

## Wskazania do stosowania blokerów TNF- $\alpha$ u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – porównanie opublikowanych wytycznych

*Indication for the use of TNF- $\alpha$  blockers in ankylosing spondylitis – comparison of different published recommendations*

**Ewa Stanisławska-Biernat**

Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, leczenie, leki biologiczne, blokery TNF- $\alpha$ , rekomendacje.

**Key words:** ankylosing spondylitis, treatment, biologic treatment, TNF- $\alpha$  blockers, recommendations.

### Streszczenie

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną występującą u młodych ludzi, prowadzącą po kilku latach trwania choroby do usztywnienia kręgosłupa, upośledzenia funkcji, niepełnosprawności i u dużego odsetka chorych niezdolności do pracy. Na podstawie badań z randomizacją, których wyniki opublikowano w ciągu ostatnich kilku lat, udowodniono skuteczność nowej grupy leków – blokerów TNF- $\alpha$  – w leczeniu ciężkich postaci ZZSK. Wprowadzenie do leczenia blokerów TNF- $\alpha$  było przetomem w reumatologii. Międzynarodowe grupy ekspertów oraz towarzystwa reumatologów z różnych krajów, w tym eksperci polscy, opublikowali wytyczne, które są okresowo modyfikowane. Przeanalizowano podobieństwa i różnice wytycznych ASAS, polskich, brytyjskich, francuskich i kanadyjskich, dotyczące kwalifikacji i monitorowania leczenia blokerami TNF.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną, która rozpoczyna się zwykle w wieku młodzieńczym. Szczyt zachorowań przypada na 2.–3. dekadę życia. W przebiegu choroby dochodzi do zmian w stawach krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupie. Choroba prowadzi do ograniczenia ruchomości kręgosłupa, a nawet do całkowite-

### Summary

Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory disease with young age onset which after years of duration leads to spinal stiffness, loss of function, disability, as well as a considerable percentage of work-incapacitated patients. The efficacy of a new group of drugs – TNF blockers – has been confirmed in many randomized clinical trials, the results of which have published over the last several years. The introduction of TNF blockers has caused a revolution in rheumatology. International groups of experts and scientific rheumatology societies from different countries, including Poland, have published treatment guidelines, which are regularly revised and updated. This article analyzes similarities and differences between ASAS, British, French, Canadian and Polish recommendations for the management of ankylosing spondylitis as well as prescribing and monitoring of TNF- $\alpha$  antagonist therapy.

go jego usztywnienia. U części chorych zajęte są stawy obwodowe, szczególnie staw biodrowy i kolanowy, co znacznie pogarsza rokowanie. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa ponad 30% chorych po 10 latach trwania choroby, a więc w wieku 30–40 lat, traci zdolność do pracy, dodatkowo 10–20% wymaga zmiany stanowiska pracy.

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Stanisławska-Biernat, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

**Praca wpłynęła:** 15.09.2008 r.

Dotychczas nie ma leków, które hamują postęp zmian. Chorzy na ZZSK, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, wymagają kompleksowego leczenia: edukacji, stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w przypadku zajęcia stawów obwodowych leczenia sulfasalazyną, ponadto stosowania regularnej kinezyterapii i okresowo kinezyterapii, w uzasadnionych przypadkach leczenia operacyjnego [1–3].

W ciągu ostatnich kilku lat opublikowano wyniki badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem u chorych na ZZSK nowych leków, które na różnej drodze hamują działanie jednej z cytokin prozapalnych – czynnika martwicy nowotworów, umownie grupę tych leków nazwano blokerami lub inhibitorami TNF. Udowodniono w sposób bezdyskusyjny skuteczność 3 leków z tej grupy – adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu ZZSK. W badaniach wykazano znaczną przewagę blokerów TNF- $\alpha$  w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym – zmniejszenie dolegliwości, poprawę funkcji, u części chorych odzyskanie zdolności do pracy. Stwierdzono ponadto, że leki te wpływają na cofanie się zmian zapalnych w kręgosłupie w obrazie rezonansu magnetycznego, brak jednak dowodów, by hamowały one postęp zmian strukturalnych, np. tworzenie się syndesmofitów w obrazie rentgenowskim. Inhibitory TNF- $\alpha$  dokonały przełomu w leczeniu ZZSK, a u wielu pacjentów i lekarzy wzbudziły uzasadnione nadzieje. Ze względu na bardzo wysokie koszty leków biologicznych oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, ta forma leczenia jest zarezerwowana dla chorych z ciężkim przebiegiem ZZSK, u których tradycyjne metody leczenia są nieskuteczne. W środowiskach ekspertów, lekarzy i decydentów zaczęto dyskutować nad kwalifikacją chorych do terapii związanej z dużymi bezpośrednimi kosztami.

