

# Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica

X. Juanola Roura<sup>(1)</sup>, P. Zarco Montejo<sup>(2)</sup>, J. Sanz Sanz<sup>(3)</sup>, S. Muñoz Fernández<sup>(4)</sup>, J. Mulero Mendoza<sup>(3)</sup>, L. Francisco Linares Ferrando<sup>(5)</sup>, J. Gratacós Masmitja<sup>(6)</sup>, R. García de Vicuña<sup>(7)</sup>, C. Fernandez Carballido<sup>(8)</sup>, E. Collantes Estevez<sup>(9)</sup>, E. Batlle Gualda<sup>(10)</sup>, R. Ariza Ariza<sup>(11)</sup>, E. Loza Santamaría<sup>(12)</sup>.

<sup>(1)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

<sup>(2)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid.

<sup>(3)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid.

<sup>(4)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

<sup>(5)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

<sup>(6)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona.

<sup>(7)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

<sup>(8)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital General de Elda, Elda, Alicante.

<sup>(9)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

<sup>(10)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

<sup>(11)</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

<sup>(12)</sup>Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid.

- *Reumatol Clin.* 2011;07:113-23. Reproducción autorizada por Elsevier-Doyma S.L.

## INTRODUCCIÓN

El presente documento forma parte de la segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapia biológica (TB) en las espondiloartritis (EspA). Las recomendaciones que se proponen pretenden servir de referencia para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas a los reumatólogos y a todos aquellos profesionales que, desde diversos niveles asistenciales o gestores, estén implicados en el tratamiento de las EspA.

Tanto el elevado coste de estos fármacos como la limitada información sobre seguridad a largo plazo obligan a una utilización racional de estos medicamentos. Por ello, es necesario integrar su uso dentro de una estrategia terapéutica global de la enfermedad. Aunque las recomendaciones se basan especialmente en la evidencia disponible de la espondilitis anquilosante (EA), paradigma de las EspA, para la que está aprobado en España el uso de TB, las mismas recomendaciones pueden servir al resto de las EspA, teniendo en cuenta las características propias de cada paciente.

A diferencia con los documentos anteriores, en este no se ha incluido la artritis psoriásica (APs), cuyo consenso se publica en documento aparte. El panel

ha considerado que la evidencia y las tendencias actuales en la literatura apoyan esta diferenciación. Debemos añadir también que toda la evidencia y las recomendaciones sobre la monitorización de la TB se expondrán en un próximo documento de consenso.

Las EspA engloban a un grupo heterogéneo de enfermedades con criterios diagnósticos definidos, como la EA<sup>(1)</sup>, las artritis reactivas<sup>(2)</sup>, la APs<sup>(3)</sup>, la espondiloartritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que incluye a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, y un subgrupo de la artritis crónica juvenil. Pero también engloban a pacientes con rasgos clínicos de EspA (según los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis [ESSG]<sup>(4)</sup> o los de Amor<sup>(5)</sup>) pero que no reúnen criterios de una EspA definida. Tradicionalmente, se han clasificado y denominado como EspA indiferenciada (ESI).

El problema con los pacientes con ESI reside en que clínicamente pueden tener un impacto tan importante como las EspA definidas<sup>(6)</sup> y el hecho de estar "indiferenciados" puede tener repercusión a nivel terapéutico. Un claro ejemplo es el de muchos pacientes con lumbalgia inflamatoria crónica sin evidencia de sacroileítis radiográfica, en los que pueden pasar años hasta que se detecta<sup>(7)</sup>.

Tabla 1: **Criterios de clasificación de las EspA axiales del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)<sup>(a)</sup>**

**Criterios de clasificación de EspA axial en pacientes con dolor lumbar >3 meses de evolución y edad de inicio <45 años**

*Criterios clínicos*

- Lumbalgia inflamatoria<sup>b</sup>
- Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)
- Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)
- Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)
- Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 h de la administración de dosis máximas de un AINE)
- Historia familiar (presencia en familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, Are, EII)
- Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo)
- Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
- EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)
- HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)
- Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar y tras exclusión de otras causas de elevación de PCR)

*Sacroileítis en imagen*

- Sacroileítis (radiológica, RM): sacroileítis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroileítis)

*Predisposición genética*

- HLA-B27 positivo

<sup>a</sup> Interpretación: se clasifican como EspA axial si se cumple el criterio de sacroileítis en imagen, y al menos uno de los clínicos, o el criterio de HLA-B27 positivo si se asocia al menos a 2 criterios clínicos.

<sup>b</sup> Lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (>3 meses) si se cumplen al menos 4 de: 1) edad de inicio <40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con el reposo; 5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse). Are: artritis reactiva; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EspA: espondiloartritis; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética nuclear; VSG: velocidad de sedimentación globular.

En base a lo anteriormente expuesto, el grupo ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis International Society) ha desarrollado y validado unos criterios que permiten clasificar a los pacientes desde estadios precoces (como aquellos con lumbalgia crónica que debuta antes de los 45 años<sup>(8)</sup> sin sacroileítis radiográfica), que pueden utilizarse en estudios clínicos y en la práctica diaria. Así ha generado dos grupos de criterios, unos para la EspA axial<sup>(9)</sup> y otros para la EspA periférica<sup>(10)</sup> (Tabla 1, Tabla 2).

Así se ha propuesto considerar a todos los pacientes con EspA con afectación predominantemente axial (pueden o no tener afectación periférica pero sería clínicamente menos relevante) como EspA axial, independientemente de si tienen sacroileítis radiográfica definitiva o no, y referirse a los pacientes sin

sacroileítis radiográfica como EsA axial no radiográfica<sup>(11)</sup> y, por otro lado, considerar como EspA periférica cuando la afectación periférica es la única o la dominante clínicamente.

