



Formación médica continuada

Monitorización y valor pronóstico por resonancia magnética de los tratamientos biológicos en las espondiloartritis[☆]

José María Martos Becerra^{a,*}, José Antonio Carrasco Fernández^b y Antonio Cano Sánchez^c

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital de Alta Resolución de Puente Genil, Córdoba, España

^b Servicio de Reumatología, Centro Hospitalario La Mancha Centro, Ciudad Real, España

^c Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2008

Aceptado el 13 de febrero de 2008

on-line el 6 de marzo de 2009

Palabras clave:

Resonancia magnética
Espondiloartritis
Tratamiento

Keywords:

MRI
Spondyloarthritis
Treatment

RESUMEN

El diagnóstico precoz y la respuesta al tratamiento en los pacientes con espondiloartritis han supuesto, desde siempre, un reto dada la escasez de técnicas de imagen que demostrasen, de manera cuantitativa, la inflamación en columna y articulaciones sacroilíacas.

Durante los últimos 2 años se han llevado a cabo importantes avances en el uso de la resonancia magnética (RM) para el estudio de las espondiloartritis. La posibilidad de cuantificar la inflamación que ocurre en estos pacientes mediante la utilización de diferentes sistemas de puntuación permite no sólo llevar a cabo el diagnóstico de forma precoz, sino además valorar la respuesta de los pacientes con espondiloartritis a diferentes agentes terapéuticos, en especial a las nuevas terapias biológicas.

Se han publicado varios ensayos controlados con dichos fármacos que muestran la disminución de las lesiones inflamatorias en RM. Esta revisión se centra, brevemente, en las técnicas y los sistemas de puntuación de RM utilizados, así como en los datos aportados por dichos estudios, que valoran la respuesta al tratamiento con terapias biológicas mediante las imágenes de RM.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Follow up and prognostic value using magnetic resonance imaging in patients with spondyloarthritis treated with biologic agents

ABSTRACT

Early diagnosis and assessment of the response to treatment in patients suffering from spondyloarthritis have always been challenging due to the lack of imaging techniques able to demonstrate spinal and sacroiliac inflammation.

The last 2 years have seen important advances in the use of magnetic resonance imaging (MRI) for the study of spondyloarthritis. The possibility of quantification of inflammatory lesions using different scoring systems allows not only an early diagnosis, but the assessment of the response to several therapeutic agents, especially those known as «biological therapies».

A number of randomized controlled trials of anti-tumor necrosis factor agents have been published showing regression of inflammatory lesions in MRI. This review discusses briefly the techniques and scoring systems used and all the evidences that exist about assessing treatment in spondyloarthritis.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años el diagnóstico precoz y la valoración de la respuesta al tratamiento de las espondiloartritis está sufriendo cambios muy importantes debidos a la introducción de la resonancia magnética (RM) como técnica de imagen en estos pacientes.

La afección osteomuscular en las espondiloartritis puede ser de dos tipos: la producida por cambios inflamatorios y los cambios estructurales que siguen a éstos.

Tradicionalmente, para el diagnóstico y la clasificación de los pacientes con sospecha de espondiloartritis, las radiografías de articulaciones sacroilíacas y de columna son las pruebas de elección. Estas radiografías permiten detectar de forma clara los cambios estructurales, mientras que, para detectar la inflamación activa, la RM se está convirtiendo en la técnica de elección¹, tras haberse demostrado que puede mostrar las alteraciones inflamatorias de forma precoz^{2,3}.

[☆] Nota: Sección acreditada por el SEAFORMEC con 11,9 créditos. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.reumatologiaclinica.org>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martakos@hotmail.com (J.M. Martos Becerra).

La utilización de la RM ha supuesto una increíble mejora en la evaluación de los pacientes con espondiloartritis, dadas su capacidad para realizar un diagnóstico de forma precoz y la posibilidad que nos brinda de detectar la inflamación activa (que no puede ser detectada de forma fiable mediante datos clínicos y de laboratorio). Además, permite la cuantificación de la inflamación espinal, por lo que la RM se incorpora, cada vez más, a los ensayos clínicos para el diseño de nuevos agentes terapéuticos⁴. Esta revisión se centra en el papel que la RM puede tener en la valoración de la respuesta al tratamiento mediante terapias biológicas en pacientes con espondiloartritis.

