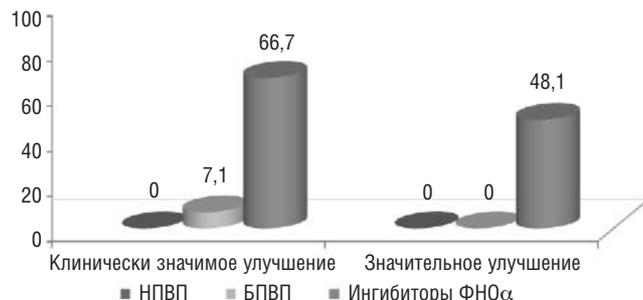


Рис. 5. Изменения ASDAS-CPБ на фоне лечения НПВП, БПВП и ингибиторами ФНОα

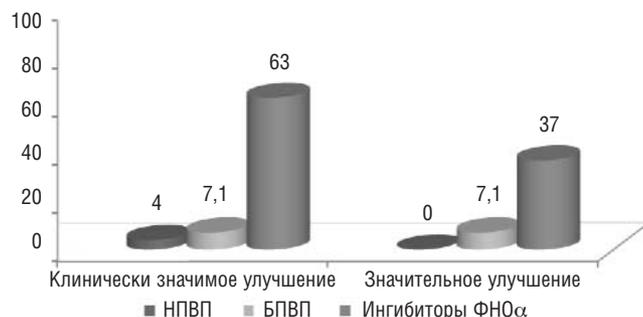


Рис. 6. Изменения ASDAS-COЭ на фоне лечения НПВП, БПВП и ингибиторами ФНОα

У одного больного этой группы отмечалось ASDAS-COЭ  $\Delta \geq 2,0$  (см. рис. 5, 6).

**Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α.**

В этой группе больных нами было выявлено значительное улучшение BASDAI в среднем на  $2,80 \pm 2,55$  ( $p < 0,001$ ), ASDAS-CPБ на  $1,89 \pm 1,25$  ( $p < 0,001$ ), ASDAS-COЭ на  $1,61 \pm 1,13$  ( $p < 0,001$ ), оценки активности болезни пациентом на  $2,59 \pm 2,80$  см ( $p < 0,001$ ), оценки активности болезни врачом на  $2,39 \pm 2,27$  см ( $p < 0,001$ ), СОЭ на  $28 \pm 25$  мм/ч ( $p < 0,001$ ) и CPБ на  $40,43 \pm 6,32$  мг/л ( $p < 0,001$ ; рис. 10, 11).

Наблюдалось также существенное улучшение функционального статуса по BASFI в среднем на  $1,46 \pm 1,97$  ( $p = 0,001$ ), по DFI на  $3,67 \pm 7,94$  ( $p < 0,05$ ) и по HAQ-S на  $0,21 \pm 0,45$  ( $p < 0,05$ ; рис. 12). Отмечалось некоторое улучшение

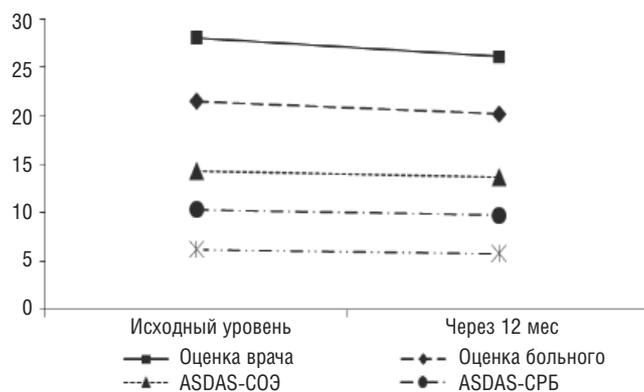


Рис. 7. Изменения клинических показателей активности болезни на фоне лечения БПВП

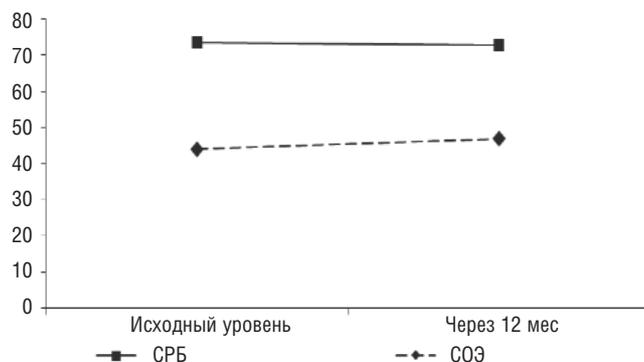


Рис. 8. Изменения лабораторных показателей активности болезни на фоне лечения БПВП



