

# UTREDNING, BEHANDLING OG OPPFØLGING AV AXIAL SPONDYLOARTRITT

---

AV

HILDE STRAY

OVERLEGE

REVMATOLOGISK AVDELING

HAUGESUND SANITETSFORNINGS REVMATISMESYKEHUS

OKTOBER 2014, Oppdatert jan.2017

## **Innhold**

FORKORTELSER.....	3
INNLEDNING.....	4
FLYTSKJEMA/INNDELING SPONDYLOARTRITTER.....	4
AXIAL SPONDYLOARTRITT MODELL.....	5
DEFINISJONER/KLASSIFIKASJON.....	5
AXIALSPONDYLOARTRITT.....	5
PERIFER SPONDYLOARTRITT.....	6
ANKYLOSERENDE SPONDYLITT.....	6
GRADERING AV RADIOGRAFISK SAKROILEITT.....	7
DEFINISJON AV POSITIV RØNTGEN OG MR.....	7
RØNTGENFUNN .....	7
MR-FUNN .....	8
CT-FUNN.....	8
UTREDNING.....	8
KLINIKK.....	8
LABORATORIEDIAGNOSTIKK.....	9
BILDEDIAGNOSTIKK.....	9
DIAGNOSE.....	10
ICD-KODER .....	10
BEHANDLING.....	11
STRATEGI.....	11
BEHANDLINGSMÅL.....	11
SKJEMATISK BEHANDLINGSOVERSIKT .....	11
NSAIDS.....	12
SYNTEETISK DMARDS.....	12
BIOLOGISK DMARDS.....	12
INDIKASJON FOR TNF.....	12
OPPFØLGING.....	13
DOKUMENTASJON VED OPPFØLGING AV SPA.....	13
KONTROLLER.....	13
REFERANSER.....	14

## Forkortelser:

ANA	Anti-nuclear antibody
Anti-CCP	Anti-cyklisk citrullinert peptid
AS	Ankyloserende sponylitt
ASAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity <b>Score</b>
ASDAS	The Assessment of SpondyloArthritis international Society
aSpA	axial spondyloartritt
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Score
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Score
BME	Bone Marrow Edema
CRP	C-Reaktivt Protein
CT	Computer Tomografi
DAS	Disease Activity Score
DEXA	Dual Energy X-ray Absorbtionmetry
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs
EN	Entero
GTI	Go Treat It
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Humant Leukocyt Antigen
i.a	intra artikulær
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IS	Iliosakralledd
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeid
mN-Y kriterier	modifiserte New-York kriterier
MR	Magnetresonans tomografi
NR-aSpA	Non-Radiografisk axial spondyloartritt
NSAIDs	Non-Steroid Antiinflammatory Drug
pSpA	perifer spondyloartritt
R-aSpA	Radiografisk axial spondyloartritt
RF	Reumatoid Faktor
Rtg	Røntgen
SR	Sedimentation Rate
SSZ EN	Salazopyrin Entero
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TB	Tuberkulose
TNF	Tumor Nekrose Alfa
UC	Ulcerøs Colitt
UL	Ultralyd
VAS	Visuell Analog Skala

## Innledning

**Spondyloartritt (SpA)** er samlebetegnelse på en heterogen gruppe kroniske, inflammatoriske, revmatiske lidelser som hovedsakelig affiserer aksialskjelettet ved å forårsake inflammasjon og osteoproliferative forandringer i iliosakralledd (IS) og vertebralcolumna. I tillegg opptrer ofte entesitt, oligoartritt, uveitt, inflammatorisk tarmlidelse, daktylitt, psoriasis og mukokutane lesjoner. Sykdomsgruppen er assosiert med det humane leukocyt antigenet HLA B 27. Vi deler gruppen inn i **Axiale Spondyloartritter (aSpA)** og **Perifere Spondyloartritter (pSpA)** avhengig av om symptomer fra rygg eller perifere ledd dominerer(1). De Axiale Spondyloartrittene deles igjen inn i **Radiografisk axial SpA (R-aSpA)** og **Non-Radiografisk SpA (NR-aSpA)**.

Ankyloserende Spondylitt(AS) /Mb Behkterev, er den typiske/vanligste formen for axial SpA og kjennetegnes av strukturelle artrittforandringer på røntgen av IS-ledd. Radiografisk axial spondyloartritt kan være en nyere betegnelse på denne tilstanden.