Técnica

Se suele estudiar las articulaciones sacroilíacas en RM en un plano semicoronal, orientado a través del eje mayor del hueso sacro. Esto permite visualizar el componente cartilaginoso de la articulación, que presenta una forma convexa con su ápex orientado anteroinferiormente. En ocasiones, se puede estudiar las articulaciones sacroilíacas en plano axial, orientadas perpendicularmente a las secciones transaxiales descritas anteriormente, lo que permite estudiar las estructuras ligamentosas de la porción posterosuperior de la articulación.

La columna se estudia, generalmente, en plano sagital, y se suele dividir en dos segmentos: uno superior, que incluye la columna cervical y las vértebras dorsales (generalmente C1-T10) y otro inferior, que incluye las últimas vértebras dorsales y las lumbares (T10-S2).

Hasta el momento se utilizan cuatro tipos de secuencias en el estudio de pacientes con espondiloartritis⁵. Una secuencia potenciada en T1 (utilizada para evaluar cambios estructurales y obtener imágenes que sirvan de guía anatómica), una secuencia T2 FSE con supresión grasa, una secuencia STIR (*short tau inversion recovery*) o una secuencia T1 con supresión grasa y administración de contraste paramagnético. Estas tres últimas son las que van a mostrar los hallazgos inflamatorios, bien al poner de manifiesto el edema de médula ósea (T2 y STIR) o bien al mostrar el aumento de vascularización que ocurre en las zonas con inflamación.

Los hallazgos inflamatorios aparecen en forma de lesiones hiperintensas en secuencias T2, STIR y con contraste paramagnético (fig. 1). La afección de articulaciones sacroilíacas suele ser unilateral al comienzo (de predominio en el sector ilíaco de la articulación), para luego hacerse bilateral y afectar también al sector sacro.

Los signos en la columna suelen localizarse en las zonas de transición cervicotorácica y toracolumbar, y afectan tanto a cuerpo

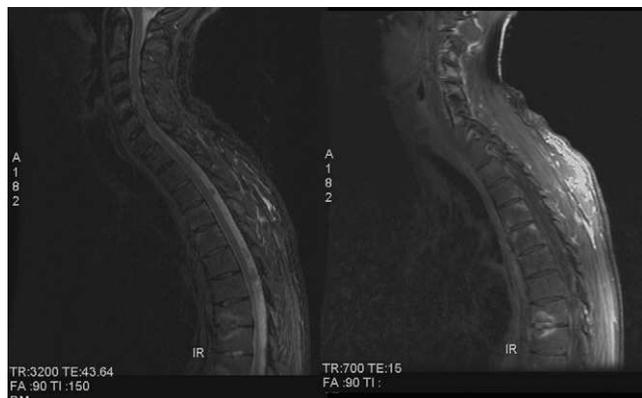


Figura 1. Afectación inflamatoria en la columna. Se aprecia hiperintensidad en secuencia STIR y T1 con gadolinio, que afecta a múltiples cuerpos vertebrales de la columna torácica.

vertebral, como a elementos posteriores vertebrales e incluso al disco intervertebral.

Sistemas de puntuación

El desarrollo de diferentes sistemas que, mediante RM, permiten cuantificar la inflamación, ha supuesto un interesante avance en el estudio de los pacientes con espondiloartritis. Gracias a ellos es posible valorar el cambio en la actividad inflamatoria que se produce tras la administración de determinados agentes terapéuticos.

Hasta la fecha, se han descrito varios sistemas de puntuación para las articulaciones sacroilíacas, tanto para valorar la actividad de la sacroileítis como para determinar las alteraciones estructurales encontradas.

