

Najnowsze poglądy na temat leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

The latest recommendations for the management of ankylosing spondylitis

Ewa Stanisławska-Biernat

Klinika Reumatologii, Instytut 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, anti-TNF.

Key words: ankylosing spondylitis, treatment, biologic treatment, anti-TNF.

Streszczenie

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną, prowadzącą do upośledzenia funkcji i niepełnosprawności. ZZSK jest związane ze znacznymi bezpośrednimi i pośrednimi kosztami socjoekonomicznymi. Przeprowadzono kilka badań dotyczących leczenia ZZSK lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), w żadnym z nich nie wykazano skuteczności w osiowej postaci choroby. W ostatnich kilku latach wyniki randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych wykazały, że leczenie lekami blokującymi TNF- α jest skuteczne w ZZSK i innych spondyloartropatiach. Przedstawiono opublikowane ostatnio wytyczne dotyczące leczenia ZZSK. Potrzebne są dalsze badania dotyczące bezpieczeństwa i oceny wskaźników socjoekonomicznych związanych z długotrwałym stosowaniem leków biologicznych.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną o niewyjaśnionej do końca etiologii, charakteryzującą się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Dominującym objawem jest ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej, ból pleców, uczucie sztywności porannej. W przebiegu ZZSK dochodzi do przodopochylenia, trwałego ograniczenia ruchomości kręgosłupa we wszystkich płaszczyznach, zmniejszenia ogólnej sprawności, co jest wynikiem usztywnienia kręgosłupa i u części chorych zmian w stawach obwodowych – najczęściej kolanowych i biodro-

Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that leads to loss of function and disability in patients. AS is responsible for significant direct and indirect socioeconomic costs. Few studies have been performed on the treatment of patients with AS with disease-modifying antirheumatic drugs, none of which have proved clearly effective in axial disease. In the last few years the results of randomised controlled trials have raised good evidence that TNF- α blockade is very effective in AS and other spondyloarthropathies. Recently published guidelines for treatment of AS are discussed. There is a need for safety and socioeconomic data for long-term treatment with biologicals.

wych. Częstość ZZSK jest szacowana na 0,1–0,9% białej populacji. Początek choroby występuje w wieku młodzieńcym, zwykle ok. 20. roku życia, częściej chorują mężczyźni. ZZSK może prowadzić do inwalidztwa i ograniczać lub powodować całkowitą niezdolność do pracy.

Dotychczas leczenie ZZSK opierało się na stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz fizyko- i kinezyterapii. W wyniku lepszego poznania mechanizmów zapalenia zsyntetyzowano nowe leki, tzw. leki biologiczne, skierowane przeciw cytokinom prozapalnym – głównie przeciw czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Leki te na różnej drodze hamują

Adres do korespondencji:

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

Tabela I. Propozycje grupy ekspertów ASAS/EULAR dotyczące postępowania w ZZSK opracowane metodą Delphi po 3 rundach uzgodnień [1]**Table I.** ASAS/EULAR experts propositions developed through three Delphi rounds concerning management of ankylosing spondylitis [1]

1. Leczenie ZZSK powinno być dostosowane do: <ul style="list-style-type: none"> • aktualnych objawów choroby (dotyczących kręgosłupa, stawów obwodowych, przyczepów ścięgien i objawów pozastawowych) • nasilenia dolegliwości, badania klinicznego i wskaźników prognostycznych (aktywność choroby/zapalenia, ból, funkcja, niepełnosprawność, zmiany strukturalne, zajęcie biodra, zniekształcenia kręgosłupa) • ogólnego stanu klinicznego (wiek, płeć, współistniejące choroby, przyjmowane leki) • życzeń i oczekiwań pacjenta
2. Monitorowanie pacjenta powinno obejmować: wywiad lekarski (np. kwestionariusz), parametry kliniczne, badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, wskaźnik ASAS. Częstość wizyt kontrolnych powinna być zindywidualizowana w zależności od objawów, ciężkości choroby i leczenia
3. Optymalne leczenie wymaga stosowania jednocześnie metod farmakologicznych i niefarmakologicznych
4. Leczenie niefarmakologiczne ZZSK opiera się na edukacji pacjenta i regularnych ćwiczeniach. Należy rozważyć stosowanie indywidualnej i grupowej kinezyterapii. Wsparciem mogą służyć stowarzyszenia pacjentów i grupy samopomocy
5. NLPZ są zalecane jako leki pierwszego rzutu u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność. U osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego stosuje się nieselektywne NLPZ z lekiem gastroprotekcynnym lub selektywny COX-2 inhibitor
6. Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane
7. Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym. Nie ma danych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK
8. Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh, włączając w to sulfasalazynę i metotreksat w postaci osiowej ZZSK. Leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych
9. Leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS. Nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed lub łącznie z preparatami anti-TNF u pacjentów z postacią osiową ZZSK
10. Totalna alloplastyka biodra powinna być rozważana u chorych z bólem opornym na leczenie zachowawcze lub niepełnosprawnością i radiologicznie stwierdzanymi zmianami strukturalnymi, niezależnie od wieku. Zabiegi operacyjne na kręgosłupie, np. korekcyjna osteotomia i stabilizacja, mogą być korzystne w wybranych przypadkach