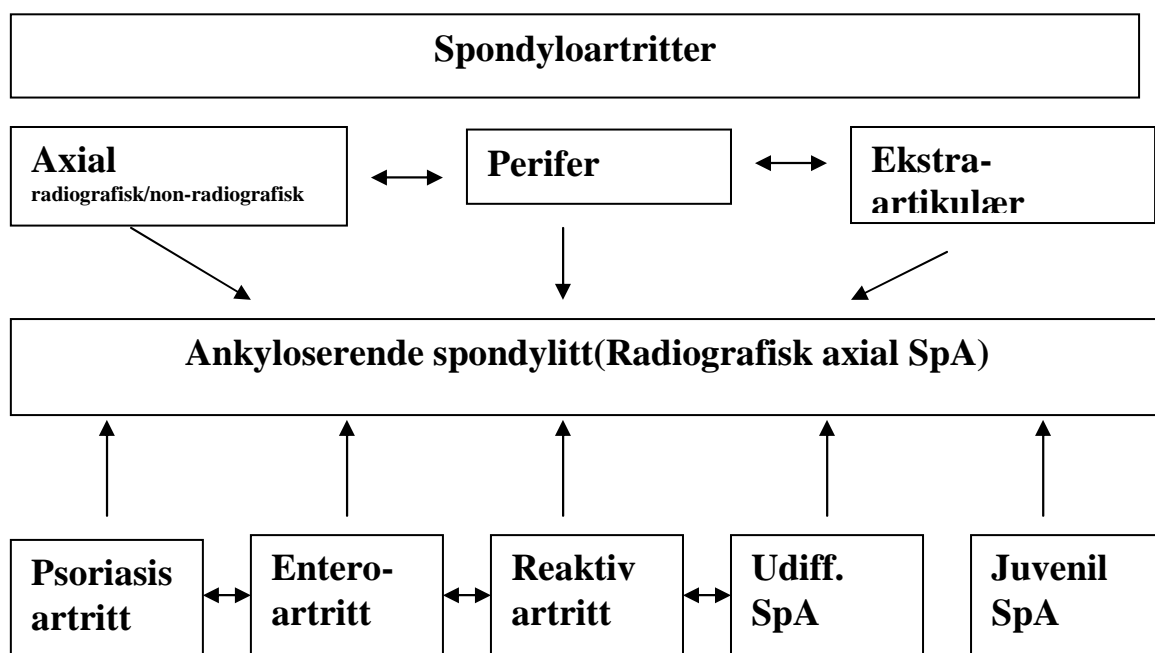
Nyere diagnostiske verktøy med bruk av MR og kliniske/klassifikasjon kriterier har gjort det mulig å diagnostisere axial spondyloartritt i tidlig sykdomsfase, før de strukturelle forandringene opptrer på røntgen/CT. Det er da vi kaller det Non-Radiografisk axial SpA(2).

NR-aSpA, som er en betydelig mindre og mer heterogen sykdomsgruppe enn AS/R-aSpA, er ikke er like arvelig og har ikke like sterk assosiasjon til HLA B 27 og mannlig kjønn.

Behandlingsrespons på TNF-hemmer er mulig noe svakere og prognosen som regel bedre ved NR-aSpA(3). Langtidsdata mangler. Rundt 10-20 % av pasientene med NR-SpA utvikler Ankyloserende Spondylitt.

Gjennomsnittsalder ved debut av symptomer på AS er 26 år.