Además, en estos criterios destaca la inclusión del concepto de sacroileítis activa (aguda), de acuerdo con las imágenes obtenidas en la resonancia magnética (RM), como uno de los parámetros de imagen. Para la definición en RM de sacroileítis activa la presencia de edema de médula ósea y osteítis se consideran esenciales.

A lo largo del presente documento se utilizará el término EspA que engloba a todas las EspA definidas (excepto la APs) y lo que tradicionalmente se definiría como ESI.

Por otro lado, la EA, paradigma de las EspA, es una enfermedad reumática inflamatoria crónica caracteri-

Tabla 2: **Criterios de clasificación de las espondiloartritis (EspA) periféricas del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)**

**Criterios de clasificación de EspA predominantemente periférica en pacientes con edad de inicio de los síntomas <45 años**

*Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y:*

≥ 1 de los siguientes:

- Infección previa
- Sacroileítis (Rx o RM)
- Uveítis
- Psoriasis
- EII
- HLA-B27

*O alternativamente, artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y:*

≥ 2 de los siguientes:

- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis
- Dolor lumbar inflamatorio
- Historia familiar de EspA

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; RM: resonancia magnética nuclear; Rx: radiografía simple.

zada por síntomas predominantemente axiales (raquialgia/lumbalgia inflamatoria) como resultado de la sacroileítis, espondilitis o espondilodiscitis<sup>(12)</sup> y la formación de sindesmofitos que conducen a la anquilosis. Frecuentemente, presenta también artritis periférica, generalmente de miembros inferiores, entesitis y manifestaciones extraarticulares, como la uveítis anterior aguda, la psoriasis o la EII. La sacroileítis radiográfica (radiografía simple) define su diagnóstico de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados<sup>(1)</sup>.

Las EspA en conjunto tienen un impacto sociosanitario importante. Su prevalencia no es baja, en torno al 1,9% de la población general, con diferencias según la raza, prevalencia del HLA B27 y el ámbito geográfico estudiados<sup>(13,14)</sup>. La incidencia anual estimada en España, calculada en el estudio ESPIDEP, es de 62,5 casos por 100.000 habitantes<sup>(15)</sup>. Según el Estudio Nacional de Validación de Espondiloartropatías, representan el 13% de los pacientes en los servicios de reumatología españoles<sup>(16)</sup>.

Un número considerable de pacientes con EspA desarrollan una enfermedad discapacitante, con deterioro de su capacidad funcional y calidad de vida<sup>(6)</sup>, incluso desde el inicio de la enfermedad<sup>(17)</sup>, dando lugar a la pérdida de la capacidad productiva<sup>(6,17-19)</sup>. Así, la EA produce una pérdida de trabajo anual medio de 62 días por paciente<sup>(16)</sup> y lleva al 20%

de los pacientes a cambiar de profesión y a otro 20%<sup>(18)</sup> a la invalidez permanente.

Aunque la base del tratamiento de las EspA sigue siendo la misma: educación, terapia física y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las evidencias de la eficacia de los antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) se han incrementado notablemente<sup>(20)</sup>.

La evidencia existente no apoya el uso de algunos fármacos modificadores de enfermedad (FAME), como el metotrexato (MTX) o la leflunomida (LEF) en las formas axiales, pero no es descartable en las formas periféricas<sup>(21)</sup>.

La sulfasalazina (SSZ) ha mostrado, en estudios controlados, que es efectiva, aunque de forma modesta, sobre las manifestaciones articulares<sup>(22)</sup>.

No se ha demostrado, sin embargo, que estos tratamientos, salvo el uso continuado de AINE, sean beneficiosos en la progresión del daño estructural<sup>(23)</sup>.

El objetivo de las presentes recomendaciones es poner en manos de los especialistas en reumatología, y de todos aquellos especialistas o técnicos que tienen a su cuidado pacientes con APs, un instrumento que pueda servir de orientación para el manejo terapéutico con TB de estos pacientes. Señalar que las referentes a la monitorización de la TB se mostrarán en otro documento consenso.

Tabla 3: **Actuaciones y monitorización de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide**

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos <sup>a</sup>
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis: 40 mg</li> <li>Vía: subcutánea</li> <li>Frecuencia: cada 2 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EA activa grave y respuesta insuficiente a la terapia convencional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia al principio activo o excipientes</li> <li>TBC activa, infecciones graves</li> <li>IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento)</li> <li>Frecuentes: cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea</li> <li>Poco frecuentes: LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia</li> <li>Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno</li> </ul>
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis: 25mg ó 50 mg</li> <li>Vía: subcutánea</li> <li>Frecuencia: 25mg 2 veces por semana (intervalo de 72-96 horas); 50mg una vez a la semana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EA activa grave y respuesta insuficiente a la terapia convencional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia al principio activo o excipientes</li> <li>Sepsis o riesgo de sepsis</li> <li>Infecciones activas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea</li> <li>Frecuentes: alergia, autoanticuerpos</li> <li>Poco frecuentes: infecciones graves, trombopenia, psoriasis</li> <li>Raros: pancitopenia, TBC, LES</li> </ul>
Golimumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis: 50 mg</li> <li>Vía: subcutánea</li> <li>Frecuencia: 1 vez al mes, el mismo día de cada mes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EA activa, grave y respuesta insuficiente a terapia convencional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia al principio activo o excipientes</li> <li>TBC activa u otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas</li> <li>IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior</li> <li>Frecuentes: celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea</li> <li>Poco frecuentes: TBC, sepsis, neoplasias, ↑ glucosa, lípidos, ICC, trombosis, arritmia, trastornos oculares</li> <li>Raros: reactivación hepatitis B, linfoma, pancitopenia</li> </ul>

## MÉTODOS

Para realizar este consenso, se utilizó una modificación de la metodología de RAND/UCLA<sup>(24)</sup>. Este documento se basa en las revisiones y recomendaciones de la Espoguía<sup>(25)</sup>, junto con una revisión crítica del consenso previo<sup>(26)</sup>. Se formó un panel de 19 reumatólogos que pertenecieran al grupo GRESSER o que hubieran participado en la confección de la Espoguía<sup>(25)</sup> o del consenso de EspA previo<sup>(26)</sup>. A éstos se les envió un dossier con los consensos previos y la Espoguía. Toda la elaboración del documento se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes.

