

Actualización del tratamiento con AINE en espondiloartritis

Eugenio Chamizo

Sección de Reumatología. Hospital de Mérida. Mérida (Badajoz). España.

Introducción

La fusión espinal es la marca distintiva clínica y patológica de la espondilitis anquilosante (EA). Progresiona lenta y uniformemente hasta producir los cambios posturales, pérdida de flexibilidad y limitación funcional típicos de EA avanzada. Los objetivos de la terapia dirigida a los pacientes con espondiloartritis son¹: aliviar los síntomas (dolor, rigidez y fatiga), mantener la movilidad vertebral y periférica, prevenir la incapacidad física y reconocer y resolver las complicaciones articulares y extraarticulares. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) producen un alivio rápido del dolor y la rigidez y facilitan la movilidad y la realización de los ejercicios físicos^{2,3}, por lo que han sido la base del tratamiento desde 1950. Pero el objetivo ideal es conseguir detener la progresión del daño estructural. En esta década se han producido mejoras significativas en diversas áreas de conocimiento y en herramientas para el diagnóstico, tratamiento y valoración de la enfermedad. A pesar del desarrollo de los anti-TNF, que ha supuesto una revolución terapéutica, los pilares básicos del tratamiento de EA siguen siendo la educación del paciente, los programas continuados de ejercicios y los AINE. Así lo confirman las encuestas de población⁴, en las que el 80% de los pacientes con EA se encuentra tomando AINE durante los últimos 12 meses, en general con un grado elevado de satisfacción. Los AINE más frecuentemente usados son indometacina, diclofenaco y los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib), entre otros^{4,5}. La revisión de los ensayos clínicos aleatorizados muestra la eficacia de los AINE para aliviar el dolor y mejorar la función en la EA comparados con placebo⁶⁻¹², pero aquéllos no han podido establecer diferencias significativas de eficacia o seguridad entre los diferentes AINE^{6,13-35}, incluida fenilbutazona. En general, los ensayos eran de muy corta duración, con una muestra muy pequeña y con escasa homogeneidad entre ellos. Dos coxib han demostrado ser superiores a placebo y, al menos, tan eficaces como los AINE en el tratamiento de

los pacientes con EA^{36,37}. Dos revisiones sistemáticas recientes^{38,39} confirman que existe evidencia de buena calidad de que AINE y coxib mejoran el dolor articular axial y periférico y la función de los pacientes con EA comparados con placebo, en un corto período, aunque el efecto en la afección axial es mayor. La clara respuesta de los pacientes con EA a los AINE (rápida, intensa y no mantenida tras la suspensión del fármaco) y sus conocidos efectos secundarios ha llevado, por un lado, a utilizar esta respuesta con fines diagnósticos y pronósticos y, por otro, al consumo, preferentemente a demanda, de los AINE en la práctica clínica.

Importancia de los AINE en la espondilitis anquilosante

La primacía de los AINE se sustenta en sus propios méritos, así como en la ausencia de fármacos modificadores de la afección axial y del coste de los agentes biológicos. Los AINE producen una mejoría inequívoca del dolor de espalda dentro de las 48 h de su administración y una rápida reaparición de los síntomas tras su suspensión. Este rápido y transitorio efecto fue utilizado por Amor et al⁴⁰ para incluirlo entre los 12 criterios que propuso para la clasificación de espondiloartritis en 1990. Le adjudicó 2 de los 6 puntos necesarios para clasificar a un paciente. Los criterios de clasificación fueron evaluados en 1991 en un estudio transversal y multicéntrico realizado en Francia⁴¹. De 741 pacientes con dolor de espalda (69 con EA y 672 controles), respondieron a AINE el 77% de los casos frente al 15% de los controles (sensibilidad; 75% y especificidad, 85%). Se pudo calcular un valor predictivo positivo del 34% y negativo, del 97%, que significa que en esta población si un paciente con dolor de espalda no responde a AINE, la probabilidad de que tenga EA es tan baja como un 3%. La respuesta a AINE también ha sido incluida en una propuesta reciente de enfoque sistemático para el diagnóstico precoz de EA en pacientes jóvenes con lumbalgia crónica (> 3 meses)⁴². Por otra parte, la falta de respuesta satisfactoria a AINE durante los primeros 2 años de la enfermedad se considera factor de mal pronóstico para la evolución de la EA⁴³ y el fallo terapéutico con 2 o más AINE durante al menos 3 meses es un requisito para la administración de anti-TNF (factor de

Correspondencia: Dr. E. Chamizo Carmona.
Sección de Reumatología. Hospital de Mérida.
Polígono Nueva Ciudad, s/n. Mérida. 06800 Badajoz. España
Correo electrónico eugeniochamizo@arraskis.es

necrosis tumoral) a un paciente con EA (criterios de NY) en actividad persistente⁴⁴.