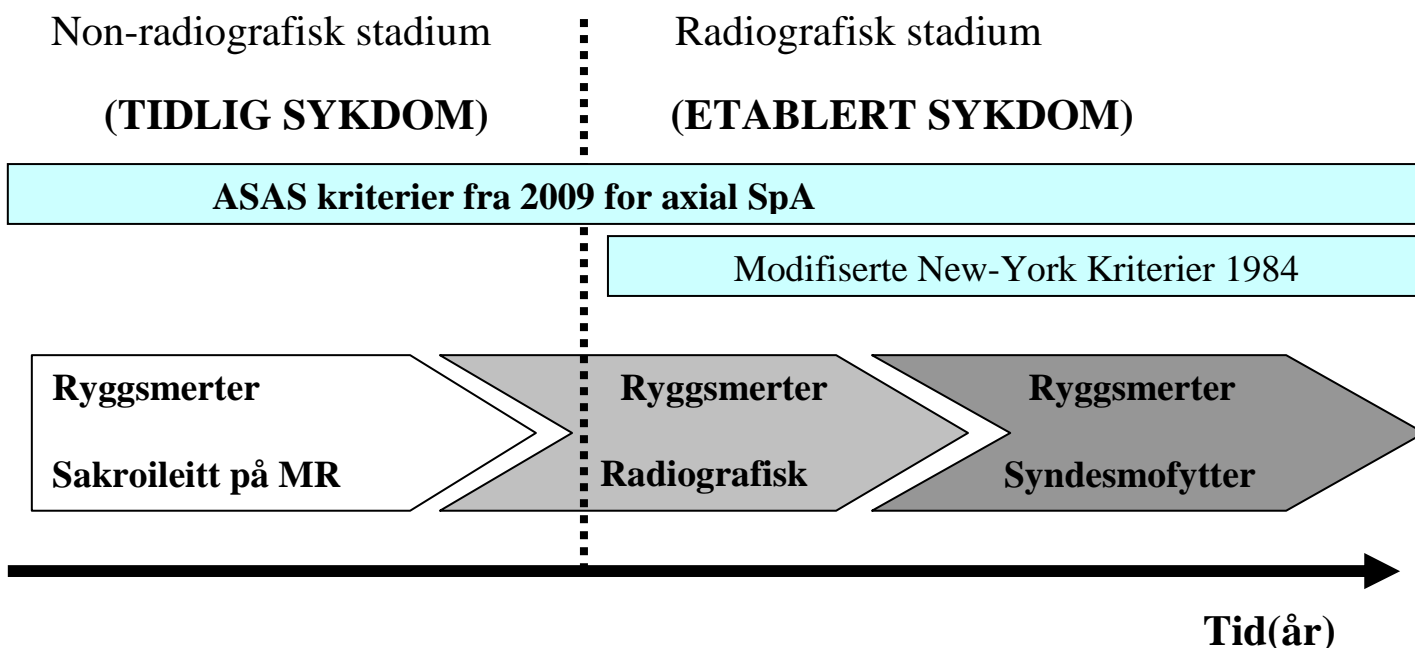
Dersom debut < 18 år betraktes sykdommen som juvenil.



### Hovedmanifestasjoner

1. Aksial inflammasjon
2. Perifer artritt
3. Perifer entesitt
4. Organaffeksjon

## Axial spondyloartritt modell:



## Definisjoner/klassifikasjon:

### **Axial SpA (ASAS kriterier fra 2009) dersom:**

Alder < 45 år med ryggmerter  $\geq 3$  mnd. og :

Sacroileitt på 1)MR 2)CT/rtg (iht Modifiserte N-Y kriterier) og $\geq 1$ SpA trekk	eller	HLA B27  og $\geq 2$ SpA trekk
--	-------	---

### **SpA trekk:**

- inflammatorisk ryggmerter
  1. Debut < 40 år
  2. Gradvis innsettende
  3. Aktivitetslindring
  4. Forverring i hvile
  5. Nattlige ryggmerter
- positiv familieanamnese hos 1. eller 2. gr slekting (AS, psoriasis, uveitt, IBD, reaktiv artritt)
- artritt (før/nå)
- entesitt (akillesenefeste/plantarfasiitt før/nå)
- fremre uveitt (før/nå)
- daktylitt (før/nå)
- psoriasis (før/nå)
- inflammatoriske tarmsykdom (før/nå)
- god effekt av NSAIDS (24-48 timer etter fulldose)
- HLA B27 positiv
- CRP stigning under pågående smerter.

### Perifer SpA (1):

Hos pasienter med KUN perifere symptomer, uten ryggsymptomer.

≥ 1 SpA trekk  
-uveitt  
-psoriasis  
-MbCrohn/Ulcerøs colitt  
-forutgående infeksjon  
-pos HLA B 27  
-IS-artritt på bilder uten ryggsymptomer

og

artritt  
eller  
entesitt  
eller  
daktylitt

eller

≥ 2 andre SpA trekk  
-artritt  
-entesitt  
-daktylitt  
-historie med IBD  
-familieanamnese på SpA

### Modifiserte New-York kriterier 1984 for Ankyloserende Spondylitt (Mb Bekhterev)(4) :

Ankyloserende spondylitt dersom:

☒ Kliniske funn:

- 1.Lave ryggsmertor og stivhet > 3 mnd med aktivitetslindring og forverring i hvile.
- 2 Nedsatt bevegelighet i rygg i sagital- og frontalplan ( Schober og lateralfleksjon)
- 3 Begrenset thoraxekspansjon (Thoraxekskursjon)

☒ Radiologisk funn (både røntgen og CT IS-ledd):

- 1.Sacroiliitt grad ≥ 2 bilateralt
- 2.grad 3-4 unilateralt.