Primero se asignó a cada panelista uno o varios apartados del consenso para su redacción. Una vez completado, se distribuyó a todo el panel para rea-

lizar comentarios. Tras ello miembros de la unidad de investigación (UI) de la SER, unificaron, categorizaron, clasificaron y resumieron todos los comentarios para su valoración previa a la reunión del panel.

Se realizó una reunión de grupo nominal moderada por miembros de la UI de la SER. En esta reunión, se discutieron propuestas de modificaciones al documento en relación al formato y contenido, incluidas las recomendaciones.

Posteriormente, mediante una encuesta Delphi (vía *online* de forma anónima) se votaron las recomendaciones del consenso. Los resultados agregados se mostraron a todos los panelistas (Delphi modificado). Las recomendaciones con grado de acuerdo inferior al 70% fueron reeditadas y votadas en una segunda ronda. Se entiende que existe acuerdo si el pane-

Tabla 3: **Actuaciones y monitorización de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide (continuación)**

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos <sup>a</sup>
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis (según peso corporal): 5 mg/kg</li> <li>Vía: perfusión iv durante 2 h</li> <li>Frecuencia: tras primera dosis, otra a las 2 y 6 semanas. Después 1 cada 6-8 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EA activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional- Deberá administrarse en combinación con MTX o monoterapia si contraindicación o intolerancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas</li> <li>TBC activa, infecciones graves</li> <li>IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy frecuentes: reacción infusional</li> <li>Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea</li> <li>Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia</li> <li>Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma</li> </ul>

EA: espondilitis anquilosante; EspA: espondiloartritis; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; iv: intravenoso; MTX: metotrexato; LES: lupus eritematoso sistémico; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral. Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

<sup>a</sup> Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

lista vota en una escala de 1 (totalmente en desacuerdo) a 10 (totalmente de acuerdo), 7 o más de 7.

El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron de acuerdo con el modelo del Center for Evidence Based Medicine de Oxford<sup>(27)</sup> por miembros de la unidad de investigación de la SER.

Con toda esta información, se redactó el documento definitivo.

### CONSIDERACIONES PREVIAS

#### Terapia biológica disponible

Actualmente, los anti-TNF- $\alpha$  siguen siendo la única opción aceptada como TB en la EA y APs, más concretamente, etanercept (ETN), infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y golimumab (Tabla 3). Se pueden utilizar en monoterapia, sin necesidad de combinarlos con MTX o SSZ.

Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  aprobados son eficaces clínicamente en pacientes con EspA y afectación axial y/o articular refractarios a AINE y FAME<sup>(28-33)</sup>. La respuesta clínica es rápida y man-

tenida en el tiempo, con mayor supervivencia del fármaco que en AR<sup>(34,35)</sup>, siendo eficaces en cualquier estadio de la enfermedad, aunque la respuesta es superior a mayor actividad clínica y menor evolución de ésta<sup>(36-40)</sup>. Reducen los signos de inflamación vertebral y sacroilíaca (objetivados con RM), aunque no se ha demostrado que modifiquen el daño estructural<sup>(41-43)</sup>. Además, son útiles para las manifestaciones extraarticulares como la uveítis<sup>(44)</sup>, amiloidosis<sup>(45,46)</sup>, EII<sup>(47,48)</sup>, osteoporosis<sup>(49)</sup>, y posiblemente en disminuir el riesgo cardiovascular<sup>(50)</sup>. Su suspensión muchas veces se asocia a rebrote de la enfermedad, aunque se han mostrado eficaces y seguros tras su reinstauración<sup>(38,51-53)</sup>.

Aunque no hay estudios comparativos directos entre los distintos anti-TNF- $\alpha$ , la tasa de respuesta es similar entre ellos, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente. Sin embargo, hay evidencia de efectos diferenciados en relación con algunas manifestaciones extraarticulares de las EspA como la uveítis, en las que los anticuerpos monoclo-

nales parecen ser más eficaces en la prevención de recidivas<sup>(54)</sup>.

Finalmente, dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro<sup>(55)</sup>.

Los miembros del panel consideran que los anti-TNF- $\alpha$  deben estar disponibles para la práctica terapéutica, sin ningún tipo de prioridad o jerarquía ajena a la de la propia evidencia científica (NE 5; GR D; GA 93,7%).

### Características de la terapia biológica disponible

#### ETN

ETN es una proteína de fusión con el receptor soluble p75 del TNF unido a la Fc de una IgG (Tabla 3). La dosis recomendada es de 50mg a la semana (vía subcutánea), aunque en pacientes con EA la dosis única semanal es igual de eficaz que la de 25mg 2 veces por semana<sup>(56)</sup>.

