



Manejo del paciente con espondiloartritis anquilosante en remisión parcial con tratamiento biológico: ¿es posible suspender el tratamiento?

Jordi Gratacós Masmitjà

Servicio de Reumatología, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2009
Aceptado el 16 de diciembre de 2009
On-line el 12 de febrero de 2010

Palabras clave:

Espondiloartritis
Remisión clínica
Terapia anti-TNF

RESUMEN

El manejo de los pacientes con EA que en tratamiento biológico presentan una buena respuesta clínica ha suscitado siempre enorme controversia. Los resultados de los diferentes estudios publicados indican que la retirada del tratamiento no es una buena opción terapéutica en estos pacientes. Actualmente no existe ninguna definición validada de remisión clínica en pacientes con EA. Una hipotética definición debería incluir la ausencia de signos y síntomas de enfermedad en cualquier localización junto con ausencia de progresión de la enfermedad, y todo ello durante el tiempo suficiente para establecer que persiste. En nuestra experiencia, en los pacientes que presentaran una aparente remisión clínica según la definición previamente establecida, podría valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento temporalmente, sobre todo si tenemos en cuenta que es seguro y eficaz reintroducirlo.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Management of the patient with ankylosing spondylitis (AS) in partial remission with biologic therapy: is it possible to suspend treatment?

ABSTRACT

The management of patients with AS and a good clinical response to biologic therapy is controversial. The results of the different published papers suggest that the suspension of treatment is not a good therapeutic option in these patients. There is currently no validated definition for clinical remission in patients with AS. A hypothetical definition should include the absence of signs and symptoms of disease in any localization, associated to the lack of progression of the disease and all of this during a period of time long enough to establish its persistence with time. In our experience, those patients presenting an apparent clinical remission, based on the previously established definition, could be considered for temporary treatment suspension, especially if we take into account that the reintroduction of treatment is safe and effective.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Spondyloarthritis
Clinical remission
Anti-TNF therapy

Introducción

En el manejo de los pacientes con espondilitis anquilosante (EA), la mayor controversia se centra en si se puede suspender el tratamiento biológico una vez que ha cedido la actividad inflamatoria de la enfermedad que motivó que se instaurara el tratamiento. Para considerar este supuesto con ciertas garantías, se debería poder inducir en estos pacientes un estado de remisión clínica que fuera lo suficientemente profundo para que persistiera incluso una vez suspendido el tratamiento. Sin embargo, ¿es posible definir remisión en los pacientes con EA? ¿El tratamiento biológico puede inducir esta remisión? ¿Una vez establecida, se mantiene después de suspender el tratamiento? Estas y otras

cuestiones son lo que intentaremos razonar para dar respuesta a la pregunta inicial que se plantea.

¿Es posible suspender el tratamiento biológico en pacientes con EA?

La irrupción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados de forma continua supuso el primer cambio drástico en el tratamiento de la EA y me atrevo a decir en la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, hasta un 30% no responde y un 60% presenta una respuesta insuficiente. Esto conlleva, si bien que de una forma muy heterogénea en el tiempo, una progresión de la lesión estructural que comportará a largo plazo una discapacidad similar a la observada en pacientes con artritis reumatoide¹⁻⁴.

Correo electrónico: jgratacosmas@gmail.com

La terapia biológica (terapia anti-TNF), desde el punto de vista terapéutico, es el evento más importante de la última década en el tratamiento de las espondiloartritis. En pacientes con EA establecida (criterios de Nueva York de 1986) activa y resistente a terapia convencional, la terapia anti-TNF consigue una respuesta clínicamente significativa y buena hasta en un 60-70% de los casos, según criterios de respuesta del Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartritis (ASAS) y/o según índices de respuesta del grupo de Bath (BASDAI 50), aunque sólo un 20-30% presenta una respuesta excelente, considerando como tal una respuesta tipo ASAS de parcial remisión en la que el paciente estaría totalmente asintomático⁵⁻⁷. Cuando administramos la terapia biológica a pacientes clasificados como espondiloartritis por los nuevos criterios del grupo ASAS, con mucho menos tiempo de evolución y que aún no cumplen criterios de EA definida (fase preradiológica), si bien la respuesta clínica parece bastante similar, es importante destacar que los pacientes que consiguen una respuesta excelente (ASAS de parcial remisión) son alrededor de un 40-50%, significativamente superior a lo observado en pacientes con enfermedad establecida^{8,9}.