Diagnosen AS stilles dersom man har ≥1 klinisk funn **og** ≥1 radiologisk funn på røntgen IS-ledd(eller CT)

### **Gradering av radiografisk sakroileitt:**

Grad 0: normalt

Grad 1: suspekter forandringer

Grad 2: minimale forandringer - små lokaliserte områder med erosjoner eller sklerose, uten forandring i IS-leddets vidde.

Grad 3: tydelige forandringer – moderat eller langt kommet sakroileitt med en eller flere erosjoner, områder med sklerose, økt vidde, avsmalning eller delvis ankylose.

Grad 4: Uttalte forandringer - total ankylose

### **Definisjoner positiv røntgen/MR (4,5):**

**Positiv røntgen IS-ledd** dersom:

Sakroileitt grad  $\geq 2$  bilateralt eller grad 3-4 unilateralt

**Positiv MR IS-ledd** dersom :

1) man finner subkondral - eller periartikulær beinmargsødem (BME)/osteitt suspekt på sakroileitt.

-Tilstedeværelse av synovitt, kapsulitt eller entesitt uten samtidig subkondrol BME/osteitt er forenelig med sakroileitt, men ikke nok til å kalle det aktiv sakroileitt/positiv MR IS-ledd.

-Strukturelle forandringer som fettinfiltrasjon, sklerose, erosjoner eller benete ankylose representerer sannsynligvis tidligere inflammasjon, men er ikke nok til å oppfylle kriteriene for sakroileitt når man ikke samtidig påviser subkondral- eller periartikulær BME/osteitt.

2)  $\geq 2$  BME-lesjoner på ett enkelt MR-snitt eller  $\geq 1$  BME-lesjon på 2 påfølgende MR-snitt.

### **Røntgenfunn:**

Radiografisk funn ved røntgen vertebral columna ved AS/R-aSpA:

1. Erosjoner
2. Sklerose
3. Squaring
4. Shiny corners
5. Syndesmofytter
6. Overbroende syndesmofytter (vertikale)
7. Fusjon av fasettledd, costovertebralledd, IS-ledd, vertebrae.
8. Osteoporose

Radiografiske funn ved røntgen bekken, sakral - og vertebral columna ved psoriasis:

1. Entesittrelatert beinete påleiringer "skjegg"
2. Ofte unilaterale sakroileitt
3. Paramarginale syndesmofytter

## **MR-funn:**

<b>Typiske MR funn i IS-ledd ved SpA</b>
<b>AKTIV INFLAMMATORISKE LESJONER (STIR/post-gadolinium T1)</b> --benmargsødem: 1 lesjon på minst 2 påfølgende snitt, eller minst to lesjoner på ett snitt.) --kapsulitt --synovitt --entesitt
<b>KRONISKE INFLAMMATORISKE LESJONER (Normal T1)</b> --sklerose --erosjoner (T1 fettsupprimert eller T2 gradient echo) --fettinfiltrasjon(klart avgrensede lesjoner med homogent signal) --beinbroer/ankylose

<b>Typiske MR funn i vertebral columna ved SpA</b>	
Lokalisasjon	Beskrivelse
Spondylitt(affeksjon av corpus vertebrae)	≥3 hjørnelesjoner med benmargsødem på fremre og bakre hjørne av vertebrae , hyppigere thoracalt enn lumbalt.
Spondylodiskitt	I benmarg på dekkplaten nær diskus
Artritt i fasettledd	C2-S1
Artritt i costovertebralledd	Th1-Th12
Entesitt i spinalligamenter	Supraspinal ligament, interspinal ligament, ligamenta flava
Syndesmofytter/ankylose	Overbroing eller fusjon mellom vertebrae

## **CT-funn:**

1) Erosjoner 2) Sklerose 3) Avsmalning av leddspalte 4) Ankylose
---

## **Utredning**

### **KLINIKK**

Sykdommen er karakterisert av gradvis innsettende inflammatorisk pregede rygg smerter med varierende intensitet og utbredelse, nattlig oppvåkning, morgenstivhet, tilstivning i hvile, ofte vekslende glutealsmerter og aktivitetslindring. Medfølgende fatigue, feber, og vekt tap kan forekomme. Perifere artritt opptrer oftest i store ledd, hyppigere i undereks. enn i overeks.. Entesittsmerter opptrer både ekstra- og intraspinalt i leddkapslerfester, sene/ligamentfester i spinae/thorax/achilles/plantart/tuber ossis ischii m.fl..