działanie cytokin, przerywając w ten sposób jedną z dróg rozwoju zapalenia. Preparaty te w XXI w. dokonują przełomu w leczeniu chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym. Znalazły one zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, a od niedawna istnieją dowody naukowe na ich skuteczność w leczeniu spondyloartropatii, w tym ZZSK.

W codziennej praktyce lekarz dokonuje wyborów terapeutycznych, opierając się na własnej wiedzy i doświadczeniu. Duża liczba publikacji naukowych nie pozwala lekarzowi praktykowi na samodzielne śledzenie wszystkich doniesień dotyczących danej dziedziny wiedzy. W dobie medycyny opartej na dowodach naukowych konieczne jest uwzględnianie w codziennej pracy lekarza wytycznych opracowanych przez grupy ekspertów i/lub towarzystwa naukowe. Niestosowanie się do tych wytycznych może rodzić skutki medyczne, ekonomiczne i prawne.

W 2006 r. zostały po raz pierwszy opublikowane zalecenia międzynarodowej grupy ekspertów – ASAS (*Assesment in Ankylosing Spondylitis International Working Group*) i EULAR, dotyczące postępowania w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [1]. Po przeanalizowaniu dostępnego piśmiennictwa [2] zostały one opracowane z wykorzystaniem uznanej naukowej metody Delphi (kilkakrotne głosowanie ekspertów oraz eliminacja najmniej ważnych zagadnień). W wyniku prac grupy przedstawiono propozycje dotyczące postępowania w ZZSK w postaci 10 punktów (tab. I).

Dla reumatologa większość tych zaleceń wydaje się oczywista i jest stosowana od dawna w codziennej praktyce lekarskiej. Znaczenie ma to, że metody leczenia, które są stosowane w praktyce lekarskiej, znajdują potwierdzenie w badaniach naukowych.

Wydaje się, że najwięcej kontrowersji może budzić punkt dotyczący braku dowodów naukowych na sku-

Tabela II. Leczenie ZZSK preparatami anty-TNF- α – konsensus ASAS 2006 r. [17]**Table II.** ASAS consensus for anti-TNF treatment [17]

Rozpoznanie: zmodyfikowane kryteria nowojorskie
Aktywna choroba: a) aktywna choroba przez ≥ 4 tyg. b) BASDAI \geq (skala 0–10) i wg opinii eksperta
Niepowodzenie dotychczasowego leczenia: a) niedostateczna odpowiedź na co najmniej 2 kolejno stosowane NLPZ. Za próbę właściwego leczenia NLPZ uznaje się: • leczenie przez co najmniej 3 mies. w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce, chyba że są przeciwwskazania • leczenie < 3 mies., przerwane z powodu nietolerancji, działań niepożądanych lub przeciwwskazań b) chorzy z czystą postacią osiową ZZSK nie muszą przyjmować LMPCh przed zastosowaniem anty-TNF- α c) chorzy z zapaleniem stawów obwodowych powinni mieć niewystarczającą odpowiedź na co najmniej 1 wstrzyknięcie glikokortykosteroidów, jeśli było wskazane d) u chorych z uporczywym zapaleniem stawów obwodowych konieczna jest wcześniejsza próba leczenia sulfasalazyną e) chorzy z objawowym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, u których leczenie miejscowe było nieskuteczne

