

Predavanje u spomen Dragi Čopu
Drago Čop memorial lecture

KLASIFIKACIJA I DIJAGNOZA AKSIJALNIH SPONDILOARTRITISA – POVIJEST, SADAŠNJE STANJE I PERSPEKTIVE

CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIDES – HISTORY, PRESENT STATE, AND PERSPECTIVES

Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel.: 01-3787248; faks: 01-3787395

e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr; simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno: 5. rujna 2016.

Prihvaćeno: 14. rujna 2016.

KLJUČNE RIJEČI: Spondilartritis – dijagnoza, klasifikacija, povijest; Ankilozantni spondilitis – dijagnoza, klasifikacija, povijest; Sakroilijačni zglobovi – patologija

SAŽETAK. Spondiloartritis (SpA) pripada u skupinu upalnih reumatskih bolesti koje dijele neka zajednička genetička, klinička, serološka, radiološka i prognostička obilježja. Od ranih 1960-ih godina predloženo je više klasifikacijskih kriterija SpA, a neki su se rabili i u dijagnostičke svrhe. Međunarodna grupa stručnjaka ASAS stvorila je klasifikacijske kriterije za SpA podijelivši ih prema dominantnoj zahvaćenosti na aksijalne i periferne. Paradigmatski entitet aksijalnih SpA je ankilozantni spondilitis, koji se u kliničkoj praksi dijagnosticira uz znatno kašnjenje. Stoga je u ASAS-ovoj klasifikaciji za aksijalne SpA uveden naziv neradiografskog aksijalnog SpA, koji se odnosi na promjene sakroilijakalnih zglobova vidljive na MR-u, ali ne na nativnim radiogramima. Iako je ASAS-ova klasifikacija široko prihvaćena u stručnim krugovima, posljednjih se godina javljaju inicijative u kojima se predlažu promjene radi njezina poboljšanja. U ovom radu raspravlja se o tim primjedbama, kao i o odgovorima onih koji misle da promjene nisu potrebne.

KEYWORDS: Spondylarthritis – classification, diagnosis, history; Spondylitis, ankylosing – classification, diagnosis, history; Sacroiliac joint – pathology

ABSTRACT. Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory rheumatic diseases that share some common genetic, clinical, serological, radiological, and prognostic features. Since the early 1960s, several classification criteria for SpA have been proposed, and some of them were also used for diagnostic purposes. The ASAS international group of experts established a set of classification criteria for SpA, dividing them into axial or peripheral, according to predominant involvement. The paradigmatic entity of axial SpA is ankylosing spondylitis, which is diagnosed in clinical practice with significant delay. Therefore the ASAS classification introduced the term “non-radiographic axial SpA”, which refers to changes in the sacroiliac joints seen on MRI, but not on radiograph. Although the ASAS classification has been widely accepted in the professional community, recently initiatives were raised suggesting changes and aiming at improvements. In this paper these objections are discussed, as well as the responses of experts who consider that these changes are not necessary.

Uvod

Ujedinjujući koncept početno nazvan seronegativne spondiloartropatije (kr. snSpA), koji je prvi put spojio međusobno povezane, ali ipak heterogene entitete, bio je pivotalni korak unaprijed u suvremenoj klasifikaciji reumatskih bolesti. Aksijalni spondiloartritisi (engl. kr. axSpA) prototip su porodice međusobno povezanih heterogenih bolesti koje dijele neka zajednička obilježja, a manifestiraju se na sakroilijakalnim (SI) zglobovima i kralježnici iako bolešću mogu biti zahvaćeni i periferni dijelovi mišićno-koštanog sustava (arthritis, daktilitis, entezitis), a moguća je i pojava izvanzglobnih manifestacija.