Evaluación de la eficacia de los AINE

La ausencia de instrumentos estandarizados de medida y la enorme variabilidad clínica de los pacientes han dificultado la evaluación de la actividad de la enfermedad. El grupo ASAS trabaja desde 1995 en la creación de variables de desenlace para la valoración de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento tanto en la clínica como en los estudios^{45,46}. Las más utilizadas son: valoración general del paciente, dolor espinal, BASFI y rigidez matutina. El índice mSASSS ha demostrado ser el más sensible a los cambios radiológicos en la columna⁴⁷. Los instrumentos validados y los criterios de respuesta ASAS aportan homogeneidad al lenguaje médico y facilitan la presentación de resultados y la comparación de estudios. Además, unidos a la respuesta sintomática a los AINE, la falta de respuesta de la función a placebo y la escasa medicación concomitante de los pacientes convierten a la EA en un *modelo humano de evaluación de AINE*. Un estudio controlado y aleatorizado, con 246 pacientes con EA (según criterios de NY), comparó la eficacia de placebo, celecoxib 200 mg y ketoprofeno 200 mg diarios durante 6 semanas³⁶. La mejoría significativa observada en el BASFI de los pacientes tratados con ketoprofeno (-6) y celecoxib (-12), pero no con placebo ($p = 0,05$ y $p = 0,001$, respectivamente), ilustra la idoneidad del modelo para detectar la eficacia de los AINE a corto plazo.

Comparación de AINE y/o dosis

Obviamente, es mucho más difícil y se requiere mayor duración del estudio para detectar diferencia de eficacia entre distintas dosis y/o diferentes AINE que entre un AINE y un placebo. La escasa duración de la mayoría de los estudios controlados y aleatorizados comparativos entre AINE puede ser la causa de la evidencia de que todos los AINE muestran la misma eficacia. Los resultados de un estudio⁶ de 473 pacientes con EA distribuidos en 3 brazos activos (meloxicam 15 mg, meloxicam 22,5 mg y piroxicam 20 mg) y placebo durante 6 semanas con extensión ciega a un año demostraron que a las 6 semanas no había diferencias entre las intervenciones activas (todas superiores a placebo), pero al año meloxicam 22,5 fue superior a las otras opciones, lo que indica que la duración de 1 año es más apropiada para detectar diferencias (eficacia y seguridad) entre 2 dosis y/o 2 AINE y que el análisis de supervivencia de cada intervención (porcentaje que continúa tomando el fármaco) puede ser más sensible que la diferencia en los cambios medios convencionales o en el porcentaje de

respondedores. Por otro lado, llama la atención la proporción de pacientes del grupo placebo (el 58 y el 26% durante 6 y 52 semanas, respectivamente) que se mantuvieron sin tomar AINE, e invita a reflexionar sobre la necesidad de que los pacientes con EA tomen diariamente un tratamiento sintomático para una enfermedad cuya evolución no es uniforme. Más aún cuando un reciente metaanálisis⁴⁸ indica que la gastropatía por AINE (úlceras y erosiones) y sus complicaciones están más relacionadas con la duración del tratamiento que con el fármaco usado, si bien indometacina presenta un peor perfil que los demás.

Papel de coxib en la espondilitis anquilosante

Dos inhibidores selectivos de la COX-2, celecoxib³⁶ y etoricoxib³⁷, han demostrado ser efectivos en EA. Con celecoxib se ha comprobado una relación dosis-respuesta a 12 semanas, con una tasa de toxicidad gastrointestinal menor que sus comparadores, lo que indica que los coxib pueden proporcionar una alternativa segura a los AINE no selectivos en los pacientes con EA⁴⁹. Por otra parte, etoricoxib 90 y 120 mg mostró una eficacia superior que naproxeno 1.000 mg diarios a largo plazo (52 semanas). El significado clínico de la diferencia en eficacia fue corroborado por los resultados ASAS-20 y la tasa de abandonos por ineficacia³⁷. En la fase controlada con placebo (6 semanas), las 3 ramas activas aliviaron eficazmente los síntomas axiales de la EA con independencia de la existencia de artritis periférica, aunque el tamaño del efecto fue mayor en los pacientes sin enfermedad periférica⁵⁰.