Fremre uveitt, inflammatorisk tarmsykdom(Mb Crohn, UC), psoriasis, daktylitt, uretritt/gastroenteritt kan forekomme før, under eller etter debut av rygg smerter.

--Anamnese

--Full klinisk undersøkelse

--Perifer leddstatus

--Ryggstatus, inkludert modifisert Schober, Thoraksekskursjon, lumbal lateralfleksjon, occiput-veggavstand

--Dersom symptomer på uveitt, henvis øyelege

--EKG evt Ecco cor >50 år mtp utvikling av aortainsuffisiens



### LABORATORIE DIAGNOSTIKK:

- CRP/SR kan være forhøyet og sees ofte som en aktivitetsmarkør.
- HLA B 27: er en sterk genetisk risikofaktor for AS og opptrer hos > 90% av AS-pasientene.  
Genet er verken nødvendig eller tilstrekkelig alene for å forårsake sykdommen.
- Seronegativitet: Fravær av RF, anti CCP og ANA.
- lav terskel for u-chlamydia
- dersom kronisk diare, sjekk Hemofec, Fecaltest, evt tarmpatogener og henvis evt Gastroenterolog

### BILLED-DIAGNOSTIKK (9):

- Rtg.IS-ledd** (innskutte bilder) utføres etter individuell vurdering av pasienten, men kan utelates i helt tidlig sykdomsfase. Hos pasienter med sikker Radiografisk Axial SpA, bør røntgen av thorakolumbalsakral- og evt cervikalcolumna tas mtp funn av syndesmofytter, da dette funnet predikerer fremtidig dannelse av nye syndesmofytter..
- MR IS-ledd** dersom røntgen ikke er avklarende. I tidlig sykdomsfase forventes ikke funn på røntgen slik at praksis ofte blir at man tar både MR- og rtg av IS-ledd som baseline. På MR skal både aktive inflammatoriske lesjoner(primært benmargsødem STIR) og strukturelle lesjoner (benerosjoner, nybeindannelse, sklerose og fettinfiltrasjon T1) bli vurdert av erfaren radiolog.  
MR IS-ledd bør avvendes minst ett år etter fødsel pga tolkningsproblemer.
- MR av vertebrale columna** gir ingen sikker tilleggsinformasjon til MR IS-ledd alene, men ser i stedet ut til å øke faren for flere falske positive funn.(7,8)  
Dersom man likevel velger å ta MR vertebrale columna, er funn thorakalt og i bakre hjørner av spinae, samt laterale/posteriore deler av columna noe mer spesifikke for axial SpA enn andre funn.
- CT IS-ledd:** Dersom røntgen IS-ledd er negativ og MR IS-ledd ikke kan utføres eller er dersom de strukturelle forandringene er vanskelige å vurdere, kan CT IS-ledd, evt røntgen av andre deler av columna, nyttes for diagnostisk avklaring.
- Rtg bekken og vertebralcolumna:** Hos en pasient med mistanke om psoriasis er det god grunn til å ta et rtg bekken og columna mtp å se etter entesittforandringer ("skjegg") eller mer paramarginalt pregede syndesmofytter, noe som i så fall vil støtte denne diagnosen.  
Ved mistanke om spinalfraktur, anbefales røntgen av affiserte region, evt CT dersom røntgen er negativ.
- Rtg thorax:** mtp hjertestørrelse/aortarot/apikal fibrose og mtp senere behov for biologisk behandling.
- Ultralyd:** Både MR og ultralyd kan brukes i diagnostikken av perifere artrittter, tenosynovitter, entesitter og bursitter. UL av IS-ledd er ikke anbefalt foreløpig.
- DEXA-måling:**
  - Osteoporose uten lumbale syndesmofytter: DEXA av hofta og lumbalcolumna.
  - Osteoporose med lumbale syndesmofytter: DEXA av hofta og laterale segmenter av columna

## Diagnose:

Kombinert tilnærming – hviler på kombinasjonen av kliniske funn, radiologiske funn, laboratorieresultater og behandlingsrespons. Når det er moderat til høy mistanke om spondyloartrittsykdom, øker en positiv HLA B 27 sannsynligheten for sykdom. Dersom man ikke har funn på MR, røntgen eller CT er det god praksis å bruke observasjonsdiagnosen Z 03.8. Det anbefales da ny billeddiagnostikk etter 1-4 år avhengig av klinisk utvikling.