En pacientes con EspA activa y refractaria a AINE y/o FAME, ETN es significativamente más eficaz en comparación con el placebo en variables como: el dolor en columna vertebral, la función, la rigidez matutina, la movilidad de columna vertebral, la entesitis, la artritis, los índices compuestos como el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), ASAS20/50/70, los parámetros de laboratorio (VSG, PCR) o la calidad de vida<sup>(28,31,57-61)</sup>.

En la RM de pacientes con EspA tratados con ETN se ha constatado mejoría en la inflamación en la columna vertebral<sup>(62,63)</sup>.

También ETN ha mostrado su baja inmunogenicidad<sup>(64)</sup>, la mejora sobre los biomarcadores de degradación del cartilago articular y del remodelado óseo<sup>(65,66)</sup>, la discapacidad laboral<sup>(67)</sup> y la disfunción microvascular descrita en estos pacientes<sup>(68)</sup>.

Un estudio ha mostrado que puede disminuir los episodios de uveítis anterior asociada a EA, de manera similar a la SSZ, en relación al grupo control<sup>(69)</sup>.

Finalmente, varios estudios observacionales confirman que se mantiene su eficacia, durante más de 5 años<sup>(70-72)</sup>.

#### IFX

IFX es un anticuerpo monoclonal de origen quimérico contra el TNF (Tabla 3). La dosis recomendada es de 5mg/kg cada 6-8 semanas por vía intravenosa. Algunos estudios han mostrado que con dosis menores, manteniendo los mismos intervalos se consigue una eficacia similar<sup>(28,73,74)</sup>.

La mayoría de estudios se han realizado en la EA, donde IFX, en pacientes con enfermedad activa y refractaria a AINE y/o FAME y en comparación con el placebo ha demostrado ser más eficaz tanto para las formas axiales como periféricas, mejorando los parámetros clínicos como la artritis, la entesitis el dolor vertebral, la función, los índices compuestos, como el BASDAI, el BASFI, el ASAS20<sup>(57,75-77)</sup>, la calidad de vida y los parámetros de laboratorio<sup>(78,79)</sup>.

En la RM se ha constatado mejoría de la inflamación en la columna vertebral y sacroilíacas<sup>(80,81,82)</sup>. También se ha descrito mejora de la discapacidad laboral<sup>(83)</sup>, la densidad mineral ósea<sup>(84)</sup> y, posiblemente, en la comorbilidad cardiovascular<sup>(85)</sup>. Es también eficaz para disminuir el número de brotes de uveítis<sup>(44,86-90)</sup> y en la enfermedad de Crohn<sup>(47,91)</sup>.

Los estudios observacionales confirman la eficacia del IFX en los mismos parámetros que los observados en los ensayos clínicos, efecto que se mantiene hasta con 5 años de tratamiento<sup>(92,93)</sup>.

#### ADA

ADA es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humanizado con alta afinidad por el TNF humano (Tabla 3). La dosis recomendada es de 40mg una vez cada 2 semanas por vía subcutánea.

Se ha constatado que, en pacientes con EspA activa y refractaria a AINE y/o FAME, y en comparación con el placebo, ADA es estadísticamente superior al placebo a la hora de mejorar el dolor vertebral global y nocturno, la función, la fatiga, la rigidez matutina, la movilidad vertebral, la entesitis, la artritis, los índices compuestos, como el BASDAI, el BASFI, el ASAS20/40/70, la remisión parcial, los parámetros de laboratorio, la calidad de vida, y la discapacidad laboral<sup>(32,33,36,37,39,94-99)</sup>.

En la RM mejora la inflamación vertebral<sup>100</sup>, y algunos biomarcadores que reflejan daño estructural<sup>(101)</sup>. ADA se ha mostrado eficaz para reducir el número de brotes de uveítis anterior en distintos tipos de EspA<sup>(87,102)</sup>. En la enfermedad de Crohn, ADA se ha mostrado eficaz para inducir y mantener la remisión en estos pacientes<sup>(47,91)</sup>.

Distintos estudios observacionales confirman la eficacia del ADA hasta con 3 años de tratamiento<sup>(103)</sup>.

#### Golimumab

Golimumab es un nuevo anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  de origen humano (Tabla 3), comercializado para su administración por vía subcutánea, a dosis de 50mg/4 semanas. La dosis puede aumentarse a 100mg/mes en pacientes que pesen más de 100kg que no hayan alcanzado una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis.

En pacientes con EA activa refractaria a AINE y/o FAME, se ha visto que a los 3 meses, el uso de golimumab produce una mejoría estadísticamente mayor que el placebo en el ASAS20 (el 59,4, el 60 y el 21,8%, respectivamente), y a los 6 meses el ASAS40 (el 43,5, el 54,3, y el 15,4%)<sup>(104,105)</sup>. Los pacientes tratados con golimumab también mejoraron de forma significativa en la VGP, dolor lumbar, rigidez matutina, PCR, puntuaciones del SF-36, BASDAI, BASFI y el Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire<sup>(106)</sup>, pero no en el BASMI. Otros desenlaces, como la entesitis<sup>(107)</sup>, la anemia<sup>(108)</sup> y la productividad laboral<sup>(105)</sup>, también han mostrado mejoría con el uso de golimumab.

Golimumab puede usarse en aquellos pacientes con indicación de terapia biológica (NE 5; GR D; GA 100%).

### RESULTADOS

#### Objetivo terapéutico

El objetivo del tratamiento de las EspA es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural (NE 5; GR D; GA 93,7%).

Para mejorar el pronóstico de los pacientes, es imprescindible realizar un diagnóstico y un tratamiento lo más pronto posible (NE 5; GR D; GA 100%).