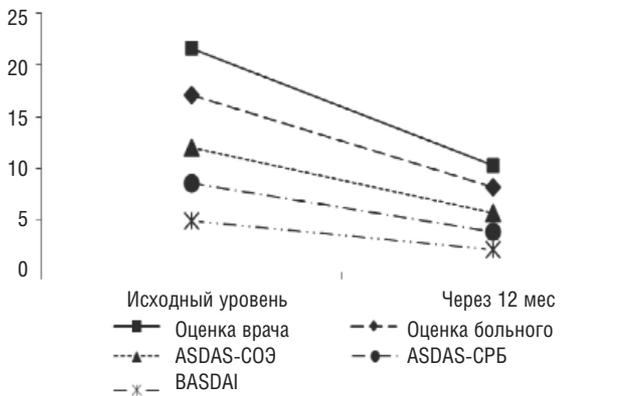
Рис. 9. Изменения функциональных индексов и подвижности позвоночника на фоне лечения БПВП

ние подвижности позвоночника по BASMI, однако эта динамика статистически недостоверна.

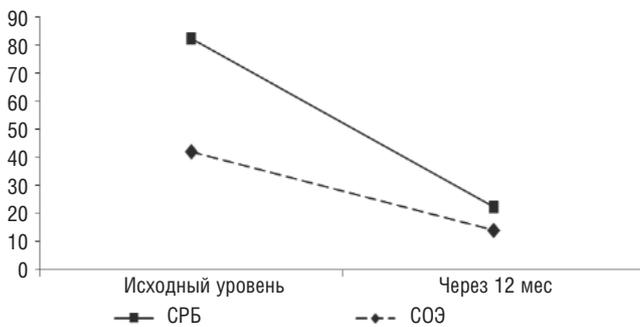
У 17 (63%) пациентов наблюдалось 20%, у 13 (48,1%) – 40% улучшение по ASAS, у 16 (59,3%) получен ответ по ASAS5/6, а критериям частичной ремиссии (ASAS ч. р.) отвечали 9 (33,3%) больных (см. рис. 4). На фоне проводимой терапии генно-инженерными биологическими препаратами ASDAS-СРБ  $\Delta \geq 1,1$  отмечалась у 18 (66,7%), ASDAS-СРБ  $\Delta \geq 2,0$  у 13 (48,1%), ASDAS-СОЭ  $\Delta \geq 1,1$  у 17 (63%) и ASDAS-ESR  $\Delta \geq 2,0$  у 10 (37%) больных (см. рис. 5, 6).

**Обсуждение**

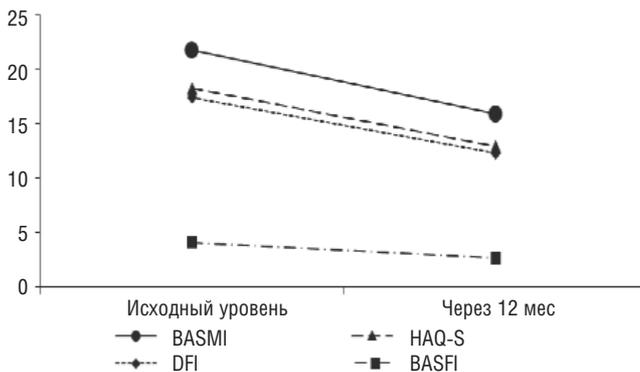
Чтобы определить эффективность различных классов фармакологических средств, принятых для лечения АС, мы провели проспективное исследование трех групп



**Рис. 10.** Изменения клинических показателей активности болезни на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$



**Рис. 11.** Изменения лабораторных показателей активности болезни на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$



**Рис. 12.** Изменения функциональных индексов и подвижности позвоночника на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$

больных. Оценивали изменения активности болезни и функционального статуса под влиянием НПВП, БПВП и ингибиторов ФНО $\alpha$ . Ответ на терапию оценивали по критериям ASAS и индексу ASDAS, который точно определяет «состояние активности болезни» в конкретной временной точке и позволяет более корректно интерпретировать полученные данные [12].

В нашем исследовании у больных, получавших НПВП, значительно снижались уровень СРБ, но клинические параметры активности болезни существенно не менялись. Не отмечалось также значительных изменений функционального статуса пациентов.

НПВП являются препаратами первой линии лечения АС. Они эффективно уменьшают боль и скованность как при кратковременном, так и при длительном использовании [13]. Краткосрочное применение НПВП у малой группы больных не влияло на воспаление в позвоночнике, которое оценивалось с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. В то же время длительная терапия может предупреждать формирование новых синдесмофитов [15]. Результаты, показывающие замедление прогрессирования болезни на фоне приема НПВП, вызывают говорить о них как о болезнь-модифицирующих средствах [15]. В связи с этим международная экспертная группа ASAS рекомендует в клинических исследованиях накапливать данные о схемах приема НПВП.