Toxicidad de los AINE

Mientras la efectividad de un tratamiento se evalúa en una patología concreta, los datos de toxicidad se debe obtenerlos del total de pacientes que utilizan dicho tratamiento. De los estudios observacionales^{5,51,52}, que suelen dar una idea más real de la toxicidad que los estudios controlados y aleatorizados, se desprende que aproximadamente el 40% de los pacientes manifiestan tener toxicidad, el 30% la considera importante y casi el 20% suspende los AINE cada año. Dos tercios de los pacientes que suspenden un AINE no cambian a otro inmediatamente, lo que indica un uso esporádico de los AINE para tratar sólo episodios de dolor⁵².

Toxicidad gastrointestinal

La mejor evidencia disponible sobre la seguridad gastrointestinal de los AINE puede ser obtenida de las recomendaciones EULAR para el manejo de la artrosis

de cada una⁵³: los AINE producen un riesgo incrementado de hemorragia gastrointestinal que es dependiente de la dosis. Por lo tanto, su toxicidad contrarresta sus beneficios. Aunque los coxib o la adición de gastroprotectores (inhibidores de la bomba de protones) a AINE no selectivos pueden reducir significativamente el riesgo de hemorragia, estas estrategias sólo son coste-efectivas en los pacientes de mayor riesgo. Además, la asociación de aspirina a un coxib elimina la reducción del riesgo gastrointestinal con respecto a los AINE^{54,55}. La toxicidad intestinal distal por AINE está cobrando cada vez mayor importancia⁵⁶. Es muy frecuente encontrar aumento de permeabilidad y lesiones mucosas en el intestino delgado de pacientes con EA⁵⁷, en consumidores crónicos de AINE e incluso en personas sanas, pero generalmente son subclínicas^{58,59}. Estudios recientes indican que la inhibición dual de COX-1 y COX-2 es clave para que se desencadene una lesión intestinal o un brote de enfermedad inflamatoria intestinal por AINE⁶⁰⁻⁶².

Toxicidad cardiovascular

La ventaja de los coxib, por la ausencia de riesgo gastrointestinal, ha sido rápidamente enjugada por la aparición de noticias que le confieren un mayor riesgo cardiovascular⁶³. La COX-2 genera la producción de prostaciclina (PGI2) en el endotelio, y la COX-1, la producción plaquetaria de tromboxano (TX) A2. Ambos (PGI2 y TXA2) tienen efectos opuestos en la agregación plaquetaria y la proliferación y el tono vascular. Tanto los AINE como los coxib inhiben la COX-2 (acción antiinflamatoria). Los AINE producen inhibición reversible de la COX-1 de forma variable en función de especificidad, dosis, potencia, vida media, etc. En la medida en que el fármaco produce un desequilibrio entre PGI2 y TXA2 parece aumentar el riesgo de toxicidad cardiovascular (hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular agudo [ACVA]), aunque también influyen otros mecanismos, como los renales^{65,65}. Un metaanálisis de datos de eventos vasculares graves (IAM, ACVA y muerte vascular) publicados y no publicados de estudios controlados y aleatorizados, que comparaba coxib con placebo y/o con otro AINE durante al menos 4 semanas, mostró que los coxib, igual que los AINE –con la posible excepción de naproxeno a dosis elevadas–, están asociados con un moderado incremento del riesgo vascular, pero no pudo contestar sobre la posible relación del riesgo cardiovascular con la dosis y el tiempo de administración de AINE y coxib⁶⁶. Las dosis antiagregantes de ácido acetilsalicílico parecen proteger del exceso de riesgo cardiovascular de los AINE pero no de los coxib⁶⁶⁻⁶⁸. Por último, parece que la suspensión brusca de un tratamiento prolongado conlleva un incremento del riesgo de IAM⁶⁹.