Pojavnost i opis aksijalnih spondiloartritisa – kratki povijesni pregled

Paradigmatski entitet u sklopu aksijalnih SpA koji se manifestira primarno u području aksijalnog skeleta jest ankilozantni spondilitis (AS). Naziv dolazi od grčkih riječi *ankilosis* – savijen i *spondilos* – kralježak. Paleopatološke i paleoepidemiološke studije pokazale su da su promjene karakteristične za AS uočene još prije nekoliko tisuća godina p. n. e., ali točnost tog navoda ostaje proturječna i o njemu se još raspravlja.¹ Za egipatskog faraona Ramzesa II. i neke od njegovih potomaka smatralo se da su imali AS, ali je na temelju analize primjenom kompjutorizirane tomografije (CT) mumija dijagnoza nedavno isključena te je utvrđeno da se ipak radi o difuznoj idiopatskoj skeletnoj hiperostozi (DISH).² U kosturima iz srednjeg vijeka (između 900. i 1300. godine) i u nekim kasnijim razdobljima između 14. i 18. stoljeća klasične makromorfološke promjene AS-a, kao i HLA-B27-sekvencije nađene su primjenom suvremenih tehnika.³ Prvi klinički opis AS-a bio je onaj Bernarda Connora (1666. – 1698.), irskog liječnika koji je sintetizirao osnovna klinička obilježja AS-a u svojoj medicinskoj tezi iz 1691. godine.¹ Gotovo istodobno, 1693., nađen je jedan uzorak fuzionirane kralježnice i prsnog koša za koji danas znamo da je kostur s nedvojbenim promjenama AS-a. Daljnja se povijest razvijala u nekoliko faza od one tzv. fosilne (1693. – 1824.), preko opisa kliničkih obilježja (1824. – 1885.), zatim korelacije kliničkih i patoloških obilježja (1884. – 1898.), radiološkog uvida u strukturne promjene (1897. – 1931.), do epidemioloških i obiteljskih studija (1936. – 1950-ih). Najpoznatiji povijesni opisi bolesti jesu oni francuskog neurologa Pierrea Mariea (1853. – 1940.), kao i njemačkog neurologa Ernsta Adolfa Gustava Gottfrieda von Strümpella (1853. – 1925.) te ruskog neurologa Vladimira Mihajloviča Bechterewa (1857. – 1927.) u kasnom 19. st. (1884. – 1898., odnosno 1892.), koji su bili pomognuti istodobnim otkrićem radiologije pa se bolest katkad naziva prema tim autorima.^{1,4}

Povijesni razvoj koncepta spondiloartritisa

Prije 1850. bilo je malo onih koji su uviđali razlike između različitih forma kroničnih artritisa, a sve do 1950-ih bilo je popularno podupirati školu koja je smatrala da reumatoidni artritis i drugi nespecifični reumatski sindromi mogu biti potaknuti različitim etiološkim čimbenicima kao što su psorijaza, uretritis, ulcerozni kolitis te da se radi o istoj bolesti s različitim kliničkim manifestacijama. Veliki pomak u klasifikaciji različitih reumatskih bolesti bilo je otkriće reumatoidnog faktora čime su se bolesnici mogli razdvojiti na one koji su seropozitivni i seronegativni. Godine 1954. francuski reumatolog Jean Marche prvi je sugerirao da su AS i Reiterov sindrom dva aspekta iste bolesti.⁵ Ideja da su seronegativni artritisi ustvari entiteti potpuno različiti od drugih reumatskih bolesti prvi se put očitovala u Nomenklaturi i klasifikaciji reumatskih bolesti koju je predložilo Američko reumatološko društvo 1963.⁶ Bernard Amor produbio je 1968. činjenicu o važnosti međusobnih odnosa Reiterova sindroma i AS-a te je pretpostavio zajedničku nasljednu osnovu.⁷ Iz iste perspektive Wright i Reed su 1964. prvi upozorili na moguću povezanost seronegativnih artritisa kao što su psorijatični artritis (PsA) i Reiterov sindrom.⁸ Napokon, iz studije na PsA i drugih radova o seronegativnim artritisa Moll i sur. formulirali su pivotalni ujedinjujući koncept grupe seronegativnih artritisa nazvanih spondiloartritisi (SpA), povezanih zajedničkim kliničkim, serološkim, radiološkim i genetičkim obilježjima.⁹ Sam naziv SpA upućuje na to da su autori htjeli naglasiti snažnu povezanost ove grupe bolesti s promjenama na kralježnici tipičnima za AS, dok množina u nazivlju (spondiloartritisi) govori da se ne radi o jednoj bolesti, nego o više njih koje imaju neka slična obilježja. U daljnjem razvoju koncepta prefiks seronegativni uglavnom je izostavljan da se ne bi miješao s terminom seronegativni reumatoidni artritis (RA). Prije 15-ak godina međunarodna radna grupa donijela je konsenzus o tome da je naziv spondiloartritis bolji nego spondiloartropatija, jer upućuje na upalnu prirodu ovih bolesti.¹⁰ Ipak, za razliku od europskih reumatologa naziv spondiloartropatije još se često rabi u SAD-u. Bolesti su prvotno uključivale AS, PsA, Reiterov sindrom, artropatije povezane s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, Whippleovom bolešću te Behçetovu bolest.⁹ Whippleova bolest i Behçetova bolest više se, međutim, ne klasificiraju kao dio SpA, jer je njihova povezanost s HLA-B27 slaba, a imaju i neka dodatna, različita obilježja. S druge strane, kasnija zapazanja rezultirala su uključivanjem SpA s juvenilnim nastupom i nediferenciranog SpA ispod kišobrana toga zajedničkog koncepta. U koncept se obično ubraja i izolirani prednji uveitis iako ne zadovoljava kriterije za SpA, a ne ubraja se sindrom SAPHO (sinovitis-akne-

-periostitis-hiperostoza-osteitis) koji, iako ima klinička obilježja sukladna SpA, nije povezan s HLA-B27.