Hay seis métodos reconocidos por la OMERACT para la valoración de lesiones inflamatorias sacroilíacas: los sistemas MISS, Leeds, Aarhus, SPARCC y dos iniciativas propuestas por Sieper-Rudwaleit y Hermann-Bollow⁶. Solamente el sistema desarrollado en Aarhus se ha publicado de forma completa, mientras que MISS y SPARCC han aparecido en forma de resumen. Los demás no han sido publicados. De todos ellos, algunos utilizan secuencias con contraste (gadolinio), mientras que otros solamente utilizan secuencias STIR. Las puntuaciones varían desde una forma general para toda la articulación hasta puntuaciones detalladas de cuadrantes articulares en varios cortes. El cambio a lo largo del tiempo en las puntuaciones y la capacidad de discriminación de los métodos de puntuación entre pacientes casi nunca se ha investigado⁶. La concordancia intraobservador se demostró como muy buena o excelente, mientras que entre observadores fue sólo pobre a moderada, excepto en el sistema SPARCC, que fue muy buena. En general, todas las observaciones se basaron en un escaso número de imágenes y lectores y fueron obtenidas únicamente en los centros donde se desarrollaron los sistemas.

Para valorar la actividad del proceso inflamatorio en la columna se han propuesto, hasta el momento, cuatro métodos: SPARCC, Leeds, Berlín y ASSpiMRI-a (tabla 1)^{7,8}. De todos ellos, únicamente el ASSpiMRI-a utiliza el gadolinio de forma estándar. El método de Berlín se basa en el ASSpiMRI-a con la modificación de eliminar el uso de gadolinio y de no incluir las erosiones como parte de la puntuación final de cada unidad vertebral. Estos dos métodos puntúan todas las vértebras desde C2 hasta S1, mientras que el de Leeds incluye sólo las vértebras lumbares, y el SPARCC, solamente las seis unidades discovertebrales más afectadas. Únicamente los métodos SPARCC y ASSpiMRI-a presentan datos acerca de su fiabilidad. Para ambos métodos la concordancia intraobservador y entre observadores fue de buena a excelente⁶.

En general, hay poca información acerca de la reproducibilidad, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio de todos estos métodos de puntuación (tanto en articulaciones sacroilíacas como en columna). Los métodos que valoran los cambios inflamatorios parecen ser más útiles que los que valoran los cambios estructurales, e incluso se empieza a cuestionar la capacidad de la RM para detectar éstos últimos⁶.

Valoración de la respuesta al tratamiento

Sin duda, la llegada de las conocidas como «terapias biológicas» en los últimos años, con fármacos que inhiben de forma específica la vía de las citocinas (como, por ejemplo, los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa [TNF α]) ha modificado extraordinariamente el manejo terapéutico de las espondiloartritis⁹. Hay tres principios activos antagonistas del

Tabla 1
Características técnicas de los sistemas de puntuación que valoran la actividad en la columna

| Método | Secuencias | Plano | Grosor de corte | Puntuación por... | Segmentos | Grados | Intervalo |
|---------------------------|-------------------------|---------|-----------------------------|--|--|---|-----------|
| SPARCC | T1 SE, STIR | Sagital | 3-4 mm (12 cortes en total) | Unidad discovertebral dividida en cuatro cuadrantes | 6 unidades que muestren las alteraciones más significativas en STIR. Valorar tres cortes consecutivos para cada lesión | 12 por presencia de edema en unidad discovertebral; puntos extra por intensidad y profundidad | 0-108 |
| Leeds | T2 SPIR | Sagital | | Cuerpo vertebral, apófisis espinosas, articulaciones interapofisiarias tejidos blandos paraespinales | 5 vértebras lumbares | Número de lesiones | |
| Berlin (Sieper-Rudwaleit) | STIR | Sagital | | Unidad vertebral | 23 unidades vertebrales (C2/C3-L5/S1) | Edema de médula ósea (0-3) | 0-69 |
| ASSpiMRI-a | STIR, T1 tras gadolinio | Sagital | | Unidad vertebral | 23 unidades vertebrales (C2-S1) | Edema de médula ósea | (0-6) |

TNF α sobre los que se han realizado estudios: adalimumab, etanercept e infliximab, con abundantes evidencias que apoyan la efectividad de dichos agentes para mejorar los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante¹⁰⁻¹². Además, datos recientes indican que estos fármacos también pueden tener actividad modificadora de la enfermedad desde el punto de vista estructural⁹.