Międzynarodowa grupa ekspertów ASAS opublikowała w 2003 r. wytyczne dotyczące stosowania blokerów TNF u chorych na ZZSK [4]; zostały one zmodyfikowane w 2006 r. [5]. Grupy ekspertów z różnych krajów opublikowały narodowe wytyczne dotyczące leczenia ZZSK blokerami TNF, które ze względu na pojawiające się nowe dowody naukowe podlegają aktualizacji. Przeanalizowano sześć rekomendacji opublikowanych przez różne grupy ekspertów, porównano podobieństwa i różnice między nimi. Analizie poddano następujące wytyczne (tab. I):

- ASAS – aktualizowane w 2006 r. [5],
- Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2005 r. [6],
- Francuskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2006 r. [7],
- Kanadyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego i SPARCC (Konsorcjum ds. Badań nad Spondyloartropatiami) aktualizowane w 2007 r. [8],

- NICE (Narodowy Instytut Zdrowia – Wielka Brytania) z 2007 r. [9],
- opracowane przez grupę ekspertów z Polski w 2004 r. [10].

## Rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zgodnie ze wszystkimi wytycznymi rozpoznanie ZZSK powinno być ustalone na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich [11]. Kanadyjczycy [8] dopuszczają ustalenie wczesnego rozpoznania na podstawie opinii eksperta popartej obecnością zmian w obrazie tomografii komputerowej (CT) stawów krzyżowo-biodrowych albo zmianami zapalnymi w kręgosłupie lub stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI). W kolejnej publikacji wykazano jednak, że rutynowe wykonywanie takich badań generuje duże koszty, a kanadyjski system zdrowia nie jest do tego przygotowany [12].

## Kwalifikacja do leczenia blokerami TNF- $\alpha$ – wskaźniki aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zgodnie ze wszystkimi wytycznymi wskaźnikiem aktywności kwalifikującym do leczenia biologicznego jest złożony wskaźnik aktywności BASDAI [13], którego wartość powinna wynosić co najmniej 4. Według zaleceń polskich aktywność choroby spełniałaby kryteria zaostrzenia wówczas, gdy w 3 z 5 pytań kwestionariusza BASDAI, odnoszących się do skali VAS, wartość byłaby większa lub równa 40 mm [10]. Według zaleceń ASAS wartości VAS mogą być zastąpione skalą numeryczną [5]. BASDAI opracowany przez badaczy i pacjentów z Bath w Wielkiej Brytanii przed wieloma laty jest uznany za wskaźnik aktywności ZZSK i jest z powodzeniem stosowany na całym świecie w codziennej praktyce lekarskiej i badaniach klinicznych, także do oceny wyników leczenia [13]. Jego słabością jest to, że całkowicie jest związany z subiektywną oceną dolegliwości przez chorego wykazaną w kwestionariuszu opartym na odpowiedzi na 6 pytań w skali VAS. Nowy wskaźnik aktywności – ASDAS, nieco przypominający wskaźnik DAS w reumatoidalnym zapaleniu stawów – jest w trakcie opracowania [14].