Među klasifikacijskim kriterijima SpA početkom 1990-ih ističu se oni Amora i ESSG-a (*European Spondyloarthropathy Study Group*). To su bili i prvi kriteriji koji su nastojali uključiti cijeli spektar SpA (tablice 1. i 2.).^{11,12}

ESSG-ovi kriteriji kao tzv. ulazni kriterij imaju upalnu križobolju ili sinovitis (asimetrični, pretežno na donjim ekstremitetima), uz kombinaciju s boli u gluteusima, sakroileitisom, entezopatijom, pozitivnom obiteljskom anamnezom, psorijazom ili upalnom bolesti crijeva te uretritisom/cervicitisom/proljevom u mjesec dana od početka artritisa. Nedostatak je tih kriterija što je za njihovo ispunjenje potrebno zadovoljiti samo jedan od kliničkih kriterija. Za razliku od toga Amorovi su kriteriji lista od 12 pojedinačnih elemenata, koji uključuju radiološki dokazani sakroileitis (3 boda), klinička obilježja (1 – 2 boda), HLA-B27 (2 boda), kao i dobar odgovor na nesteroidne antireumatike (NSAR) (2 boda), ali nijedan nije nuždan za klasifikaciju SpA, već se klasifikacija postavlja na temelju kombinacije nekoliko od tih varijabla (više od 6 bodova). U različitim epidemiološkim i kliničkim studijama za rani SpA Amorovi su se kriteriji pokazali nešto boljima od ESSG-ovih kriterija.¹³ Iako primarno nisu bili osmišljeni kao klasifikacijski, ovi su kriteriji za SpA bili prvi koji su se u kliničkoj praksi šire primjenjivali kao dijagnostički. U smislu postavljanja dijagnoze u individualnog bolesnika Amorovi su kriteriji korisniji nego ESSG-ovi kriteriji. Razlika u performansama ovih dvaju setova kriterija mogla bi se objasniti činjenicom da ESSG-ovi kriteriji ne uključuju odgovor na NSAR, a izostavljen je HLA-B27, koji se danas široko rabi u reumatološkoj praksi. Mora se spomenuti da za PsA postoji više klasifikacijskih kriterija, a posljednji široko prihvaćeni jesu kriteriji CASPAR, ali svi su oni specifično usmjereni na taj entitet, odnosno nikad nisu imali sveobuhvatni karakter.¹⁴ Sumarno, glavna obilježja koja su povezana s konceptom SpA jesu: radiološki potvrđen sakroileitis (i spondilitis), periferni artritis (obično asimetrični oligoartritis), daktilitis, entezitis i neka preklapajuća izvanzglobna obilježja karakteristična za ovu grupu bolesti (npr. promjene kože, upale oka, upala crijeva), ali se češće javljaju i neki komorbiditeti koji ne spadaju u ovaj koncept, kao što su kardiovaskularne bolesti, bolesti pluća, bubrega, neurološke bolesti i stanja te osteoporoza.

Zanimljivo je pratiti povijesni razvoj klasifikacije samog AS-a. Prvi set kriterija za AS razvijen je na konferenciji o reumatskim bolestima održanoj u Rimu 1961. godine.¹⁵ Prema tim kriterijima, bilo je moguće klasificirati bolesnike s AS-om bez radiografske slike SI zglobova, što je imalo određenih prednosti, osobito u epidemiološkim studijama. Međutim, osjetljivost kli-

TABLICA 1. Amorovi klasifikacijski kriteriji za spondiloartritis (prema referenciji br. 11)

TABLE 1. Amor classification criteria for spondyloarthritis (according to Reference 11)