**M46.8 Non-Radiografisk SpA** brukes dersom ASAS kriteriene oppfylles og der er klassiske MR-funn i IS-ledd.

**M46.9 (eller Z03.9 OBS Uspesifisert Non-Radiografisk SpA?)** brukes dersom ASAS kriteriene oppfylles, men det ikke er funn på MR eller annen billeddiagnostikk av rygg.

**M45 Ankyloserende Spondylitt/Radiografisk Axial SpA** brukes dersom Modifiserte New-York kriterier fylles eller det ved ASAS-kriteriene er radiografiske funn i hht mNY-kriteriene.

Dersom en pasient har en spondyloartritt med samtidig IBD, psoriasis eller mistanke om reaktiv artritt, er det mest presis å bruke koder og betegnelse som dekker disse, eks M07.2 /L40.5 Psoriasis spondyloartritt

## ICD-koder:

M 45	Ankyloserende spondylartritt (Mb Bekhterev)/Radiografisk axial SpA.	Diagnose ihht New-York kriteriene
M46.1	Sacroiliitt, ikke klassifisert annet sted.	Ved isolert sacroiliitt uten nærmere avklart diagnose.
M46.8	Annen spesifisert inflammatorisk lidelse i ryggsøylen (Non-radiografisk axial spondyloartritt).	Ved axial SpA som oppfyller ASAS klassifikasjonskriterier <u>med sikre MR- funn</u>
M46.9	Annen uspesifisert inflammatorisk lidelse i ryggsøylen.	Ved axial SpA som oppfyller ASAS klassifikasjonskriterier <u>uten sikre MR-funn.</u>
M08.1	Juvenil spondyloartritt	
M07.2+L40.5	Psoriatisk spondylartritt	
M07.4+K50.1	Spondylartritt assosiert med Mb Crohn	
M07.5+K50.1	Spondylartritt assosiert med Ulcerøs kolitt	
M02.8	Reaktiv artritt med axial affeksjon	