Według wszystkich zaleceń potrzebny jest dodatkowo, oprócz DAS, parametr konieczny do zakwalifikowania chorego do leczenia:

- wg ASAS – opinia eksperta [5],
- wg wytycznych brytyjskich – ból w skali VAS  $\geq 4$ , utrzymujący się  $\geq 4$  tyg. bez zmiany leczenia [6],
- wg wytycznych NICE – ból w skali VAS  $\geq 4$ , utrzymujący się  $\geq 12$  tyg. bez zmiany leczenia [9],

**Tabela I.** Kryteria kwalifikujące chorych na ZZSK do leczenia blokerami TNF- $\alpha$ **Table I.** Criteria for starting TNF- $\alpha$  antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis

Rekomendacje	Rozpoznanie wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich [12]	BASDAI $\geq 4$	Inny konieczny parametr	Dowód na brak skuteczności dotychczasowego leczenia
ASAS [5]	tak	tak może być zastąpiony skalą numeryczną	+ opinia eksperta, choroba aktywna $\geq 4$ tyg.	$\geq 2$ NLPZ kolejno, $\geq 3$ mies. w maksymalnej dawce zalecanej lub tolerowanej
brytyjskie [6]	tak	tak ocena w odstępie $\geq 4$ tyg. bez zmiany leczenia	ból (VAS) $\geq 4$ (ostatni tydzień)	$\geq 2$ NLPZ kolejno, każdy stosowany $\geq 4$ tyg.
NICE [9]	tak	tak BASDAI $\geq 4$ utrzymuje się $\geq 12$ tyg. bez zmiany leczenia	ból (VAS) $\geq 4$ (ostatni tydzień)	$\geq 2$ NLPZ kolejno przez 4 tyg. nie kontrolowały objawów
francuskie [7]	tak lub obecność charakterystycznych zmian w stawach krzyżowo-biodrowych w CT (zmiany strukturalne) lub MRI (zmiany zapalne)	tak	ogólna ocena lekarza (0–10) $\geq 4$ , aktywna choroba biodra i/lub przyczepów lub nawracające zapalenie tęczówki, lub $\uparrow$ OB, lub $\uparrow$ CRP, albo zapalenie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych w MRI, lub postęp zmian RTG w stawach obwodowych	$\geq 3$ NLPZ kolejno w optymalnych dawkach zalecanych lub tolerowanych (przy braku przeciwwskazań) stosowane przez 3 kolejne mies.
polskie [10]	tak	3 z 5 pytań BASDAI $\geq 40$ mm	opinia eksperta	$\geq 2$ NLPZ kolejno przez 3–4 mies.
kanadyjskie [8]	opinia eksperta + obecność zmian RTG/CT w stawach krzyżowo-biodrowych lub w MRI zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych bądź zapalenie kręgosłupa	tak	$\uparrow$ OB i/lub $\uparrow$ CRP lub w obrazie MRI zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupie	$\geq 3$ NLPZ kolejno, każdy stosowany $\geq 2$ tyg. w najwyższej zalecanej/tolerowanej dawce

- wg wytycznych kanadyjskich – podwyższona wartość OB i/lub CRP lub zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych, lub kręgosłupie stwierdzone w obrazie MRI [8],
- wg wytycznych francuskich – ogólna ocena lekarza (0–10)  $\geq 4$ , aktywna choroba biodra albo przyczepów ścięgniastych lub nawracające zapalenie tęczówki, lub podwyższone wartości OB bądź CRP [7],
- wg wytycznych polskich – istotna jest opinia eksperta oparta na analizie parametrów ujętych w innych ww. rekomendacjach [10].

Dodatковым problemem jest kwalifikacja do leczenia chorych, u których dominującym objawem jest zapalenie przyczepów ścięgniastych, ponieważ używane

metody oceny nie są powszechnie uznane i wymagają modyfikacji [15].

Ekspersi są zgodni, że przeciwwskazaniem do zastosowania blokerów TNF- $\alpha$  są: cięża, aktywna infekcja, infekcja endoprotezy, niewydolność krążenia (klasa III lub IV wg NYHA), choroba demielinizacyjna, cewnik w drogach moczowych oraz nowotwór złośliwy w okresie ostatnich 5–10 lat [5, 7].