A	Klinički simptomi / Anamneza	Broj bodova
1.	Noćna bol (u kralježnici) ili jutarnja zakočenost	1
2.	Asimetrični oligoartritis	2
	Glutealna bol (bol u stražnjici)	1
3.	ili	
	alternirajuća (izmjenična) glutealna bol	2
4.	Kobasičasti prst ili palac (daktilitis)	2
5.	Entezitis (peta)	2
6.	Uveitis	2
7.	Uretritis/cervicitis u mjesec dana prije pojave artritisa	1
8.	Proljev u mjesec dana prije pojave artritisa	1
9.	Psorijaza, balanitis ili upalna bolest crijeva	2
B	Rentgenske snimke	
10.	Sakroileitis (bilateralni II. stupnja ili unilateralni III. stupnja i više)	3
C	Genetička podloga	
11.	Pozitivni HLA-B27 ili pozitivna obiteljska anamneza za AS, reaktivni artritis, uveitis, psorijaza ili upalna bolest crijeva	2
D	Dobar odgovor na NSAR	
12.	Dobar odgovor na NSAR u 48 sati ili relaps u 48 sati nakon prekida primjene NSAR	2
Potrebno je najmanje 6 bodova		

TABLICA 2. ESSG-ovi (*European Spondyloarthropathy Study Group*) klasifikacijski kriteriji (prema referenciji br. 12)

TABLE 2. European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) classification criteria (according to Reference 12)

Upalna križobolja	ili	Sinovitis asimetrični ili pretežito na donjim udovima
plus jedno od ovoga:		
• Entezitis (peta)		
• Pozitivna obiteljska anamneza		
• Psorijaza		
• Crohnova bolest, ulcerozni kolitis		
• Uretritis/cervicitis ili akutni proljev mjesec dana prije pojave artritisa		
• Bol u glutealnoj regiji (alternirajuća između lijeve i desne glutealne regije)		
• Sakroileitis		

ničkih sastavnica kao što su „bol i zakočenost u prsnoj regiji“ i „anamneza postojanja artritisa ili njegovih posljedica“ bila je dosta niska kada je to evaluirano u određenim populacijama s visokom prevalencijom definitivnog AS-a, kao što su pripadnici indijanskih ple-

mena Blackfoot i Pima.¹⁶ Stoga su ove formulacije bile izostavljene u sljedećem setu kriterija, tzv. Njujorškim kriterijima, koji su prvi uveli prisutnost radiografskog sakroileitisa kao *condicio sine qua non* za klasifikaciju AS-a, a tom su prilikom definirani stupnjevi promjena (0 – 4).¹⁶ Iako su Njujorški kriteriji bili napredak prema onima Rimske klasifikacije, parametar „anamneza ili prisutnost boli u torakolumbalnom prijelazu ili u lumbalnoj kralježnici“ imao je vrlo nisku osjetljivost i specifičnost.¹⁷ Stoga je u modificiranim Njujorškim kriterijima iz 1984. god. predloženo da se bol u torakolumbalnom području definira drugačije i to su bili prvi kriteriji koji su u klasifikaciju AS-a do kraja uključili koncept upalne križobolje, dok je kriterij „ograničenje u širenju prsnog koša od 2,5 cm ili manje“ promijenjen u „ograničenje u širenju prsnog koša u odnosu prema normalnim vrijednostima usklađenima prema dobi i spolu“.¹⁸ Prema tim kriterijima, za klasifikaciju AS-a potrebna je prisutnost barem jednoga kliničkog kriterija (križbolja upalnog tipa, ograničena pokretljivost slabinske kralježnice ili ograničeno širenje prsnog koša) u kombinaciji s definitivnim sakroileitisom, koji je definiran kao radiografski sakroileitis II. stupnja obostrano ili III. ili IV. stupnja jednostrano (tablica 3.).

TABLICA 3. Modificirani Njujorški kriteriji za ankilozantni spondilitis (prema referenciji br. 18)

TABLE 3. Modified New York criteria for ankylosing spondylitis (according to Reference 18)

1. Klinički kriteriji	
a	Bol u križima i zakočenost duže od 3 mjeseca, koja se poboljšava tjelevoježbom, a mirovanjem se ne poboljšava
b	Ograničena pokretljivost slabinske kralježnice u sagitalnoj i frontalnoj ravnini
c	Ograničena pokretljivost prsnog koša u odnosu prema normalnim vrijednostima usklađenim s obzirom na dob i spol
2. Radiološki kriteriji	
	Sakroileitis stupanj ≥ 2 obostrano ili stupanj 3 – 4 jednostrano
Definitivna dijagnoza ankilozantnog spondilitisa ako je prisutan radiološki kriterij i barem 1 klinički kriterij	

Razlozi za razvoj nove klasifikacije

AS je najrelevantniji podtip SpA s dominantnim simptomima na aksijalnom skeletu i drži se da, uz PsA, ima najteži klinički tijek. Bolest obično započinje u drugom i trećem desetljeću života i do dobi od 45 godina 95% bolesnika ima simptomatsku bolest.¹⁹ U više od 90% bolesnika bolest započinje sakroileitisom, dok daljnji tijek tipično uključuje spondilitis, katkad i spondilodiscitis, kao i artritis malih intervertebralnih zglobova.²⁰ Također, u utvrđenom i dugotrajnom AS-u radiografski sakroileitis nađe se u više od 90% bolesnika, dok se zahvaćenost kralježnice s tipičnim formi-

ranjem sindezmofta, ankiloze i trupova kralježaka i malih zglobova nađe u 50 – 70% bolesnika. Zbog visoke učestalosti radiografskog sakroileitisa u bolesnika s AS-om drži se da je on glavna značajka te bolesti i postao je sidrenim obilježjem u svim setovima kriterija za AS od ranih 1960-ih nadalje.