La mínima actividad clínica posible idealmente correspondería a:

- BASDAI  $\leq 2$ .
- Valoración general de la enfermedad por el paciente  $\leq 2$ .
- Valoración global del médico  $\leq 2$ .

Esto indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. Dada la dificultad en conseguir este objetivo, se consideran aceptables un BASDAI, valoración general de la enfermedad por el paciente y el médico y el dolor axial nocturno  $< 4$ .

#### Indicaciones de terapia biológica en pacientes con espondiloartritis

La terapia biológica estaría indicada en pacientes con EspA activos y refractarios a terapia convencional (NE 5; GR D; GA 100%).

El tratamiento con TB en las EspA estará indicado si a pesar de un tratamiento convencional correcto la enfermedad permanece activa según los criterios señalados previamente. Una afección radiológica extensa o la limitación absoluta de movilidad pero

con criterios de actividad no excluyen la utilización de TB<sup>(36)</sup>. En cualquier caso, a la hora de establecer la indicación definitiva, se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo o de otro médico experto en EspA y en TB.

Recientemente, diversos estudios<sup>(39,81)</sup> han demostrado una mayor eficacia de la TB cuando se administra de forma precoz. En este sentido, y aunque por ficha técnica sólo exista indicación para la EA, el grupo de expertos considera necesario valorar su indicación también en pacientes que cumplan criterios de clasificación de EspA del grupo ASAS tanto de las formas axiales<sup>(9,109)</sup> como periféricas<sup>(9,10,109)</sup> y que se muestren activos y refractarios a terapia convencional según se ha definido en apartados anteriores.

Antes de la utilización de terapia biológica en pacientes con EspA, es necesario instaurar un tratamiento correcto con AINE y/o sulfasalazina e infiltraciones en formas periféricas (NE 5; GR D; GA 87,5%).

En las EspA con afección exclusivamente axial se considera que un paciente es refractario a terapia convencional cuando ha utilizado al menos 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período de 4 semanas cada AINE, a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE. Los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (coxib) son una alternativa terapéutica a los AINE convencionales y en algunos estudios se han mostrado altamente eficaces<sup>(110,111)</sup>.

Cuando la afección sea periférica, además del tratamiento con AINE, debe haberse utilizado en el caso de EA definida SSZ a dosis de 2-3g/día durante al menos 3 meses. A pesar de la escasa evidencia científica disponible que no permite considerar necesario el uso de otros FAME (MTX, LEF, ciclosporina A) previo uso de TB en otras formas de EspA periféricas, debería valorarse en cada caso la posible utilidad individual de estos tratamientos.

En caso de entesitis, dactilitis, monoartritis u oligoartritis, se debe haber probado además infiltraciones locales con glucocorticoides. Aunque no necesariamente, se recomienda, cuando sea posible, la sinovectomía isotópica en el caso de la monoartritis.

En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la TB se debe comprobar si habían recibido un tratamiento correcto de acuerdo con las dosis y pautas recomendadas anteriormente y proceder según la situación en cada caso:

- Si ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF- $\alpha$ , según lo señalado previamente.

- Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar terapia con antagonistas del TNF- $\alpha$ , se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes en que la EspA cumpla criterios de respuesta con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar la terapia con antagonistas del TNF- $\alpha$ .

Está fuera del objetivo de este documento dar recomendaciones sobre el tratamiento oftalmológico de las uveítis asociadas a las EspA, pero hay que mencionar que, dada la eficacia mostrada en esta situación por esta terapia<sup>(44,87)</sup>, debería ser un tratamiento a considerar de conformidad con el oftalmólogo, para pacientes con uveítis refractaria a terapia convencional y/o casos de uveítis muy recurrentes ( $\geq 3$  años). Debemos recordar en este sentido que la evidencia disponible señala que los anticuerpos monoclonales contra el TNF- $\alpha$  serían más eficaces en la prevención de recurrencias de las uveítis asociadas a las EspA que el receptor soluble a las dosis habitualmente recomendadas<sup>(44,87)</sup>.

### **Evaluación: herramientas, criterios y definición de enfermedad activa**

Se debería realizar una evaluación sistemática inicial que permita cuantificar la actividad de la enfermedad en todos los pacientes con EspA (NE 5; GR D; GA 100%).

Esta evaluación debería incluir un conjunto mínimo de parámetros como son:

1. Cuestionarios autocumplimentados por el enfermo que incluyan escalas visuales analógicas (EVA) o numéricas (EVN) del estado general de la enfermedad por el paciente, del dolor axial nocturno y el BASDAI como índice compuesto de actividad.
2. Función física.
3. Reactantes de fase aguda (VSG y PCR).
4. Valoración del reumatólogo (EVN o EVA) en base a experiencia clínica y técnicas de imagen (RM y ecografía).

Recientemente, se ha establecido, además, un índice compuesto, el ASDAS (ASAS-endorsed Disease Activity Score) que integra parámetros subjetivos de valoración de actividad del enfermo incluidos en el BASDAI y reactantes de fase aguda. Este índice se podrá empezar a utilizar en la práctica clínica habitual próximamente una vez se disponga de los valores de corte validados y aceptados que establezcan el grado de actividad de la enfermedad<sup>(112-114)</sup>.

### **Herramientas de evaluación**

Independientemente de la evaluación continuada que hay que realizar en las EspA y que está perfectamente detallada en la Espoguía<sup>(5)</sup>, a continuación se revisan las herramientas para evaluar la actividad de la enfermedad.