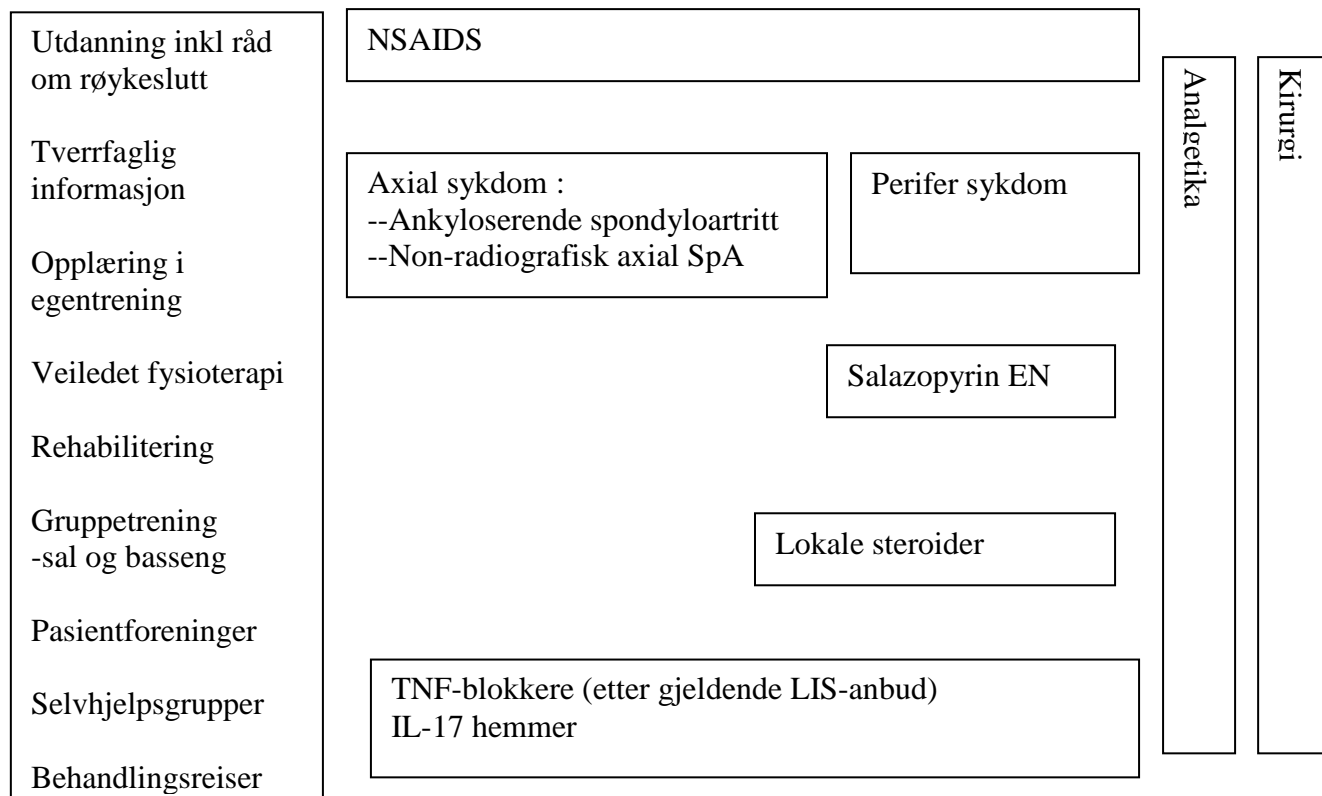
## **Behandling (10,11,12):**

### Strategi:

”Treat to target” og individualisert behandling.

### Behandlingsmål (Target):

1. Klinisk remisjon/minimal sykdomsaktivitet mht muskelskjelettsymptomer (artritt, daktylitt, entesitt, axial sykdom). Det må tas hensyn til ekstraartikulære manifestasjoner.
  - bedring i BASDAI på 50% , eller absolutt bedring på 2 enheter(skala 0-10)
  - reduksjon av smerter med min. 2 cm på 10 cm VAS-skala
  - bedring i BASMI/BASFI
  - normalisering av fysisk funksjon (kun realistisk i tidlige sykdomsstadier)
2. Normalisering av inflammasjonsparametre (CRP, SR)
3. MR av IS-ledd og/eller columna kan nyttes dersom man trenger informasjon i tillegg til klinikk og biokjemi, for eksempel i forbindelse med vurdering av oppstart med biologisk legemiddel, eller der man ikke får forventet respons av biologisk legemiddel.
  - STIR sekvenser nyttes og kontrastbruk er ikke nødvendig.
  - UNNTAK: juvenile SpA.
  - det er ikke nødvendig med regelmessige rtg eller MR-kontroller.
  - Røntgen av IS-ledd og/eller columna kan nyttes til å monitorere tilkomst av strukturelle forandringer, særlig beinnydannelse, men ikke oftere enn hvert 2.-3- år.
4. Forebygge strukturell skade.



### NSAIDS (13):

Vanligvis god symptomatisk effekt ved axial spondyloartritt. Denne er doseavhengig. Det må tilstrebes full dose i minimum 14 dager for å evaluere potensialet til legemiddelet.

Erfaringsmessig har piroxicamer, ketoprofen, naproxen og indometacin best effekt.

Kontraindikasjoner og gastroproteksjon må vurderes.

Det er en sannsynlig bremsing av beinnydannelse ved kontinuerlig bruk av NSAIDS i maximale, godkjente doser, kanskje tydeligst hos de med høy CRP og påviste syndesmofytter. Kontinuerlig bruk bør likevel veies nøye mot behovsbruk mtp bivirkningsfare.

### Syntetiske DMARDS (14):

Salazopyrin EN eller evt Methotrexat er førstevalg ved perifer artritt. SSZ EN har i senere studier vist noe effekt også ved axial affeksjon og kan vurderes (15).

### Biologiske DMARDS (16):

#### TNF-blokkere .

Behandlingsindikasjonen vurderes etter individuell klinisk vurdering hos utvalgte pasienter med høy sykdomsaktivitet som ikke har tilstrekkelig effekt av minst 2 ulike NSAIDS i full dose. TNF-blokkere er så langt ikke vist å hemme radiografisk progresjon.

Konsensus kreves i overlegemøte. Retningslinjer for Tbc- og hepatittscreening følges.

TNF-blokker kan gis pasienter med Non-Radiografisk axial SpA(M46.8) forutsatt forhøyede inflammasjonsparametre(CRP/SR) ved 2 separate målinger og/eller aktivitetstegn med signifikant beinmargsødem på MR IS-ledd/columna.