Istraživanja su pokazala da postoji neprihvatljivo dugo razdoblje (5 – 10 godina) između pojave simptoma i postavljanja dijagnoze.¹⁹ Dva su glavna razloga tomu: 1. niska razina svijesti među nereumatolozima o AS-u i drugim neinfektivnim upalnim promjenama kralježnice, što rezultira teškoćama u postavljanju prave dijagnoze u inače velikoj populaciji bolesnika s križboljom, čiji uzrok najčešće nije upala; 2. sakroileitis vidljiv na nativnom radiogramu nastupa godinama nakon početka bolesti i pokazatelj je strukturalnih promjena, a ne upale koja mu je prethodila.^{19,21} Dodatni razlozi kasne dijagnoze jesu nedostatak definiranih pojedinačnih patognomoničnih kliničkih obilježja ili laboratorijskih testova koji obuhvaćaju cijeli spektar bolesti, dok se zbog intermitentne prirode bolesti koja se u znatnom postotku bolesnika može kontrolirati primjenom NSAR-a (dostupnih i u slobodnoj prodaji), sami bolesnici rjeđe javljaju liječniku.

Kako se u postavljanju kliničke dijagnoze često rabe Njujorški kriteriji, ispunjenje radiološkog kriterija sakroileitisa nije dovoljno osjetljivo u populaciji bolesnika s ranom bolešću, dok su u situaciji ispunjenja kriterija strukturne promjene praktički ireverzibilne.²¹ Validnost promjena na nativnim radiogramima jest dvojbena, jer je očitavanje strukturnih promjena na SI zglobovima slabo reproducibilno i nekonzistentno između pojedinih specijalista, napose u ranim stupnjevima promjena, a one koje se definiraju kao početne, blage i/ili jednostrane često i nisu posljedica upale.²² Ne ohrabruje ni činjenica da trening, tj. edukacija ne dovodi do znatnijeg poboljšanja reproducibilnosti.²³ Stoga je postojala potreba za što ranijim detektiranjem promjena, ponajprije na SI zglobovima primjenom drugih slikovnih metoda. Pokušaji da se u tom smislu u bolesnika s odsutnim radiografskim promjenama ili bez definitivnih promjena primijeni radioizotopna scintigrafija pokazali su njezinu nedovoljnu osjetljivost koja je tek 48%, dok je specifičnost 78%.²⁴ Kompjutorizirana tomografija (CT) dovela je do velikog napretka među slikovnim metodama i ona je preferabilna metoda za prikaz strukturnih promjena.²⁵ Međutim, uz slabije prikazivanje upalnih promjena njezina široka primjena ograničena je zbog visoke radijacijske doze, o čemu se mora voditi računa, napose u osoba mlađe životne dobi, uključujući žene reproduktivne dobi.²⁶ Uvođenje magnetske rezonancije (MR) u medicinu dramatično je poboljšalo oslikavanje promjena, kao što je sakroileitis, a glavne prednosti metode jesu multiplanarni prikaz, izostanak ionizirajućeg zračenja i bolja

kontrastna rezolucija među tkivima.²⁷ Osjetljivost i specifičnost MR-a za SI zglobove jest oko 90%.²⁸ Specifičnost je i viša ako se napravi tehnički dobro i ako je interpretira iskusan stručnjak iako je zbog odsutnosti odgovarajućega zlatnog standarda validacija teška.

Potreba za osjetljivijom klasifikacijom i s njom povezanom što ranijom dijagnozom i liječenjem bila je manje važna u prošlosti, jer su terapijske opcije bile prilično ograničene. Ovo se promijenilo razvojem i primjenom bioloških lijekova za koje je pokazano da vrlo učinkovito mogu smanjiti znakove i simptome bolesti, normalizirati upalne parametre, znatno poboljšati funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života ovih bolesnika te vrlo vjerojatno utjecati i na strukturne promjene. Učinkovitost im je glede mogućnosti sprječavanja progresije bolesti veća ako se primijene u što ranijem tijeku bolesti.²⁹

Dakle, napredak slikovnih metoda, ponajprije primjena MR-a, koja je postala preferabilnom metodom u bolesnika u kojih se sumnja na rani SpA s pretežitom aksijalnom lokalizacijom i primjena novih bioloških terapija doveli su do novog interesa za klasifikaciju SpA.