El infliximab ha demostrado ser clínicamente efectivo en la espondilitis anquilosante¹³.

Baraliakos et al¹⁴ evaluaron la progresión radiográfica en la columna cervical y lumbar en pacientes con espondilitis anquilosante tratados tanto con infliximab como con terapias convencionales. Se comparó a 41 pacientes del primer ensayo controlado y aleatorizado sobre el uso de infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante¹⁵ con 41 pacientes seleccionados aleatoriamente de la cohorte alemana de espondilitis anquilosante (GESIC) que se sometieron a terapia convencional. Se obtuvieron radiografías de la columna cervical y lumbar y se puntuaron según el sistema mSASSS. En la primera medición, el grupo que tomaba infliximab tenía una media de duración de la enfermedad mayor que el grupo de la terapia convencional y unos mayores resultados en la puntuación mSASSS.

Dos años después, la media de valores del mSASSS en el grupo de infliximab no había cambiado, mientras que en el otro grupo había empeorado considerablemente. Basados en este estudio, los autores concluyeron que el tratamiento con infliximab mejora el pronóstico radiográfico en un periodo de 2 años, comparado con la terapia convencional. Desgraciadamente, este estudio no aporta evidencia acerca de la capacidad para modificar la enfermedad desde el punto de vista estructural, debido a las diferencias en la duración de la enfermedad y su severidad entre los dos grupos, así como a la escasa capacidad para detectar cambios estructurales sutiles que presenta la radiografía simple⁹.

En otro estudio reciente, 266 pacientes con espondilitis anquilosante activa fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, uno que recibió infliximab y otro, un placebo a las semanas 0, 2 y 6 y luego de nuevo cada 6 semanas¹⁶. Las características basales en ambos grupos eran similares en cuanto al BASDAI y el BASFI. A los dos grupos se les realizó estudios mediante RM con secuencias T1 antes y después del gadolinio y STIR de columna a las semanas 0 y 24. Dos lectores que desconocían el tratamiento y la secuencia temporal de las imágenes las evaluaron mediante el sistema de puntuación ASSpiMRI-a. En los estudios basales, aproximadamente un 80% de los pacientes presentaban actividad en al menos una

localización, demostrada mediante RM. Tras 24 semanas de tratamiento, el grupo que recibió infliximab mostró una mayor mejora en el ASSpiMRI-a que el grupo de placebo. Los pacientes tratados con infliximab mostraron una resolución casi completa de la inflamación en la columna.

Sieper et al¹⁶ comunicaron datos de una cohorte de 20 pacientes con espondilitis anquilosante activa a los que se realizó una RM. De esos 20 pacientes, 9 recibieron infliximab cada 6 semanas durante 2 años y se los comparó con 11 sujetos que recibieron un placebo durante 3 meses e infliximab durante los 21 meses restantes. Todos ellos fueron puntuados por un lector, que desconocía el tratamiento y la secuencia temporal, mediante el ASSpiMRI-a. A los 3 meses, se observó una disminución de la actividad espinal en los sujetos en tratamiento con infliximab y no así en el grupo que tomaba placebo. Asimismo, a los 2 años, todos los pacientes habían mejorado sus puntuaciones en el ASSpiMRI-a. Este estudio demostró que el tratamiento con infliximab mejoraba las puntuaciones de actividad, si bien había tendencia a empeorar las puntuaciones de cronicidad. Además, no se encontró correlación entre los parámetros clínicos y las imágenes de RM, aunque tenía poca potencia estadística por el pequeño tamaño de la muestra.