### Ocena braku skuteczności dotychczasowego leczenia

Ekspersi są zgodni odnośnie do tego, że do leczenia blokerami TNF- $\alpha$  należy zakwalifikować chorych, u których występują przewlekłe nasilone objawy choroby,

mimo stosowania NLPZ w zalecanych najwyższej tolerowanych dawkach. Istnieją jedynie rozbieżności co do liczby kolejno stosowanych NLPZ (2 lub 3) i czasu ich stosowania (od  $\geq 2$  tyg. wg Maksymowych [8] do  $\geq 4$  tyg. wg NICE [6] i innych). Większość ekspertów zaleca przed podjęciem decyzji o zastosowaniu blokera TNF badanie chorego z uwzględnieniem kwestionariusza BASDAI w odstępie 3 mies. i wykazanie w ten sposób utrzymywania się wysokiej aktywności choroby, mimo konwencjonalnego leczenia. Najbardziej restrykcyjne pod tym względem są wytyczne NICE, wg których ocena powinna być przeprowadzona w odstępie 12 tyg. bez zmiany leczenia [9], tzn. jeszcze wcześniej powinna być podjęta próba leczenia innym NLPZ  $\geq 4$  tyg.

Występuje zgodność co do konieczności próby stosowania sulfasalazyny w dawce 2–3 g/dobę u osób z zajęciem stawów obwodowych. W praktyce część reumatologów stosuje także metotreksat [8]. Jeśli są wskazania, to w przypadku zapalenia stawów obwodowych należy podać dostawowo kortykosteroidy.

## Ocena odpowiedzi na leczenie

Nie wszyscy chorzy dobrze reagują na leczenie blokerami TNF- $\alpha$ . Przed zastosowaniem terapii, uwzględniając obecną wiedzę, nie można wyselekcjonować osób, u których leczenie będzie potencjalnie skuteczniejsze w porównaniu z innymi. W programie terapeutycznym leczenie powinni kontynuować wyłącznie chorzy, którzy właściwie reagują na leczenie, czego miarą jest zmniejszenie aktywności choroby mierzone wskaźnikiem BASDAI. Badacze są zgodni, że miarą dobrej odpowiedzi jest zmniejszenie wskaźnika BASDAI o 50%

w porównaniu z wartością wyjściową lub zmniejszenie o 2 jednostki w skali bezwzględnej. W wytycznych brytyjskich [6, 9] uwzględniono dodatkowy konieczny parametr oceny skuteczności leczenia – zmniejszenie bólu w skali VAS o co najmniej 2 cm. Istnieją różnice co do czasu, w którym powinna być przeprowadzona wizyta, w trakcie której na podstawie ww. oceny odpowiedzi na leczenie lekarz decyduje o kontynuacji leczenia lub jego zaprzestaniu z powodu braku oczekiwanego efektu terapeutycznego (tab. II).

Według większości zaleceń ocena powinna być przeprowadzona po 6–12 tyg., a wg wytycznych kanadyjskich po 16 tyg. od rozpoczęcia leczenia [8]. Należy podkreślić, że wytyczne NICE są bardzo precyzyjne, zostały bowiem stworzone z perspektywy Narodowego Instytutu Zdrowia z założeniem, że będą dokładnie implementowane w Wielkiej Brytanii ze wszystkimi ekonomicznymi i prawnymi tego skutkami [9]. Według nich decyzja o kontynuowaniu u chorego terapii blokerem TNF- $\alpha$  lub zaprzestaniu leczenia powinna zapaść po 12 tyg. od włączenia do programu. Istnieje tylko niewielkie prawdopodobieństwo, że chory zareaguje na leczenie po tym czasie, co wynika z wielu uprzednio przeprowadzonych badań z randomizacją i otwartych [2, 5]. Osoby, u których uzyskuje się poprawę (tzw. *responders*), powinny być zgodnie z wytycznymi NICE oceniane co 3 mies., przy czym kryteria poprawy pozostają niezmienione ( $\downarrow$  BASDAI o 50% lub 2 j. i zmniejszenie bólu w skali VAS  $\geq 2$  cm). Jeśli poprawa (wg definicji) się nie utrzymuje, kolejną ocenę należy przeprowadzić po 6 tyg. i w razie niespełnienia ww. kryteriów wykluczyć chorego z terapii. Założono, że przewlekłe będą leczeni tylko ci chorzy, u których leczenie jest skuteczne.