ASAS-ova klasifikacija spondiloartritisa

Na temelju navedenoga u prethodnom poglavlju međunarodna grupa stručnjaka ASAS (od engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*) pristupila je izradi novih klasifikacijskih kriterija za SpA. U svojem pivotalnom radu koji je označio novo stajalište Rudwaleit, Khan i Sieper elaborirali su izazove dijagnoze i klasifikacije ranog AS-a. Predložili su novu podjelu i nozologiju, koja se odnosi na dominantne manifestacije simptoma prije nego na specifične entitete u grupi SpA. Sukladno tomu, SpA su podijeljeni na aksijalni, gdje dominira upala SI zglobova i/ili kralježnice i periferni, u kojem su zahvaćeni periferni zglobovi, uz entezitis i daktilitis. Posebna je novost koncept aksijalnog SpA, koji služi kao zajednički kišobran za bolesnike s definitivnim radiografskim sakroileitisom (sukladno dijagnozi temeljenoj na Njujorškim kriterijima) ili za bolesnike bez definitivnoga radiografskog sakroileitisa, ali uz promjene koje su vidljive MR-om, što se klasificira kao neradiografski aksijalni SpA (nr-axSpA).²¹ Osim toga upozorili su na potrebu razlikovanja dijagnostičkih i klasifikacijskih kriterija i naveli da se radi potvrde validacije bilo kojih novih klasifikacijskih kriterija oni trebaju evaluirati u bolesnika koji već imaju dijagnozu proučavane bolesti.²¹ Ovo se mora posebno istaknuti s obzirom na činjenicu da klinička dijagnoza uvedenog termina aksijalnog SpA nije postojala prije razvoja novih ASAS-ovih klasifikacijskih kriterija za aksijalni SpA. Razvoj tih kriterija započeo je kada je 20 eksperata pregledalo kliničke podatke 71 realnog bolesnika s Odjela za reumatologiju u Berlinu

(Njemačka). Bolesnici su bili odabrani na temelju anamneze o kroničnoj križbolji nepoznata uzroka i moguće dijagnoze SpA.³⁰ Ti tzv. papirnati bolesnici prvo su klasificirani bez informacije o nalazu MR-a te su formulirani kriteriji za odabir kandidata za razmatranje. U razvoju tih kriterija znatna proporcija bolesnika nije imala sakroileitis na nativnom radiogramu i stoga se smatralo da imaju neradiografski aksijalni SpA. Nadalje, nađeno je da MR ima važnu ulogu u klasifikaciji, jer je njegova superiorna osjetljivost poduprta evaluacijom ASAS-ovih „papirnatih bolesnika“ gdje je samo 2,8% njih imalo definitivni sakroileitis prema modificiranim Njujorškim kriterijima, dok je njih 38% imalo sakroileitis na MR-u. U 21% bolesnika klasifikacija stručnjaka promijenila se nakon saznanja nalaza MR-a. Zaključeno je da bi novi kriteriji trebali uključiti i kliničke kriterije i oni su bili odabrani sukladno balansiranoj odnosu osjetljivosti i specifičnosti. Setovi kandidacijskih kriterija sastojali su se ponajprije od pozitivnoga slikovnog nalaza plus jednoga kliničkog obilježja ili upalne križbolje plus dva klinička obilježja.³⁰ Kandidacijski su kriteriji validirani u neovisnoj, prospektivnoj, međunarodnoj, multicentričnoj studiji, koja je obuhvatila uzorak od 649 bolesnika iz 25 centara, a istodobno je cilj bio utvrditi njihovu primjenjivost kao dijagnostičkih kriterija kako je to objašnjeno u originalnom protokolu studije. Uključni kriteriji bili su anamneza kronične križbolje (trajanje najmanje 3 mjeseca) nepoznate etiologije, koja je počela prije 45. godine života, prisutnost ili odsutnost perifernih simptoma. Da bi se spriječila selekcijska pristranost, bolesnici su bili uključeni prema strogo konsekutivnom načinu. Uz anamnezu provedeni su klinički pregled i laboratorijsko testiranje koje je uključilo HLA-B27 i CRP. Svim je bolesnicima učinjen nativni radiogram zdjelice, a sakroileitis je stupnjevan za svaki SI zglob odvojeno (stupnjevi 0 – 4). MR SI zglobova bio je učinjen u prvih 20 bolesnika svakog od uključenih centara, dok je MR kralježnice bio opcionalan. Nalaz MR-a bio je naveden kao prisutnost ili odsutnost aktivne upale, a kao zlatni standard uzeta je dijagnoza stručnjaka liječnika (ima li ili nema aksijalni SpA). Ovi su podaci predstavljeni kao finalni kriteriji, izglasali su ih članovi radne grupe i 2009. objavljeni su kao ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji za aksijalni SpA.³¹ Klasifikacijski kriteriji za aksijalni SpA imaju uključni kriterij, kroničnu križbolju, koja započinje prije 45. godine života, a nadalje postoje dva kraka. Jedan tzv. slikovni krak uključuje radiografski vidljiv sakroileitis (prema Njujorškim kriterijima) ili pozitivan nalaz sakroileitisa na MR-u plus jedno od kliničkih obilježja SpA, a drugi je krak tzv. klinički, a uključuje pozitivan nalaz HLA-B27 plus dva obilježja SpA (slika 1.).