### **Actividad de la enfermedad**

En todos los pacientes con EspA se debe evaluar un conjunto mínimo de parámetros que permita cuantificar la actividad de la enfermedad (NE 5; GR D; GA 100%) que incluyen:

- Cuestionario BASDAI<sup>(115)</sup> en EVN (0-10) o EVA (0-10)<sup>(115)</sup> (cuestionario disponibles en la página web de la SER: <http://www.ser.es/catalina/?cat=13>)
- Valoración global de la enfermedad efectuada por el paciente en EVN o EVA (0-10 en la última semana).
- Dolor axial nocturno debido a la EspA en EVN o EVA (0-10 en la última semana).
- PCR y VSG.
- Recuento articular y número de entesis sintomáticas, cuando exista enfermedad periférica.
- Valoración global de la enfermedad por el médico (EVN o EVA 0-10).

Los parámetros descritos permiten el cálculo del ASDAS<sup>(113)</sup>, que además ha demostrado ser de gran utilidad en la evaluación de la respuesta terapéutica a la TB<sup>(116,117)</sup>.

Los recuentos articulares se harán sobre 44 articulaciones<sup>(118)</sup>.

### **Función y calidad de vida**

El panel recomienda utilizar el cuestionario BASFI como medida de capacidad funcional (NE 5; GR D; GA 100%).

El BASFI<sup>(119)</sup> (<http://www.ser.es/catalina/?cat=13>) es necesario para el cálculo de los criterios ASAS de respuesta: ASAS20, ASAS40, y remisión parcial<sup>(118,120,121)</sup>.

En situaciones especiales con predominio de la artritis periférica, puede ser más adecuada la utilización del cuestionario de discapacidad HAQ.

La utilización de cuestionarios de calidad de vida de tipo específico, como el ASQoL, o genéricos, como el SF-36 o SF-12, u otras herramientas como la pregunta PASS, queda a criterio clínico.

### **Técnicas de imagen**

En los casos que así lo requieran, una RM puede servir de ayuda en la valoración de la actividad de la enfermedad para la toma de decisiones terapéuticas (NE 5; GR D; GA 100%).

La RM puede servir de ayuda en la valoración de



la actividad para la toma de decisiones terapéuticas<sup>(122-124)</sup>. La mayoría de las veces con una RM de sacroilíacas será suficiente, si bien en un 15-24% de los pacientes la RM de columna vertebral muestra alteraciones no visibles en las sacroilíacas<sup>(125,126)</sup>. El panel recomienda consensuar con los radiólogos el protocolo diagnóstico que se debe seguir para maximizar la eficacia de la exploración<sup>(127)</sup>.

Por otro lado la ecografía, en manos expertas, permite detectar alteraciones en las entesis asintomáticas desde el punto de vista clínico y de la exploración<sup>(128,129)</sup>. Un estudio demostró la validez de un índice entesítico ecográfico (MASEI) para la evaluación de las entesis con fines diagnósticos<sup>(130)</sup> y de forma más reciente para el seguimiento<sup>(131)</sup>. En conjunto, estos datos apoyan el uso de la ecografía como herramienta de ayuda diagnóstica, con menor información sobre su utilidad como herramienta de evaluación de la actividad.

### Crterios y definición de enfermedad activa

La definición de actividad de enfermedad depende de si se trata de una forma axial o periférica. Aunque no existan unos criterios validados y universalmente utilizados, podemos considerar actividad de la enfermedad en las formas axiales si se cumplen, durante un período de al menos 3 meses, los siguientes requisitos (NE 5; GR D; GA 100%):

1. BASDAI  $\geq 4$  y valoración global del médico  $\geq 4$ , junto con al menos uno de los siguientes:

- Valoración general de la enfermedad por el paciente  $\geq 4$ .
- Dolor vertebral nocturno  $\geq 4$ .
- Elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR).

El ASDAS<sup>(113)</sup>, aunque su uso aún no es de rutina en la práctica clínica, puede ser útil con lo que conviene tenerlo en cuenta. Recientemente<sup>(132)</sup>, se han propuesto 4 estadios de actividad; enfermedad inactiva si ASDAS  $\leq 1,3$ ; actividad baja ASDAS 1,3-2,1; actividad alta ASDAS 2,1-3,5 y actividad muy alta si el ASDAS es  $>3,5$ .

En las formas periféricas ( $\leq 4$  localizaciones) tampoco existen unos criterios definidos para la actividad de la enfermedad. Por ello, podemos considerar actividad de la enfermedad en las formas periféricas si se cumplen, durante un período de al menos 3 meses, los siguientes requisitos (NE 5; GR D; GA 93,7%):

1. Artritis y/o la entesitis en una o más localizaciones y valoración global del médico  $\geq 4$ , junto con al menos uno de los siguientes:

- Valoración del estado de la enfermedad por el paciente  $\geq 4$ cm.

- Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR).

### Valoración de la respuesta terapéutica

Se considerará que un paciente con EspA de predominio axial responde a anti-TNF- $\alpha$  si tras 4 meses de tratamiento se consigue al menos una disminución del BASDAI y de la valoración global del médico del 50% (o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente, dolor axial nocturno (si ambos previos al tratamiento eran  $>4$ ) o disminución de VSG y/o PCR, si previamente estaban elevadas (NE 5; GR D; GA 100%).

Si hay respuesta, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones indicadas. Si a los 3-4 meses no hay respuesta o el paciente deja de responder en posteriores evaluaciones, se puede cambiar a otro anti-TNF- $\alpha$ . En el caso de IFX, se valorará la posibilidad de indicar las infusiones cada 6 semanas.

También se puede sugerir la valoración de la respuesta según el resultado del ASDAS. Se considera que se obtiene una mejoría clínicamente importante si el ASDAS mejora en  $\geq 1,1$ , y gran mejoría cuando el ASDAS mejora  $\geq 2,0$ <sup>(132)</sup>.