Estos datos indican, al igual que sucede con la AR, que el tiempo de aplicación y de bloqueo de la enfermedad podría ser importante a la hora de conseguir una respuesta constante y persistente. Todos estos resultados se dan con independencia del tipo de anti-TNF aplicado (etanercept, adalimumab o infliximab) y con independencia del instrumento de evaluación aplicado (criterios ASAS, BASDAI, etc.) (tabla 1), lo cual confirma la robustez y la concordancia de los resultados obtenidos. Sin embargo, ¿son suficientes estos datos para plantear la posibilidad de retirar la terapia biológica sistemáticamente a todos los pacientes con EA?

Desde un punto de vista lógico, se podría aventurar que suspender el tratamiento de forma sistemática a todos los pacientes no parece una opción adecuada, ya que sólo un 40-50% en formas precoces y alrededor de un 20-30% en formas establecidas consiguen una respuesta clínica mínimamente consistente (ASAS parcial remisión). En este sentido, diversos estudios han analizado las consecuencias de suspender sistemáticamente el tratamiento a pacientes con EA; los resultados, con independencia del fármaco anti-TNF administrado y el tiempo de administración, mostraron un rebrote clínico de los pacientes a corto-medio plazo (en relación con

la vida media del fármaco administrado) que alcanzó el 75% de los casos a los 6 meses y más del 90% a los 12 meses^{10,11}. Cuando se analizaron los factores asociados al rebrote se observó, como era de esperar, que el grado de actividad clínica en el momento de la suspensión del tratamiento, valorado especialmente por la proteína C reactiva (PCR), pero también la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, eran factores importantes en la aparición del rebrote¹¹. Breban et al¹² compararon en pacientes con EA activa el tratamiento con infliximab a demanda contra el tratamiento definido según ficha técnica del fármaco, y observaron que en los pacientes en tratamiento a demanda la tasa de respuesta clínica excelente (ASAS parcial remisión) era sensiblemente inferior (el 27 frente al 7%) a la del grupo de tratamiento reglado, lo que desaconsejaba la alternativa terapéutica a demanda. Sin embargo, todos estos estudios se caracterizan por incluir a pacientes muy evolucionados (tiempo medio de evolución de 14 años), con un grado de discapacidad importante, además de que se les retiró sistemáticamente el tratamiento con independencia del grado de remisión clínica de la enfermedad.

Se podría concluir que la suspensión del tratamiento en todos los pacientes, o incluso en la mayoría con buena respuesta clínica, no es una opción aceptable. Sin embargo, esta afirmación no permite descartar la posibilidad de valorar la suspensión del tratamiento en pacientes que presenten una remisión clínica real. Este supuesto es especialmente interesante a la luz de recientes estudios que han mostrado que la reintroducción de la terapia anti-TNF en pacientes con EA consigue, de una forma segura, respuestas terapéuticas similares a las inicialmente observadas antes de su suspensión^{10,13}.

¿Es posible definir remisión clínica en un paciente con EA?

Sólo existe una definición de remisión validada, aunque parcial (ASAS parcial remisión). Los pacientes que cumplen estos criterios están prácticamente asintomáticos (tabla 1) sin embargo, estos criterios se obtuvieron de los resultados de cinco ensayos terapéuticos con AINE, es decir, con un fármaco considerado sólo como tratamiento sintomático de la enfermedad, por lo que no incluyen variables objetivas como la PCR o variables de desenlace, con todos los inconvenientes que esto comporta para poder definir una auténtica remisión. En este sentido, los datos de estudios previos en que un 20-30% de los pacientes con terapia anti-TNF presentan remisión parcial y, sin embargo, menos de un 10% se halla en remisión al año de suspenderse el tratamiento, confirman las debilidades apuntadas en esta definición. Según la definición de Van der Helm-Van Mil modificada por Zochling et al¹⁴, podríamos definir remisión clínica como ausencia de signos y síntomas y ausencia de la progresión de la enfermedad (sin deterioro funcional ni progresión del daño estructural), y todo ello con persistencia suficiente, que debería ser como mínimo de 6 meses. Esta definición comporta dos conceptos diferentes respecto a la definición de ASAS parcial remisión: remisión de la progresión y persistencia de este estado durante un cierto tiempo antes de considerar que se está en remisión. Sin embargo, este concepto de remisión en las EA plantea una serie de problemas: variabilidad en la valoración de la actividad inflamatoria, irregularidad en la evaluación de las manifestaciones (especialmente las extraarticulares) y dificultad en la predicción de la progresión del daño estructural.