Dakle, u ASAS-ovim kriterijima prvi put MR ima središnju ulogu u setu klasifikacijskih kriterija za SpA,

ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji za aksijalni spondiloartritis (SpA)

U bolesnika s križoboljom ≥ 3 mjeseca i početkom < 45 . godine života

Sakroileitis na snimci*

i
 ≥ 1 SpA obilježje#

#SpA obilježja

- Upalna križobolja
- Artritis
- Entezitis (peta)
- Uveitis
- Daktilitis
- Psorijaza
- Crohnova bolest / kolitis
- Dobar odgovor na NSAR
- Pozitivna obiteljska anamneza za SpA
- HLA-B27
- Povišen CRP

HLA-B27

i
 ≥ 2 ostala SpA obilježja#

*Sakroileitis na snimci

- Aktivna (akutna) upala na MR-u vrlo vjerojatno govori u prilog sakroileitisu povezanom sa SpA
- Sigurni radiografski sakroileitis na temelju modificiranih NY kriterija

n = 649 bolesnika s križoboljom

Osjetljivost: 82,9%, Specifičnost: 84,4%

Samo radiološka snimka: Osjetljivost: 55,2%, Specifičnost: 97,3%



Rudwaleit M i sur. Ann Rheum Dis 2009;68:777–783 (uz dopuštenje)

SLIKA 1. ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji za aksijalni spondiloartritis (prema referenciji br. 31)

FIGURE 1. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis (according to Reference 31)

odnosno jednaka je težina dana sakroileitisu vidljivom na MR-u i onomu na nativnom radiogramu. Prema konsenzusu ASAS/OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology network*), pozitivan nalaz MR-a za sakroileitis odnosi se na edem koštane srži (engl. *bone marrow edema* – BME), lociran na tipičnim mjestima, periartikularno od sakroilijakalnih zglobova. Ove se promjene najbolje vide na T2-mjerenoj slici, s potiskivanjem signala masti i na *short-tau-inversion-recovery* (STIR) sekvencijama koje pojačano prikazuju sadržaj vode.³² ASAS-ova definicija sakroileitisa na MR-u uključuje kvantitativnu dimenziju s dvije ili više lezija na jednom presjeku ili jednu leziju na dva konsektivna (uzastopna) presjeka. Drugi nalazi koji se mogu vidjeti na MR-u i koji dodatno odražavaju aktivnu bolest jesu entezitis, kapsulitis ili sinovitis, ali je zaključeno da bez BME-a nisu dovoljni za pozitivni nalaz. Također, zaključeno je da lezije kao što su npr. masna supstitucija koštane srži, najbolje vidljiva na T1-mjerenoj slici, kao i skleroza, erozija i koštano premoštenje najvjerojatnije odražavaju prethodnu upalu, odnosno znače kronične lezije, ali je zaključeno da nisu dovoljne da bi se postavila definitivna dijagnoza sakroileitisa primjenom MR-a, to više ako su vidljive npr. samo na MR-u, ali ne i na nativnom radiogramu.³³ Dakle, uključivanje MR-a sakroilijakalnih zglobova dalo je dodatnu težinu osjetljivosti ASAS-ovih kriterija i ključni je napredak, uz napomenu da su studije koje su prethodile objavi ovih kriterija pokazale da nalaz BME-a oko sakroilijakalnog zgloba prethodi kasnijem razvoju AS-a.³⁴ Upalne promjene kralježnice vidljive na MR-u nisu bile uključene

u ASAS-ove klasifikacijske kriterije jer je u ASAS-ovoj studiji prisutnost aktivne upale samo na kralježnici, a ne i na SI zglobovima, bila vrlo rijetka (5,4%).³¹