Los pacientes con espondiloartritis presentan un aumento del riesgo cardiovascular similar al de otras artritis inflamatorias⁷⁰ y probablemente relacionado con una aterosclerosis acelerada⁷¹, que comporta un incremento de la mortalidad por EA⁷². En cambio, no suelen encuadrarse, por su edad y ausencia de medicación concomitante, en el grupo de riesgo gastrointestinal. Por lo tanto, parece que el uso de coxib en EA sería apropiado únicamente en los pacientes con riesgo gastrointestinal elevado y riesgo cardiovascular bajo. No obstante, los efectos aterogénicos de los AINE tradicionales necesitan ser examinados minuciosamente.

Duración del tratamiento con AINE

El momento de iniciar un AINE en EA no depara muchas dudas. Éstas surgen cuando el AINE es eficaz y consideramos las ventajas y los riesgos de su uso prolongado o intermitente. Muchos reumatólogos⁷³ y pacientes^{5,52} utilizan AINE sólo para el dolor intenso, ya que siempre se ha asumido que los AINE no modifican la historia natural de la EA. Pero una búsqueda cuidadosa nos depara que no hay evidencias de que los AINE no modifican el curso de la EA. Por el contrario, hace 30 años ya se propuso el tratamiento continuo con fenilbutazona para ralentizar la progresión de la fusión espinal en la EA⁷⁴, pero esta observación enseguida fue descartada y olvidada. Recientemente, Wanders et al⁷⁵ publicaron evidencia de que el tratamiento continuo con AINE reduce la progresión radiológica sin un aumento significativo de la toxicidad con respecto al tratamiento a demanda. Un estudio controlado y aleatorizado compara la eficacia de dos modalidades de tratamiento (continua y a demanda) a 2 años, utilizando el mismo patrón de ajuste de la medicación. Utilizaron el índice mSASSS (rango, 0-72) para medir los cambios espinales crónicos. Aunque la mayoría de los pacientes en ambos grupos no tuvieron cambios radiológicos detectables (el 22% en el grupo continuo comparado con el 45% en el grupo a demanda), se comprobó una diferencia estadísticamente muy significativa en el incremento medio del daño radiológico a 2 años (0,4 unidades comparado con 1,5 unidades) a favor de la modalidad de tratamiento continuo ($p = 0,002$). La diferencia entre los 2 grupos es mayor cuando se compara sólo la proporción de pacientes que tuvieron alguna progresión radiológica. La medición de la progresión radiológica con el mismo método en 41 pacientes tratados con anti-TNF durante 2 años fue también 0,4 unidades⁷⁶. La fusión es un proceso acumulativo, y no está claro si estas diferencias pueden traducirse en cambios clínicamente relevantes en la flexibilidad de la columna o la capacidad funcional. Pero existen evidencias previas de que la administración de AINE inhibe la formación ósea en un modelo experimental de EA en ratas⁷⁷ y pre-

viene la formación heterotópica de hueso después de la artroplastia de cadera en humanos⁷⁸.

Conclusiones

Los AINE, junto con las medidas no farmacológicas, continúan siendo la primera línea de tratamiento en la EA. No hay evidencia suficiente para recomendar un uso continuo o a demanda, ya que se debe sopesar el potencial beneficio en la progresión del daño radiológico con potenciales efectos deletéreos gastrointestinales y cardiovasculares ulteriores en cada paciente. Se necesita precisar el concepto de modificación de la enfermedad y validar instrumentos más sensibles de medida del daño estructural, así como estudios de AINE a largo plazo para confirmar su potencial acción inhibitoria de la fusión ósea y para cuantificar la magnitud del riesgo cardiovascular en función de la dosis y el tiempo de administración. Mientras tanto, parece prudente recomendar el uso pautado de AINE a dosis plenas durante los períodos de actividad considerando siempre los potenciales riesgos cardiovasculares y gastrointestinales de cada paciente. A la luz de los resultados de estudios recientes que demuestran una utilización indiscriminada de gastroprotección⁷⁹ y coxib⁸⁰ en otras enfermedades reumáticas, es necesario recordar que la elección entre AINE y coxib debe estar basada en el riesgo potencial del paciente para desarrollar complicaciones gastrointestinales. Cuando un paciente no muestre una respuesta satisfactoria al uso de AINE a dosis plenas, de acuerdo con las recomendaciones vigentes en las sociedades nacionales e internacionales de reumatología, se deberá tratarlo con otros fármacos según las características, necesidades y expectativas del paciente.