Valoración actividad inflamatoria

En la valoración de la actividad inflamatoria se utilizan básicamente variables subjetivas (tabla 2). Las variables

Tabla 1

Escalas de valoración de respuesta terapéutica según ASAS (Assessments in Ankylosing spondylitis)

Escala	Descripción
ASAS20%	Respuesta clínica es $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm EVA en al menos 3 de 4 de los dominios del ASAS-CM Sin empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm EVA en el 4 dominio restante
ASAS40%	Respuesta clínica es $\geq 40\%$ y ≥ 20 mm EVA en al menos 3 de 4 de los dominios del ASAS-CM Sin empeoramiento $\geq 40\%$ y ≥ 20 mm EVA en el 4 dominio restante
ASAS 4 de 5	Respuesta clínica es Mejoría en 5 de los 6 dominios siguientes sin deterioro del sexto: dolor, valoración general del paciente, función física, inflamación, movilidad espinal y proteína C reactiva
ASAS parcial remisión	Respuesta clínica es < 20 mm en EVA en cada uno de los 4 dominios del ASAS-CM

ASAS-CM: ASAS criterio de mejora incorpora 4 dominios: función física medida por BASFI, dolor espinal por EVA (0-100 mm), valoración general del paciente (EVA 0-100 mm) e inflamación: media de las preguntas 5-6 del BASDAI (intensidad y duración rigidez vertebral matutina).

Tabla 2

Valoración de la actividad y medidas de desenlace en la espondilitis anquilosante (EA) según OMERCAT (International Consensus Conference on Outcome Measures in Rheumatology) y ASAS (Assessments in Ankylosing spondylitis), y según los diferentes escenarios clínicos posibles

Dominio	Instrumento	Escenario		
		SMARD	Práctica clínica	DC-ART
Función física	BASFI o IFD	X	X	X
Dolor	EVA dolor (nocturno última semana)	X	X	X
Movilidad espinal	Expansión torácica, Schober modificado y Distancia occipucio-pared	X	X	X
Rigidez espinal	Duración rigidez matutina (última semana)	X	X	X
VGP	EVA (última semana)	X	X	X
Articulaciones	NAT (recuento 44)		X	X
Entesis	Ninguno recomendado		X	X
RFA	VSG y/o PCR		X	X
Radiografía de columna y cadera	AP y lateral, CL y CC; AP pelvis y sacroilíacas			X
Fatiga	Ninguno recomendado			X

AP: anteroposterior; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DC-ART: estudios para evaluar fármacos modificadores de enfermedad (mínimo 1 año); EVA: escala visual analógica (0-100 mm); IFD: índice funcional de Dougados; NAT: número de articulaciones tumefactas; SMARD: estudios para evaluar fármacos modificadores de síntomas (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos); X: se recomienda hacer la valoración.

objetivas como PCR y VSG tienen escasa sensibilidad, en especial en las formas axiales, y presentan sólo una discreta correlación con las demás variables clínicas utilizadas y las variables de desenlace. Recientemente el grupo ASAS ha publicado una nueva escala de valoración de la actividad inflamatoria en las espondiloartritis (ASDAS) en el que se combina y pondera variables clínicas junto con variables biológicas como PCR y VSG¹⁵. Los datos preliminares con esta nueva escala son especialmente buenos, aunque se precisa de más datos para establecer de forma definitiva la bondad de esta escala de valoración clínica en la predicción del daño estructural y en especial en la definición del concepto de remisión.

Evaluación manifestaciones extraarticulares

Algunas de ellas, como uveítis y psoriasis cutánea, son evidentes, pero otras (inflamación intestinal y entesitis), siendo ambas importantes en la fisiopatología de las espondiloartritis, no lo son tanto, o al menos no lo es tanto su valoración clínica.