Se considerará que un paciente con EspA de predominio periférico el paciente responde a anti-TNF- $\alpha$  si tras 4 meses de tratamiento se consigue al menos una disminución del 50% en el recuento articular y valoración global del médico y uno de los siguientes: disminución de al menos del 50% de la valoración global del paciente, disminución de al menos del 50% de la VSG y/o PCR, si previamente estaban elevadas (NE 5; GR D; GA 93,7%).

En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio claro de respuesta a anti-TNF- $\alpha$ , por lo que el clínico deberá evaluar individualmente al paciente y tener en cuenta el tipo de articulación afectada y el impacto que ésta produce en el sujeto para tomar decisiones.

Al igual que en la valoración de los tratamientos no biológicos, independientemente de los criterios descritos para los cambios durante el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , determinadas situaciones, como la presencia de una única articulación inflamada (rodilla, cadera, muñeca, hombro, etc.) que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o profesional del paciente a pesar del tratamiento, pueden considerarse como de fracaso terapéutico. En situaciones similares estarían los pacientes con entesopatía persis-

tente o con manifestaciones extraarticulares no controladas, como la uveítis anterior aguda de repetición.

### **Cambios entre biológicos**

En pacientes con EspA que no han respondido a un primer anti-TNF- $\alpha$ , pueden cambiar a un segundo anti-TNF- $\alpha$  (NE 2a; GR B; GA 100%).

En el documento anteriormente publicado por la SER sobre el uso de antagonistas del TNF- $\alpha$  en las EspA(26) se llegó a un consenso en donde se especificaba que si a los 4 meses no había respuesta al tratamiento o el paciente dejaba de responder después de ese período, se podría cambiar a otro antagonista del TNF- $\alpha$ .

Estudios recientes confirman la eficacia del cambio de un biológico por otro en pacientes refractarios a un primer anti-TNF(55,133).

Si a pesar del cambio de biológicos no se alcanza la respuesta terapéutica definida anteriormente pero se observa una mejoría superior al 20% en el BASDAI y del 20% en la valoración de la enfermedad por el paciente y el médico, se considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

### **Cambios en la dosificación**

No hay evidencia de que con un aumento de dosis o reducción del espacio entre dosis, mejore la respuesta, por lo que el panel considera que no son prácticas recomendables en términos generales.

En determinados pacientes que presenten criterios de mínima actividad clínica de forma mantenida en el tiempo (mínimo 2 evaluaciones consecutivas), se podría plantear una disminución de dosis o alargar el intervalo entre las mismas(74,134,135) (NE 2a; GR B; GA 100%).

### **Retirada del fármaco**

En pacientes con EspA que mantengan una mínima actividad clínica tras la disminución del tratamiento biológico puede valorarse la suspensión del tratamiento pero aconsejando una reevaluación de la reintroducción del tratamiento en torno a las 12 semanas (NE 2a; GR B; GA 100%).

En una revisión sistemática(52,53,136), se encontraron 6 estudios, 2 de ellos ensayos clínicos, 1 estudio aleatorizado, y el resto estudios de seguimiento, que habían analizado el resultado de suspender el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con EA que habían respondido a éste. En ellos se vio que, tras la retirada

del fármaco, la mayoría de los pacientes tenían un brote de la enfermedad en un tiempo relativamente corto, pero también que la reintroducción del mismo fue segura y eficaz. En un reciente estudio en el que únicamente se retiraba la TB a los pacientes con remisión parcial, el 21% de los pacientes seguía inactivo a los 12 meses de la retirada del fármaco(137).

## *DISCUSIÓN*

---

El presente documento forma parte de la segunda actualización del Consenso de la SER sobre el uso de TB en las EspA. Se basa en las revisiones y recomendaciones de la Espoguía(25) junto con una revisión crítica del consenso previo(26), siguiendo una metodología científica mediante encuesta Delphi. En relación con los anteriores consensos, destaca la separación de la APs sobre la base de una decisión del panel que ha considerado que las características diferenciales, la evidencia científica y las tendencias actuales en la literatura apoyan esta diferenciación.

En este consenso se ha incluido el golimumab por vía subcutánea como nuevo fármaco biológico en las EspA por su alto nivel de evidencia que se ha añadido a los otros tres fármacos biológicos disponibles (ETN, IFX y ADA).

Uno de los aspectos más novedosos y por ello, posiblemente también, más controvertido es la inclusión de los pacientes con los nuevos criterios ASAS de EspA axial en la recomendación de TB(9). La indicación se ha basado en que los pacientes con formas precoces y sin afección radiológica presentan un grado de dolor nocturno, un índice de actividad, una capacidad funcional y una presencia de manifestaciones extraarticulares similar a las formas establecidas de EA y a que estos fármacos han mostrado una gran eficacia cuando se administran de forma precoz en aquellos casos que se muestren activos y refractarios a la terapia convencional(11).

Otra de las aportaciones incluida en el consenso es la valoración global de la enfermedad por el médico. En el anterior consenso ya se había destacado la relevancia de la opinión de un reumatólogo o de otro médico experto en EspA y en TB para la indicación de estos fármacos; sin embargo, en este se incluye la escala visual numérica que estará basada en la experiencia clínica y en las técnicas de imagen (RM y ecografía). Por todo ello, se ha recomendado la utilización de las técnicas de imagen en la valoración de la actividad de la enfermedad que ayude a la toma de decisiones terapéuticas(62,111,125,138).

A diferencia de los anteriores consensos, en éste no se ha incluido el apartado de evaluación previa y

seguimiento ya que desde la SER se ha decidido realizar otro documento consenso específico referente a la monitorización de la TB que se publicará en breve y en el que se incluirán estos aspectos.