Marzo-Ortega et al¹⁷ estudiaron los efectos de infusiones de infliximab comparado con placebo durante 30 semanas en un grupo de 42 pacientes con espondilitis anquilosante activa que habían recibido tratamiento con metotrexato. Las puntuaciones en el BASDAI y el BASFI eran similares en ambos grupos al comienzo. Se realizaron RM de las articulaciones sacroilíacas y columna a las semanas 0 y 30 y se puntuaron según una escala descrita previamente¹⁸. Los lectores de las imágenes desconocían las características clínicas de los pacientes. Tras 30 semanas, los pacientes en tratamiento con infliximab presentaban mayor resolución de las lesiones que los tratados con placebo, si bien no había diferencia en el número de lesiones nuevas en ambos grupos. Se observó relación estadísticamente significativa entre el grado de mejora del BASDAI y el número de lesiones que se resolvieron en cada sujeto durante el tratamiento.

El etanercept ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la espondilitis anquilosante^{18,19}. Al igual que con el infliximab, recientemente se ha publicado su capacidad de modificar estructuralmente la enfermedad²⁰. En ese estudio, 19 pacientes recibieron etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 48 semanas y 21 pacientes recibieron un placebo durante 6 meses seguido de etanercept. Al comienzo, los valores del BASDAI eran

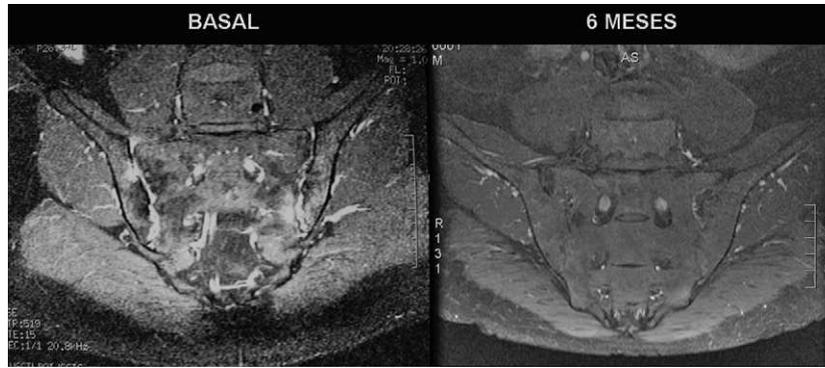


Figura 2. Respuesta al tratamiento con adalimumab. Sacroileítis bilateral en resonancia basal que desaparece a los 6 meses de comenzar el tratamiento con adalimumab.

algo mayores en el grupo de etanercept. Se realizaron RM al inicio y tras 12, 24 y 48 semanas y se puntuó a cada sujeto según el sistema ASSpiMRI-a. En el grupo tratado con etanercept se apreció una mejora en las puntuaciones que también se observó en el grupo placebo una vez que empezaron a recibir etanercept. La correlación entre los cambios en el BASDAI y en el ASSpiMRI-a no fue significativa.

Podemos encontrar más información sobre el tratamiento con etanercept en un ensayo realizado con 26 pacientes con espondilitis anquilosante tratados con etanercept durante 2 años y comparados con 16 pacientes tratados con placebo²¹. En este caso, la puntuación media del ASSpiMRI-a también mejoró en los pacientes tratados con etanercept, así como los parámetros clínicos que, no obstante, no mostraron correlación con la mejora en las puntuaciones de resonancia magnética (RM). Otros estudios con series más pequeñas también han mostrado tendencia a la mejoría en la entesitis y la sacroileítis¹⁸.

El adalimumab también ha demostrado ser un agente terapéutico eficaz clínicamente en pacientes con espondilitis anquilosante¹². En un reciente estudio²², 15 pacientes con espondilitis anquilosante resistente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos recibieron adalimumab durante 52 semanas: se realizó RM a dichos pacientes, que se puntuaron según el ASSpiMRI-a (en las imágenes de la columna) y según un sistema de puntuación propio de los autores (las imágenes de articulaciones sacroilíacas). En ambos casos las puntuaciones disminuyeron tras el tratamiento con adalimumab. No obstante, el tamaño muestral era muy pequeño y no se observaron diferencias significativas. Además, la ausencia de un grupo de control evita la posibilidad de extraer conclusiones definitivas.