La presencia de lesiones inflamatorias en el intestino, especialmente en el colon, puede observarse hasta en el 70% de los pacientes con espondiloartritis si se hacen colonoscopias seriadas, y su presencia se correlaciona con la actividad de la enfermedad¹⁶. Desde el punto de vista fisiopatológico, se consideran de gran importancia y se han relacionado con una posible puerta de entrada de antígenos que causan la EA. Sin embargo, no suelen dar manifestaciones clínicas, no existe una prueba de cribado fácil para su detección (la colonoscopia es una técnica agresiva para aplicarla indiscriminadamente), y la mejoría clínica de la enfermedad se asocia a mejoría clínica de las lesiones intestinales; por todo ello, no parece necesario su estudio exhaustivo e indiscriminado para poder establecer el concepto de remisión clínica.

La entesitis es uno de los signos clínicos distintivos de la familia de las espondiloartritis y para muchos investigadores la lesión inflamatoria principal en la EA. Su presencia, además, se ha relacionado con la actividad y con medidas de desenlace que marcan la discapacidad y la calidad de vida de estos pacientes; sin embargo, su evaluación clínica está en discusión y es contradictoria. Existen diferentes escalas de valoración clínica, como el índice de MANDEL, el de MASES, el de MASES modificado (incorpora la valoración de la fascia plantar) y, más recientemente, el índice de SPARCC (Grupo Canadiense de estudio de las espondiloartritis)¹⁷. Por otra parte, el BASDAI, principal escala en la evaluación clínica de estos pacientes, recoge en gran parte la actividad entesítica (especialmente en su pregunta 4), pero ninguno de estos instrumentos está aceptado por OMERACT

(International Consensus Conference on Outcome Measures in Rheumatology) como el instrumento definitivo para valorar la actividad entesítica de los pacientes con EA (tabla 2). De hecho, el grupo de expertos de OMERACT considera sólo necesario recoger si hay o no entesitis evidente clínicamente, sin utilizar ningún instrumento para su cuantificación, lo que presupone una clara deficiencia en la valoración clínica de estos pacientes. Recientemente, diversos estudios han definido actividad inflamatoria a nivel de las entesitis desde el punto de vista ecográfico (eco-Doppler), y además han mostrado que aproximadamente un 30% de las entesitis confirmadas por ecografía no se acompañan de manifestaciones clínicas y, por lo tanto, son indetectables en una evaluación clínica habitual¹⁸. En este sentido, se entiende que en los diferentes estudios la presencia de entesitis pueda variar entre un 20 y un 70% dependiendo del instrumento utilizado. A modo de resumen y para intentar aclarar la controversia que supone la valoración de la entesitis en los pacientes con EA, se podría decir que probablemente en la práctica clínica el BASDAI y la recogida de entesitis clínicamente evidentes sean suficiente, pero quizá para establecer el concepto de remisión se requiera de la ayuda de la ecografía en caso de dudas clínicas, especialmente si la ecografía consigue en un futuro confirmar en la práctica clínica la fiabilidad mostrada en los diferentes estudios publicados.

Predicción de la progresión del daño estructural

La radiografía simple de pelvis y columna vertebral es el método empleado para valorar el daño estructural en los pacientes con EA. Existen diferentes escalas radiológicas de valoración; entre las más empleadas destacan BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis radiology Index) y mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score). BASRI por su sencillez parece más adecuada para la valoración radiológica habitual (práctica clínica), mientras que mSASSS, por su sensibilidad al cambio, debería ser la utilizada en ensayos terapéuticos. Sin embargo, ninguna de ellas permite predecir la evolución del daño estructural, es decir, los cambios observados son cambios ya definitivos que agravan de forma irremediable el daño estructural de los pacientes con EA. Recientemente la irrupción de la resonancia magnética (RM) y muy especialmente en su modalidad de STIR (supresión grasa), que permite visualizar las lesiones inflamatorias agudas (edema óseo), ha supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz de las SpA, aunque su utilidad en su pronóstico y su seguimiento es controvertida. Maksymowych et al¹⁹ encuentran asociación entre las lesiones agudas observadas por RM y la progresión de la anquilosis vertebral. Sin embargo, la escasa sensibilidad de la RM en