Debemos destacar finalmente que, aunque actualmente no se dispone de suficiente evidencia científica de calidad para muchas de las recomendaciones, el grado de acuerdo de los panelistas a la hora de valorarlas ha sido muy alto, lo que hace que estas recomendaciones tengan un gran valor en la práctica diaria. La gran cantidad de datos publicados en este contexto y la futura entrada de nuevas evidencias tanto en la valoración de la enfermedad (ASDAS) como en la utilización de fármacos biológicos hace necesaria la actualización de este documento de una forma regular.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Braun J, Kingsley G, Van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol.* 2000; 27:2185-92.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2665-73.
4. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et-al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1218-27.
5. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990; 57:85-9.
6. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20(6 Suppl 28):S16-22.
7. 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.
8. Sieper J, Van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et-al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:784-8.
9. Rudwaleit M, Landewe R, Van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et-al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:770-6.
10. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009. OP-0168
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et-al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:717-27.
12. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007; 369:1379-90.
13. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et-al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:58-67.
14. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 22:319-34.
15. Munoz-Fernandez S, De Miguel E, Cobo-Ibanez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, et-al. The incidence of early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol.* 2010.
16. Muñoz Gomariz E, Cisnal del Mazo A, Collantes Estevez E. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartropatías: Estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reumatol.* 1994; 21:426-9.
17. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et-al. First signs and symptoms of spondyloarthritis –data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48:404-9.
18. Guillemin F, Briancon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1001-6.
19. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Collantes E, Batlle E, Fernandez-Sueiro JL, Gratacos J, et-al. Work disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009; 36:2512-6.
20. Van der Heijde D, Maksymowych WP. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:949-54.

21. Grupo ESPOGUIA. Fármacos modificadores de la enfermedad. Madrid: SER; 2010.
22. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2325-9.
23. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et-al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1756-65.
24. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica: RAND; 2001.
25. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis (ESPOGUIA) 2010.
26. Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et-al. Documento de consenso: Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007; 3:60-70.
27. CEBM CfEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine -Levels of Evidence (March 2009). 2009.
28. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol.* 2002; 29:118-22.
29. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et-al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002; 359:1187-93.
30. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et-al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1594-600.
31. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et-al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2506-12.
32. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et-al. 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.
33. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008; 35:1346-53.
34. Carmona L, Gomez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8:R72.
35. Venetsanopoulou AI, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Markatseli TE, Drosos AA. Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2007; 27:935-9.
36. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et-al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1218-21.
37. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, Griep EN, Jarvinen P, Wong RL, et-al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48:551-7.
38. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et-al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7:R439-44.
39. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et-al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:1981-91.
40. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et-al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009; 36:801-8.
41. Van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, Van Tubergen A, Williamson P, et-al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:3063-70.
42. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et-al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:1324-31.
43. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et-al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients

- with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11:R127.
44. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2447-51.
  45. Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, Castro MC, Olive A, De Haro M, et-al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med.* 2005; 118:552-6.
  46. Hatemi GK, Tascilar I. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of secondary amiloidosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(Suppl 9):S475.
  47. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. CD006893
  48. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3. CD005112
  49. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44:1546-8.
  50. Mathieu S, Dubost JJ, Tournadre A, Malochet-Guinamand S, Ristori JM, Soubrier M. Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2010; 77:50-2.
  51. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et-al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1667-75.
  52. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et-al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007; 34:510-5.
  53. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwegig A, Rudwaleit M, et-al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44:342-8.
  54. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006; 113:2317-23.
  55. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol.* 2005; 32:2183-5.
  56. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et-al. Etanercept 50mg once weekly is as effective as 25mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1572-7.
  57. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002; 346:1349-56.
  58. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et-al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:3230-6.
  59. Meador RJ, Hsia EC, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. Is etanercept (Enbrel) effective in the treatment of reactive and undifferentiated arthritis?. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(Suppl 9):S348.
  60. Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:613-7.
  61. Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. *J Rheumatol.* 2008; 35:662-7.
  62. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1216-23.
  63. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1305-10.
  64. De Vries MK, Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ, et-al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:531-5.
  65. Maksymowych WP, Poole AR, Hiebert L, Webb A, Ionescu M, Lobanok T, et-al. Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2005; 32:1911-7.

66. Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH. Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol.* 2007; 34:1753-9.
67. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et-al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010.
68. Van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, Van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Smulders YM, et-al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:362-6.
69. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et-al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:226-9.
70. Davis JC, Van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et-al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:346-52.
71. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et-al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:856-63.
72. Martin-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et-al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28:238-45.
73. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et-al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2002; 29:959-65.
74. Keeling S, Oswald A, Russell AS, Maksymowych WP. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol.* 2006; 33:558-61.
75. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:840-1. 1-3, author reply
76. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol.* 2003; 30:407-11.
77. Schafranski MD. Infliximab for reactive arthritis secondary to Chlamydia trachomatis infection. *Rheumatol Int.* 2010; 30:679-80.
78. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:428-33.
79. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et-al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:755-65.
80. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et-al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1126-36.
81. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et-al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:946-54.
82. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et-al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1568-75.
83. Van der Heijde D, Han C, DeVlam K, Burmester G, Van den Bosch F, Williamson P, et-al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:569-74.
84. Visvanathan S, Van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et-al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:175-82.
85. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006; 33:921-3.
86. Kruithof E, Kestelyn P, Elewaut C, Elewaut D, Van Den Bosch F, Mielants H, et-al. Successful use of infliximab in a patient with treatment resistant spondyloarthropathy related uveitis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:470.
87. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et-al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1631-4.