**Tabela II.** Kryteria odpowiedzi na leczenie ZZSK blokerami TNF- $\alpha$

**Table II.** TNF- $\alpha$  antagonists in ankylosing spondylitis – response to treatment criteria

Rekomendacje	Czas oceny	Zmniejszenie BASDAI	Zmniejszenie bólu (VAS)/inne
ASAS [5]	6–12 tyg.	$\downarrow$ o 50% w porównaniu z oceną przed leczeniem lub o 20 mm	nie opinia eksperta
brytyjskie [6]	6–12 tyg., potem co 3 mies.	$\downarrow$ o 50% lub 2 j.	zmniejszenie bólu (VAS $\geq 2$ cm)
NICE [9]	12 tyg., potem co 3 mies.	$\downarrow$ o 50% lub 2 j.	zmniejszenie bólu (VAS $\geq 2$ cm)
francuskie [7]	6–12 tyg.	$\downarrow$ 2 j., a jeśli zajęcie stawów obwodowych, to $\downarrow$ o 30% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów	nie
polskie [10]	6–14 tyg.	$\downarrow$ o 50% lub 2 j. wartości przynajmniej 3 parametrów	nie opinia eksperta
kanadyjskie [8]	16 tyg.	$\downarrow$ o 50% lub 2 j.	nie

## Badania dodatkowe przed zastosowaniem blokerów TNF- $\alpha$ oraz w trakcie monitorowania leczenia

Według wszystkich zaleceń konieczne są badania skryningowe w kierunku gruźlicy – zdjęcie RTG klatki piersiowej i próba tuberkulinowa. Według wytycznych francuskich przed kwalifikacją należy wykonać następujące badania: OB, CRP, morfologię krwi, proteinoqram, aktywność aminotransferaz w surowicy, miano przeciwciał przeciwjadrowych, oznaczenie obecności przeciwciał przeciw wirusowi HCV, HIV oraz obecność antygenu HBs w surowicy [7].

W celu monitorowania leczenia co 3 mies. zaleca się wykonanie następujących badań: OB, CRP, morfologii krwi, aktywności aminotransferaz. Należy podkreślić, że w trakcie leczenia konieczne jest wnikliwe monitorowanie chorego, szczególnie pod kątem infekcji. Przed zastosowaniem blokera TNF- $\alpha$  konieczne jest poinformowanie chorego, że w razie wystąpienia kaszlu, gorączki, dreszczy, potów nocnych, zmian na skórze powinien się on pilnie skontaktować z lekarzem.

## Wybór leku i jego dawki

Nie ma dowodów naukowych dotyczących przewagi któregoś z inhibitorów TNF- $\alpha$ . Powszechnie uważa się, że pod względem skuteczności są one podobne [2, 5], nie przeprowadzono jednak badań bezpośrednio porównujących skuteczność różnych leków z tej grupy. Nie ma również dowodów na to, że przy braku odpowiedzi na jeden lek z tej grupy u chorego nastąpi poprawa po zastosowaniu innego preparatu [9]. Ubezpieczyciel/płatnik ma wobec powyższego prawo do wyboru najtańszej terapii.

Według zaleceń NICE, z przyczyn wyłącznie farmakoekonomicznych, infliksymab nie jest zalecany do leczenia ZZSK w Wielkiej Brytanii, co zresztą wzbudziło wiele kontrowersji i protestów [9]. Według zaleceń NICE, jeśli przed upływem 12 tyg. wystąpią objawy nietolerancji jednego leku, można zastosować drugi. Część zaleceń nie uwzględnia zastosowania adalimumabu, ponieważ próby kliniczne tego leku były przeprowadzone najpóźniej. Istnieje jednomyślność dotycząca dawki adalimumabu (40 mg podskórnie co 2 tyg.) i etanerceptu (podskórnie 25 mg 2 × w tygodniu lub 50 mg/tydz.). Infliksymab podaje się we wlewie dożylnym w tygodniu: 0, 2., 6., a następnie co 6–8 tyg. w dawce 5 mg/kg m.c. Według zaleceń kanadyjskich dawka inicjująca infliksymabu wynosi 3 mg/kg m.c., w przypadku braku poprawy można ją zwiększyć do 5 mg/kg m.c., co niestety zwiększa koszty leczenia. Należy zauważyć, że większość badań z randomizacją dotyczących skuteczności infliksymabu w ZZSK zostało przeprowadzonych z zastosowaniem dawki 5 mg/kg m.c. Zaprzeszanie leczenia