la práctica clínica habitual para detectar lesiones, especialmente en columna, y la aparente disociación entre mejoría de las lesiones observadas por RM en pacientes en tratamiento con terapia anti-TNF y progresión de la anquilosis radiológica^{20,21} hacen que la utilidad de la RM como instrumento para predecir medidas de desenlace y, por ende, establecer la remisión clínica de estos pacientes, se halle en entredicho. En mi opinión, la necesidad de instaurar la petición de RM en todos los pacientes con EA como instrumento útil para predecir desenlace es discutible, pero sí podría ser útil su determinación en todos los pacientes con EA candidatos a terapia biológica para valorar su evolución tras el tratamiento, como una medida más de actividad que podría ayudarnos a establecer el concepto de remisión clínica verdadera.

Se podría concluir que la remisión clínica en un paciente con EA en tratamiento biológico debería suponer la ausencia de signos y síntomas de enfermedad en cualquier localización, asociado a ausencia de progresión de la enfermedad y todo ello durante un tiempo suficiente (aproximadamente 6 meses) para poder establecer su persistencia.

Recientemente, nuestro grupo de trabajo, basándose en lo expuesto anteriormente, decidió valorar las consecuencias de la retirada del tratamiento biológico en pacientes que presentaban una aparente remisión clínica²². Para ello diseñamos un estudio multicéntrico, abierto y prospectivo en el que se procedía a retirar el tratamiento anti-TNF (infiximab) a todos los pacientes con EA que después de la fase de inducción (a partir de la tercera dosis) presentaran ausencia de signos y síntomas de enfermedad, considerando como tal: BASDAI \leq 20 mm y PCR \leq 0,8 mg/dl, ausencia de artritis y entesitis (valorada clínicamente), y todo ello persistente en al menos dos infusiones consecutivas (4 meses). De los 36 pacientes incluidos en el estudio, 14 (41%) persistieron en remisión después de la suspensión del tratamiento durante todo el periodo de seguimiento (seguimiento medio, 6 meses).

En conclusión:

- La retirada sistemática del tratamiento biológico en pacientes con EA no es una opción terapéutica aconsejable, ni en pacientes con respuesta clínica buena o aparente remisión parcial, pues suele acompañarse de rebrote clínico de forma casi constante a corto plazo.
- En pacientes con EA no existe ninguna definición validada de remisión clínica. Una hipotética definición de remisión en estos pacientes debería incluir la ausencia de signos y síntomas de enfermedad en cualquier localización, junto con ausencia de progresión de la enfermedad y todo ello durante un tiempo suficiente para poder establecer su persistencia.
- En pacientes con EA en aparente remisión clínica (según se ha definido previamente), puede valorarse suspender temporalmente el tratamiento, especialmente teniendo en cuenta que en caso de rebrote la reintroducción del fármaco es segura y eficaz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol*. 2002;29:1236-43.

2. Currence S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983;26:186-90.
3. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis—results from the German rheumatological database. *German Collaborative Arthritis Centers*. *J Rheumatol*. 2000;27:613-22.
4. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(Suppl 28):S16-22.
5. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen 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.
6. 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.
7. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkman 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.
8. Barkham N, Keen H, 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.
9. 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.
10. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Schwebig 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.
11. 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.
12. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58:88-97.
13. 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.
14. Zochling J, Braun J. Remission in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(Suppl 43):S88-92.
15. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), and clinical and magnetic resonance imaging measures of disease activity in a 1 year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with TNF- α inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2009. [Epub ahead of print].
16. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology I. *Clinical aspects*. *J Rheumatol*. 1995;22:2266-72.
17. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Entesitis Index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:948-53.
18. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2003;48:523-33.
19. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum*. 2009;60:93-102.
20. Van der Heijde D, Landewé 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.
21. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé 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.
22. Torrente V, Gratacós J, Juanola X, Sanmartí R, Suárez D, Moreno M, et al. Infliximab withdrawal in patients with spondyloarthritis who presented criteria of clinical disease remission. An open study of clinical practise (REMINEA). *Arthritis Rheum*. 2009;60:5668-9.