En otro estudio³, se realizó una RM basal a 13 pacientes con espondilitis anquilosante, puntuando los hallazgos con el sistema ASSpiMRI-a. Tras 6 meses de tratamiento con adalimumab se repitió la RM. Todos los pacientes mostraron mejora en las puntuaciones del ASSpiMRI-a y de las imágenes inflamatorias en articulaciones sacroilíacas (fig. 2).

Pronóstico

Como hemos visto hasta ahora, la RM ha mostrado ser particularmente útil para demostrar la presencia de sacroileítis precoz y puede predecir el desarrollo de cambios radiográficos y de sacroileítis significativa con 2-3 años de adelanto con respecto a las radiografías²³. Esto indica que la RM podría utilizarse para el diagnóstico precoz, antes de desarrollar cambios radiográficos, y posiblemente se incluya en futuros criterios de clasificación de las espondiloartritis. No obstante, la relación coste/eficacia de esta técnica aún no se ha valorado en este contexto²⁴.

Hay muy pocos datos que demuestren correlación entre los hallazgos inflamatorios en la RM y los datos clínicos y de laboratorio que se han utilizado clásicamente para valorar el pronóstico de las espondiloartritis¹⁷. La presencia, en ocasiones, de una pequeña cantidad de inflamación residual en las imágenes tras el tratamiento, la escasa concordancia entre datos de actividad clínica y la actividad inflamatoria en RM y la ausencia de estudios a largo plazo que valoren la evolución de las lesiones inflamatorias y su transformación en lesiones estructurales y anquilosis obligan a ser prudentes y esperar más datos para incluir la RM como método de valoración pronóstica en las espondiloartritis.

Conclusiones

La RM ha supuesto un avance muy importante en el diagnóstico de las espondiloartritis. Actualmente, su mayor utilidad radica en su capacidad para realizar un diagnóstico precoz, que adelanta años el diagnóstico de espondiloartritis. La capacidad de la RM de cuantificar la inflamación es de gran ayuda a la hora de valorar la respuesta al tratamiento con terapias biológicas; no obstante, es necesario realizar estudios a largo plazo que demuestren la relación coste/eficacia de esta técnica.

Bibliografía

- Baraliakos X, Braun J. Magnetic resonance imaging in spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*. 2006;73:1-3.
- Braun J, Golder W, Bollow M, Sieper J, Van der Heide D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(Suppl 28):S178-84.
- Martos JM, Carrasco JA, Cano A, Martínez M. Diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento mediante resonancia magnética en la espondilitis anquilosante. *Radiología*. 2007;493:177-81.
- Maksymowych WP, Landewé R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:507-19.
- Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:346-52.
- Van der Heide D, Landewé R, Hermann KGA, Jurik AG, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Application of the OMERACT filter to scoring methods for magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and the spine. Recommendations for a research agenda at OMERACT 7. *J Rheumatol*. 2005;32:2042-7.
- Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:703-9.
- Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. MRI examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab. Evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1126-36.
- Manadan AM, James N, Block JA. New therapeutic approaches for spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:259-64.
- Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1346-52.

11. 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.
12. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. ATLAS Study Group. 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.
13. Nikas SN, Alamanos Y, Voulgari PV, Pliakou XI, Papadopoulos CG, Drosos AA. Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:940–2.
14. 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 tumor necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1462–6.
15. 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.
16. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the anti-tumor necrosis factor infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1525–30.
17. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensar E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1568–75.
18. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2112–7.
19. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:379–84.
20. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1216–23.
21. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1305–10.
22. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open label trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:678–81.
23. Oostven J, Prevo R, Den Boer J, Van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26:1953–8.
24. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1483–91.