teczność sulfasalazyny i metotreksatu w leczeniu postaci osiowej ZZSK. W Polsce preparaty te są od dawna powszechnie stosowane u większości chorych na aktywną postać ZZSK. Chen i Liu [3] przeprowadzili systematyczną analizę 11 randomizowanych, kontrolowanych badań z zastosowaniem sulfasalazyny w ZZSK. Łącznie przeanalizowano wyniki leczenia sulfasalazyną 895 chorych. Stwierdzono, że u części chorych zmniejszyła się wartość OB oraz sztywność kręgosłupa, ale nie ma dowodów na poprawę funkcji, bólu, ruchomości kręgosłupa, zapalenia przyczepów ścięgniętych (*entesitis*), nie ma też wpływu na ogólną ocenę dokonaną przez pacjenta i lekarza – parametry te nie różniły się w grupach chorych stosujących sulfasalazynę i placebo. W dwóch próbach klinicznych sulfasalazynę stosowano w spondyloartropatiach, nie wydzielaając grupy chorych na ZZSK [4, 5]. W randomizowanym badaniu, opublikowanym przez Dougadosa i wsp. [4], stwierdzono znaczną poprawę w liczbie obrzękniętych stawów u chorych leczonych sulfasalazyną ($p=0,002$). Wśród pacjentów ze spondyloartropatią przebadanych przez Clegga i wsp. [5] zaobserwowano, że ogólna ocena dokonana przez pacjenta była lepsza w grupie chorych z zajęciem stawów obwodowych niż z postacią osiową.

W jednym kontrolowanym, randomizowanym badaniu stwierdzono, że sulfasalazyna może zapobiegać zapaleniu tęczówki w przebiegu ZZSK [6]. Z opinii ekspertów wynika sugestia, że tylko chorzy z wczesnym zajęciem stawów obwodowych mogą odnieść korzyść ze stosowania sulfasalazyny. Konieczne są randomizowane badania dotyczące zastosowania sulfasalazyny we wczesnej osiowej postaci ZZSK.

Przeprowadzono tylko 3 randomizowane badania dotyczące zastosowania metotreksatu w ZZSK [7–9]. Wszystkie dotyczyły niewielkiej grupy chorych (30–51) i małej dawki metotreksatu (7,5–10 mg/tydzień). Wyniki tych badań nie dają podstaw do wykazania skutecz-

ności tego leku w leczeniu ZZSK, dlatego nie znalazł się on na liście terapii zalecanych w ZZSK [1]. Wielu reumatologów intuicyjnie stosuje metotreksat u chorych na aktywną postać ZZSK. Wydaje się, że badania z zastosowaniem większych dawek metotreksatu, obejmujące większą grupę chorych, mogłyby ostatecznie wyjaśnić rolę tego leku w leczeniu ZZSK.

Odrębnym zagadnieniem wymagającym szerszego omówienia jest zastosowanie leków biologicznych w leczeniu spondyloartropatii. W ciągu kilku ostatnich lat opublikowano wyniki dużych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem etanerceptu [10–12] i infliksimabu [13, 14] w leczeniu ZZSK. Stwierdzono, że efekt terapeutyczny uzyskuje się szybko i utrzymuje się on 3 lata przy kontynuacji leczenia. U wielu chorych obserwowano zaostrzenie aktywności choroby po odstawieniu leków [15]. Nie wykazano dodatkowych korzyści przy jednoczesnym stosowaniu metotreksatu [16].

W latach 2004–2006 zostały opublikowane wytyczne dotyczące zastosowania blokerów TNF- α w ZZSK, opracowane przez grupę ASAS [17], ale także przez narodowe towarzystwa reumatologów – m.in. brytyjskich [18], francuskich [19] oraz grupę ekspertów polskich [20, 21]. Główne wnioski dotyczące obecnie obowiązujących wskazań do leczenia preparatami anty-TNF- α w ZZSK zostały przedstawione w tab. II.

Warto zauważyć, że opublikowane w 2005 r. przez Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne wskazania [18] są jeszcze mniej restrykcyjne (tab. III).

Trzeba zwrócić uwagę, że powszechnie uznanym i akceptowanym narzędziem oceniającym aktywność choroby w ZZSK jest wskaźnik BASDAI [22], oparty na subiektywnych odczuciach chorego (tab. IV).

Ogólnie można stwierdzić, że chorzy na ZZSK, u których mimo leczenia NLPZ utrzymuje się wysoka aktywność choroby wyrażona wskaźnikiem BASDAI ≥ 4 , mają wskazania do zastosowania terapii blokerami TNF- α .