Bibliografía

- Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL, et al. Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:210-23.
- Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis [Review]. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3:iii:40-50.
- Akkoc N, Van der Linden S, Khan MA. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2006;20:539-57.
- Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis—a population-based survey. *Clin Rheumatol.* 2006;26:794-800.
- Calin A, Elwood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1990;17:801-3.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology.* 1999;38:235-44.
- Dougados M, Nguyen M, Caporal R, Legeais J, Bouxin-Sauzet A, Pellegrin-Guegnault B. Ximoprofen in ankylosing spondylitis. A double blind placebo controlled dose ranging study. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:243-8.
- Dougados M, Caporal R, Doury P, Thiesse A, Pattin S, Laffez B. A double blind crossover placebo controlled trial of ximoprofen in as. *J Rheumatol.* 1989;16:1167-9.
- Jajic I, Nekora A, Chadri HA. Pirprofene, indometacine et placebo dans la spondylarthrite ankylosante. *Comparison en double insu.* *Nouv Presse Med.* 1982;11:2491-3.
- Shipley M, Berry H, Bloom B. A double-blind cross-over trial of indomethacin, fenoprofen and placebo in ankylosing spondylitis, with comments on patient assessment. *Rheumatol Rehabil.* 1980;19:122-5.
- Calcraft B, Tildesley G, Evans KT, et al. Azapropazone in the treatment of ankylosing spondylitis: a controlled clinical trial. *Rheumatol Rehabil.* 1974;13:23-9.
- Sturrock RD, Hart FD. Double-blind cross-over comparison of indomethacin, flurbiprofen, and placebo in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1974;33:129-31.
- Battle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. *Aceclofenac indomethacin study group.* *J Rheumatol.* 1996;23:1200-6.
- Villa Alcazar LF, De Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitos E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. *Spanish study group on aceclofenac in ankylosing spondylitis.* *J Rheumatol.* 1996;23:1194-9.
- Carcassi C, La Nasa G, Perpignano G. A 12-week double-blind study of the efficacy, safety and tolerance of pirazolac b.i.d. Compared with indomethacin t.i.d. in patients with ankylosing spondylitis. *Drugs U Exp Clin Res.* 1990;16:29-37.
- Bird HA, Le Gallez P, Astbury C. A parallel group comparison of tenoxicam and piroxicam in patients with ankylosing spondylitis. *Pharmatherapeutica.* 1986;4:457-62.
- Calabro JJ, Eyvazzadeh C, Weber CA. Contemporary management of ankylosing spondylitis [Review]. *Comprehensive Therapy.* 1986;12:11-8.
- Doury P, Roux H. Isoxicam vs ketoprofen in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22 Suppl 2:157-60.
- Franssen MJ, Gribnau FW, Van de Putte LB. A comparison of diflunisal and phenylbutazone in the treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1986;5:210-20.
- Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Brin EL, Sattler LP. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis: a comparison with phenylbutazone. *Am J Med.* 1986;80:120-6.
- Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis: a comparison with indomethacin. *Am J Med.* 1986;80:127-32.
- Khan MA. Diclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis: review of worldwide clinical experience and report of a double-blind comparison with indomethacin. *Semin Arthritis Rheum.* 1985;15 Suppl 1:80-4.
- Armstrong R-D, Laurent R, Panayi G-S. A comparison of indoprofen and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *Pharmatherapeutica.* 1984;3:637-41.
- Tannenbaum H, DeCoteau WE, Jeal E. A double blind multicenter trial comparing piroxicam and indomethacin in ankylosing spondylitis with long-term follow-up. *Curr Ther Res.* 1984;36:426-35.
- Romberg O. Comparison of piroxicam with indomethacin in ankylosing spondylitis. *Am J Med.* 1982;73 Suppl:58-62.
- Sydney OA. Comparison of piroxicam with indomethacin in ankylosing spondylitis: a double-blind crossover trial. *Br J Clin Pract.* 1981;35:40-4.
- Bird HA, Rhind VM, Pickup ME, et al. A comparative study of benoxaprofen and indomethacin in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1980;6 Suppl:139-42.
- Burry HC, Siebers R. A comparison of flurbiprofen with naproxen in ankylosing spondylitis. *N Z Med J.* 1980;92:309-11.
- Nahir AM, Scharf Y. A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil.* 1980;19:189-98.
- Rejholec V, Vapaatalo H, Tokola O, Gothoni G. Tolfenamic acid in ankylosing spondylarthritis: a double-blind comparison to indomethacin. *Scand J Rheumatol.* 1980;36 Suppl:1-7.
- Wordsworth BP, Ebringer RW, Coggins E, Smith S. A double-blind cross-over trial of fenoprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil.* 1980;19:260-3.
- Ansell BM, Major G, Liyanage SP, Gumpel JM, Seifert MH, Mathews JA, et al. A comparative study of Butacote and Naprosyn in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1978;37:436-9.
- Mena HR, Willkens RF. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen or phenylbutazone. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;11:263-6.
- Jessop JD. Double-blind study of ketoprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil.* 1976; Suppl:37-42.
- Calin A, Grahame R. Double-blind cross-over trial of flurbiprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Br Med J.* 1974;4:496-9.
- Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van der Heijde D, Olivier I. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* 2001;44:180-5.

37. Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1205-15.
38. Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review [Review]. *Drugs.* 2005;65:2111-27.
39. 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 [Review] [199 refs]. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:423-32.
40. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85-9.
41. Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes C-J, Dubost J-J, Roux H, et al. Evaluation des critères de spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). Une étude transversale de 2228 patients. *Ann Med Interne (Paris).* 1991;142:85-9.
42. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535-43.
43. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994;21:1883-7.
44. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans Beal'IAS' International Working Group, European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:442-52.
45. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:951-4.
46. Anderson J-J, Baron G, Van der Heijde D, Felson D-T, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1876-86.
47. Wanders AJ. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2622-32.
48. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:759-66.
49. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:1805-12.
50. Gossec L, Van der Heijde D, Melian A, Krupa D-A, James M-K, Cavanaugh P-F, et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1563-9.
51. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res.* 1999;12:247-55.
52. Ward MM, Kuzis S. Medication toxicity among patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:234-41.
53. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64:669-81.
54. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FWA, Schnitzer TJ, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:675-84.
55. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterol.* 2004;127:395-402.
56. Adebayo D, Bjarnason I. Is nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastroprotection? *Postgrad Med J.* 2006;82:186-91.
57. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam KD, Cuvelier C, Mielants H, et al. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin N A.* 1998;24:785-813.
58. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:133.
59. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAIDs users. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:55.
60. Laine L, Smith R, Min K, et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:751-67.
61. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:203-11.
62. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:311-7.
63. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1968-78.
64. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N.Engl J Med.* 2004;351:1709-11.
65. Crofford LJ, Breyer MD, Strand CV, Rushitzka F, Brune K, Farkouh ME, et al. Cardiovascular effects of selective COX-2 inhibition: is there a class effect? The International COX-2 Study Group. *J Rheumatol.* 2006;33:1403-8.
66. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8.
67. García-Rodríguez LA, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Medicine.* 2005;3:19.
68. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al; for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
69. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164:2472-6.
70. Han CH, Robinson D-W, Hackett M-V, Paramore L-C, Fraeman K-H, Bala M-V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167-72.
71. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:203-9.
72. Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34:585-92.
73. Braun J, Baraliakos X, Godolias G, Bohm H. Therapy of ankylosing spondylitis – a review. Part i: conventional medical treatment and surgical therapy [Review]. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:97-108.
74. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column and ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol.* 1976;5:60-4.
75. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial [See comment]. *Arthritis Rheum.* 2005;52:97-108.
76. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor a antibody infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1462-6.
77. Lussier A, De Medicis R. Correlation between ossification and inflammation using a rat experimental model. *J Rheumatol.* 1983;11 Suppl:114-7.
78. Fransen M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3): CD00160.
79. Benito-García E, Michaud K, Wolfe F. Gastrointestinal prophylactic therapy among patients with arthritis treated by rheumatology specialists. *J Rheumatol.* 2006;33:779-84.
80. Greenberg JD, Bingham III CO, Abramson SV, Reed G, Kishimoto M, Hinkle K, et al, for the CORRONA investigators. Assessment of coxib utilization by rheumatologists for nonsteroidal antiinflammatory drug gastroprotection prior to the COXIB market withdrawals. *Arthritis Rheum.* 2006;55:543.