Ved samtidig uveitt bør et antistoff benyttes(adalimumab, golimumab, infliximab) (17)

### Indikasjon for TNF-behandling:

Axial SpA	Persisterende høy sykdomsaktivitet ( <b>BASDAI&gt;4</b> ) Manglende effekt av $\geq 2$ NSAIDS i høyeste tolererte dose i minst 2 uker. Forhøyet CRP/SR og/eller aktivitetstegn på MR kreves ved Non-radiografisk axial SpA.
Perifer SpA	Utilstrekkelig effekt av i.a. steroidinjeksjoner Utilstrekkelig effekt av syntetisk DMARDS
Dårlige prognostiske risikofaktorer	Høy CRP/SR Beinmargsødem på MR
Entesitt/daktylitt Ekstraartikulære manifestasjoner	I uttalte tilfeller når tradisjonell behandling svikter. Behandling vurderes i samarbeid med respektive fagmiljøer(hud, gastro, øye). Etanercept har ikke vist effekt på IBD og noe mindre effekt på fremre uveitt.

Valg av TNF-blokker følger gjeldende LIS-anbud.

### IL-17 hemmer

Sekukinumab er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spondyloartritt og psoriasisartritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling som er nevnt over.

Osteoporose behandling: etter vanlige retningslinjer

## **Oppfølging**

Dokumentasjon ved oppfølging av pasienter med axial spondyloartritt:

Følgende dokumenteres i Go Treat It (GTI) før oppstart behandling:

- ASDAS
- BASFI,
- BASDAI
- HAQ
- Pasientens Globale VAS
- CRP/SR
- HLA B 27
- Antall hovne og ømme ledd
- evt DAS 28

### Kontroller:

1. Pasienter med nyoppstått sykdom bør som regel følges ved poliklinikken de første 2-5 årene etter at diagnosen er stilt. Dette har til hensikt å følge sykdomsutviklingen i den fasen hvor det vanligvis oppstår størst endringer.

2. Pasienter som bruker syntetisk/biologisk DMARDS følges opp med individuelt tilpassede intervaller avhengig av effekt av medikamenter og stabilitet i sykdommen.

Intervall første behandlingsår: 3 mnd, 6 mnd, 12 mnd. Deretter årlig ved stabil sykdom.

3. Lab.prøver kontrolleres i henhold til aktuelt legemiddel. Ved stabil sykdom hver 2.-3. mnd.

4. Pasienter med langvarig sykdom og som bare bruker NSAIDS følges som regel hos fastlegen, dersom ikke særlige forhold hos pasienten gjør oppfølging hos spesialist nødvendig.

## **Referanser:**

1. Rudwaleit M et al Ann Rheum Dis 2011 70: 25-31
2. Rudwaleit M et al Ann Rheum Dis 2009;68: 770-783
3. Barkham N A&R 2009:946-54 Song ARD 2011:590-5963 Sieper ARD 2012  
Landewe R ARD 2014
4. Van Linden S. Valkenburg HA&Cats A. Arthritis and Rheumatism 1984;27:361-368
5. Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2009;68 1520-1527
6. Weber U et.al Ann Rheum Dis 2014; 0:1-7
7. Ann Rheum Dis 2012;71:1278-1288
8. Weber et.al; ACR 2012 nov 11 OP#0778
9. Østergaard et al. EULAR 2014, poster FRI 0127/Scandinavian Congress of Rheumatology  
2014
10. Sieper Ann Rheum Dis 2012
11. Courtesy by Smolen et.al., aug. 2012
12. Masiero S. et al. J Rheumatol. 2011;1335-42 Dubey S et al. Rheumatology 2008; 1100-01  
Braun J Ann Rheum Dis 2011;70:896-904 Dagfinrud H The Cochrane Database of  
systematic Reviews 2009; issue 2 Van der Berg; Rheumatology (Oxford) 2012 aug;51:1388-  
96
13. Poddubnyy D et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1616-22  
Wanders A et al. Arthritis and Rheum 2005;52:1756-65
14. Braun J Ann Rheum Dis 2006 Haibel H ARD 2014-10-29 van Denderen JC Ann Rheum  
Dis 2005: 1761-4
15. Song IH et al Ann Rheum Dis 2011;70:590-6
16. Van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52 582-91  
Davis JC et al Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62 Van der Heijde D et al. Arthritis Rheum  
2006;54:2136-40 Inman RD et al. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12
17. Levy-Clarke 2006, van der Horst-Bruinsma 2012, Guignard et al. 2006, Rudwaleit et al.  
2009