u większości chorych powoduje nawrót objawów w ciągu kilku tygodni/miesięcy.

## Dyskusja

Rozbieżności w kryteriach kwalifikujących chorych na ZZSK do leczenia biologicznego powodują, że w różnych krajach odmienne grupy pacjentów mają dostęp do nowoczesnej terapii. Różnice dotyczące sposobu ustalenia rozpoznania powodują, że chorzy z wczesną, aktywną spondyloartropatią, zmianami zapalnymi w kręgosłupie i stawach krzyżowo-biodrowych wyłączenie w obrazie MRI, a nie w obrazie RTG, zostaną np. zakwalifikowani do leczenia we Francji, a nie w Wielkiej Brytanii. Brak jednomyślności co do wskaźników aktywności ZZSK kwalifikujących do terapii w różnych krajach (BASDAI  $\geq 4$  jako wskaźnik wystarczający lub dodatkowe wymagane parametry, np. ból w skali VAS  $\geq 4$ , OB, CRP, zapalenie stawu biodrowego, nawracające zapalenie tęczówki, ból) powodują różnice w dostępie do leczenia.

Do zniesienia tych różnic może przyczynić się opracowanie nowych, powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych pozwalających na ustalenie wczesnego rozpoznania spondyloartropatii (badania grupy ASAS w toku) oraz walidowanie jednego z zaproponowanych złożonych wskaźników aktywności ZZSK, tzw. ASDAS [14], uwzględniającego inne dane (np. OB, CRP, ogólna ocena lekarza) poza parametrami określonymi przez pacjenta (elementy wskaźnika BASDAI). Ograniczony dostęp do terapii chorych na ZZSK, najczęściej młodych, aktywnych zawodowo mężczyzn, przy ułatwionym przepływie osób w krajach Unii Europejskiej oraz możliwości zatrudnienia za granicą, może spowodować falę migracji medycznej w poszukiwaniu kraju, w którym w ramach ubezpieczenia zdrowotnego ta kosztowna terapia będzie refundowana.

\* \*

Już po oddaniu artykułu do druku ukazały się nowe polskie wytyczne opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego [16]. Zgodnie z nimi do leczenia biologicznego są kwalifikowani chorzy na ZZSK, którzy spełniają 2 z 3 kryteriów: BASDAI  $\geq 4$ , ból kręgosłupa w skali VAS  $\geq 4$ , CRP  $>10$  mg/l.

## Piśmiennictwo

1. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 423-432.
2. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-452.

3. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 355-361.
4. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-824.
5. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-320.
6. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al.; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 939-947.
7. Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Société Française de Rhumatologie (SFR). TNFalpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 547-553.
8. Maksymowych WP, Gladman D, Rahman P, et al. The Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis: a national multidisciplinary stakeholder project. *J Rheumatol* 2007; 34: 2273-2284.
9. <http://guidance.nice.org.uk> – Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis.
10. Szechiński J, Wiland P, Kucharz EJ i wsp. Rekomendacje stosowania blokerów TNF-alfa u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Reumatologia* 2004; 42: 393-402.
11. 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: 361-368.
12. Troppmann L, Karsh J. The percentage of patients with seronegative spondyloarthritis requiring magnetic resonance imaging to meet the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada guidelines for access to anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008; 35: 658-661.
13. 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 Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291.
14. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008 [Epub ahead of print].
15. Maksymowych W, Mallon C, Morrow S, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis* 2008 [Epub ahead of print].
16. Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46: 191-197.