Нами прослежено небольшое число больных, получавших БПВП. Эти препараты также не обеспечивали существенного снижения активности болезни и улучшения функционального статуса

Существует общее мнение, что БПВП (СУЛЬФ, МТ и лефлуномид) не влияют на аксиальные симптомы болезни. СУЛЬФ умеренно эффективен при поражении периферических суставов у больных АС. Новые исследования данной области [16] подтверждают эту точку зрения. Большинство исследований доказывают определенную эффективность СУЛЬФ при поражении периферических суставов у больных АС [1].

Результаты применения МТ не дают достаточных оснований для его использования в лечении АС. Проведенное не так давно большое открытое исследование с подкожным применением больших доз МТ [17] также не подтвердило его эффективность при аксиальной форме болезни. Большинство ревматологов применяют МТ при первоначально периферической форме АС, но отсутствуют убедительные доказательства в пользу этой тактики [1]. Полученные нами результаты также говорят о неэффективности МТ при АС.

В нашем исследовании ингибиторы ФНО $\alpha$  обеспечивали значимое улучшение функционального статуса, клинических параметров активности болезни, а также снижение лабораторных показателей воспалительной активности. Мы отметили тенденцию к увеличению объема движений позвоночника. Эти данные согласуются с результатами проведенных ранее клинических испытаний.

Ряд плацебоконтролируемых исследований инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба и голимумаба показали хорошее воздействие препаратов на больных, резистентных к НПВП. Уже в конце 2-й недели лечения уменьшаются боль, скованность и утомляемость, а функциональная активность улучшается. Через 12 нед улучшается и подвижность позвоночника [18, 19]. Максимальный эффект отмечается через 12 нед и сохраняется на протяжении нескольких лет. Наблюдаются также улучшение качества жизни, уменьшение де-

прессии, повышение работоспособности и производительности труда, снижение уровней острофазовых маркеров, улучшение морфологических изменений синовиальной оболочки и признаков воспаления по данным МРТ. Ингибиторы ФНО $\alpha$  эффективно подавляют воспалительные изменения позвоночника и периферических суставов. Они обеспечивают благоприятные результаты у 60% больных. Все категории больных отвечают на лечение, хотя более молодые пациенты, с меньшей давностью болезни, менее нарушенной функцией, повышенным уровнем СРБ и менее выраженными признаками воспаления (по данным МРТ) показывают лучшие результаты. Следует отметить, что даже пациенты с полным анкилозом позвоночника сообщают о значительном симптоматическом улучшении [20]. В настоящий момент результаты клинических испытаний ингибиторов ФНО $\alpha$  не позволяют говорить, что они способны сдерживать прогрессирование структурных изменений при АС. Необходимо проводить дополнительные исследования, в частности на больных с ранним АС, чтобы определить, является ли это прогрессирование результатом большой давности болезни на момент включения пациентов в исследование и/или существуют ФНО-независимые пути формирования костной ткани [20].

Наши результаты показывают, что более чем у половины пациентов, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , мо-

жет быть получен 20% ответ по ASAS и ответ по ASAS5/6, у 48% отмечалось 40% улучшение по ASAS и у 1/3 больных была зарегистрирована частичная ремиссия. Клинически значимое улучшение по ASDAS наблюдалось у 60% больных, значительное улучшение отмечено у 48% из них.

Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  при АС. Эти препараты обеспечивают значительное снижение активности заболевания и существенное улучшение функционального статуса. При этом ингибиторы ФНО $\alpha$  значительно превосходили по эффективности НПВП и БПВП.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027.
- Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905–8. DOI: 10.1136/ard.2011.151563.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheum*. 1994;21(12):2286–91.
- Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18–24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281–5.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):302–7.
- Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1990;17(7):946–50.
- Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS metrology index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694–8.
- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876–86. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8%3C1876::AID-ART326%3E3.0.CO;2-F.
- Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1438–44. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.016717. Epub 2004 Mar 25.
- Machado P, Landewe R, Lie E, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47–53. DOI: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
- Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):863–7. DOI: 10.1136/ard.2008.091793. Epub 2008 Jul 15.
- Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1205–15. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20985.
- Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1466–9. DOI: 10.1136/ard.2008.092213. Epub 2008 Oct 24.
- Wanders AJ, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21054.
- Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomizes, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1543–51. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.30223.
- Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419–21. Epub 2006 Aug 10. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.054098.
- Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(30):346–52. Epub 2007 Oct 29.
- Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, 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(7):2136–46. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21913.
- Van der Heijde D, Maksymowych W. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):949–54. DOI: 10.1136/ard.2009.119529. Epub 2010 May 5.