Tabela III. Wskazania do stosowania blokerów TNF- α w ZZSK wg Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologii [18]
Table III. BSR guidelines [18] for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis

<ul style="list-style-type: none"> • pewne rozpoznanie ZZSK
<ul style="list-style-type: none"> • aktywne ZZSK definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> a) BASDAI co najmniej 4 cm b) ból kręgosłupa wg skali VAS co najmniej 4 cm c) obydwie wartości na tym poziomie określone w odstępie co najmniej 4 tyg. bez zmiany leczenia d) brak skuteczności leczenia kolejno dwoma lub więcej NLPZ w najwyższej dawce tolerowanej/zalecanej przez 4 tyg.

Tabela IV. BASDAI [22] – wskaźnik aktywności ZZSK (każde z pytań oceniane wg skali VAS dotyczy ostatniego tygodnia)

Table IV. BASDAI [22] – ankylosing spondylitis disease activity index

1) ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości
2) ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra
3) ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra
4) ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała
5) ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia
6) czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min)

Zgodnie z omówionymi zaleceniami w większości krajów europejskich chorzy na ZZSK mają dostęp do tej nowoczesnej metody leczenia, mimo wysokich bezpośrednich kosztów terapii. Koszty leków są refundowane przez system ubezpieczeń zdrowotnych. Z Norweskiego Rejestru Stosowania Leków Modyfikujących Przebieg Choroby, opublikowanego w 2005 r., wynika, że spośród 4683 zarejestrowanych terapii u 22,5% chorych na RZS i aż 53,8% chorych na ZZSK wybrano leczenie antagonistami TNF- α [23]. W Polsce w 2006 r. nadal jest to terapia niestandardowa, wymagająca specjalnej aplikacji do NFZ.

Ocenę skuteczności leczenia ZZSK powinno się podejmować na podstawie poprawy wskaźnika BASDAI (względna jego zmiana o 50% lub bezwzględna o 20 mm na skali 0–100 mm).

Oceniając koszty leczenia, należy brać pod uwagę społeczne aspekty choroby. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa dotyczy ludzi młodych, którzy w wyniku postępującej choroby tracą w ciągu kilku lat zdolność do pracy [24, 25]. W związku z tym, że leki biologiczne poprawiają sprawność chorych, ale prawdopodobnie wpływają także na zahamowanie postępu zmian strukturalnych, wydaje się, że powinny być one wprowadzane do terapii we wczesnej, aktywnej, ale mało zaawansowanej postaci ZZSK [26, 27]. Dyskutuje się także nad koniecznością opracowania kryteriów diagnostycznych pozwalających na wczesne rozpoznanie choroby [28, 29]. Konieczne są badania dotyczące społecznych i farmakoekonomicznych aspektów leczenia

preparatami biologicznymi, których wyniki być może skłoniłyby decydentów do większych nakładów na nowoczesną terapię.

Piśmiennictwo

1. 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: 442-52.
2. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. 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: 423-32.
3. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33: 722-31.
4. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Se in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-27.
5. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs Cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-9.
6. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, et al. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000; 14: 340-3.
7. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, et al. Clinical investigation of Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 255-9.

8. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1330-2.
9. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 1568-74.
10. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, 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.
11. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-600.
12. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
13. 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: 316-20.
14. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens S, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-91.
15. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, 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.
16. Marzo-Ortega H, Mc Gonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1568-75.
17. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with fliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
18. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al. on behalf of the 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* 2005; 44: 939-47.
19. Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, et al. Pour le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) et la Societe Francaise de Rhumatologie (SFR). TNF alpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 547-53.
20. Szechiński J, Garwolińska H, Bernacka K. Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w najczęstszych chorobach reumatycznych. *Spondyloartropatie*. *Reumatologia* 2004; 42 (supl. 1): 96-102.
21. 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.
22. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-5.
23. Kwień TK, Heiberg, Lie E, et al. A Norwegian DMARDs register: prescriptions of DMARD's and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (suppl 39): S188-94.
24. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 429-37.
25. Ozgü A, Peker F, Tashaynatan MA, et al. Effect of ankylosing spondylitis on health-related quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 168-74.
26. Sieper J, Rudwaleit M. How early should ankylosing spondylitis be treated with tumor necrosis factor blockers? *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl 4): 1-4.
27. Pham T, Landewe RB, van der Linden S, et al. An International Study on Starting TNF-blocking agents in Ankylosing Spondylitis (ISSAS). *Ann Rheum Dis* 2006 (Epub ahead of print).
28. Rudwaleit M, Khan M, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 4: 1000-8.
29. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 569-78.