U validacijskoj studiji osjetljivost cijeloga seta kriterija za aksijalni SpA bila je 82,9%, a specifičnost 84,4%.³¹ To je bolje nego kod ESSG-ovih i Amorovih kriterija, čak i ako se u ta dva kriterija uključi i sakroileitis dokazan MR-om (tablica 4.).³⁵

TABLICA 4. Usporedba različitih kriterija za spondiloartritis (prema referencijama br. 31 i 71)

TABLE 4. Comparison of different criteria for spondyloarthritis (according to References 31 and 71)

	Osjetljivost %	Specifičnost %
ASAS-ovi kriteriji za aksijalni SpA	82,9	84,4
Amorovi kriteriji	69,3	77,9
Modificirani Amorovi kriteriji*	82,9	77,5
ESSG-ovi kriteriji	72,4	66,3
Modificirani ESSG-ovi kriteriji*	85,1	65,1

*Modificirano s nalazom magnetske rezonancije

Sumarno, ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji uključuju četiri osnovne kategorije u spektru aksijalnog SpA s perifernim artritism ili bez njega. To su: klasični AS (dijagnosticiran modificiranim Njujorškim kriterijima) sa sindezmoftima, klasični AS (dijagnosticiran modificiranim Njujorškim kriterijima) bez sindezmofta, rani neradiografski AS/aksijalni SpA i AS/aksijalni SpA bez razvoja radiografskog sakroileitisa.

Nakon objave kriteriji za aksijalni SpA i definicija pozitivnog nalaza MR-a proučavani su u incepcijskoj kohorti, gdje su uspoređeni bolesnici s upalnom križoboljom u odnosu prema kontrolnim bolesnicima. Svi oni s upalnom križoboljom klasificirani su da imaju aksijalni SpA, s tim da je više bolesnika zadovoljavalo slikovni krak nego klinički krak klasifikacijskih kriterija (83% prema 62%). Oba su kraka pokazala dobru dijagnostičku primjenu, ali su imali slabiju vrijednost u predikciji (navješćivanju) radiografske progresije. To može biti posljedica ograničene specifičnosti ASAS-ovih kriterija glede pozitivnog nalaza MR-a na početku ili dokaz sakroileitisa primjenom MR-a ipak nije baš dobar prognostički marker. Prognostička vrijednost može biti smanjena i zbog uključivanja blagog stupnja BME-a u definiciju pozitivnog nalaza na MR, kao i zbog uloge nekih drugih prognostičkih čimbenika (uz MR).³⁶

ASAS-ovi kriteriji i odgovarajuća terminologija brzo su i široko prihvaćeni u reumatološkoj zajednici, čemu su pridonijela ograničenja modificiranih Njujorških kriterija u dijagnosticiranju bolesnika u kojih se još nisu razvile odgovarajuće promjene vidljive na nativnom radiogramu.³⁷ Jedna od posljedica nove klasifikacije jest da se termin nediferencirani SpA uglavnom više ne rabi kod većine stručnjaka za SpA.

Utjecaj ASAS-ovih kriterija još je vidljiviji u provođenju više randomiziranih kontroliranih studija primjenom bioloških lijekova, u prvom redu TNF-alfa-inhibitora.³⁸⁻⁴¹ Rezultati tih studija bili su temelj da Europska medicinska agencija odobri primjenu TNF-alfa-inhibitora za bolesnike s neradiografskim aksijalnim SpA.

Dijagnoza aksijalnog spondiloartritisa

AS s tipičnim nastupom simptoma u mladoj dobi, a bez pravodobnoga liječenja povezan je sa znatnim simptomatskim teretom i smanjenjem funkcionalne sposobnosti u najproduktivnijim godinama života.⁴² Kraće trajanje bolesti prije početka liječenja dobar je prediktor postizanja znatnoga kliničkog odgovora i sprječavanja nesposobnosti.⁴³ Tako osmišljeni kao klasifikacijski, ASAS-ovi su se kriteriji od vremena objave primjenjivali u kliničkoj praksi i kao dijagnostički. Vrijednost performanca ASAS-ovih kriterija u dijagnostičkom smislu vidljiva je iz činjenice da je predtestna vjerojatnost aksijalnog SpA u kohorti bolesnika s boli u leđima koji su bili upućeni u reumatološke klinike, a koji su zadovoljili nove kriterije bila oko 60%, dok je posttestna vjerojatnost bila 89% (omjer vjerojatnosti, engl. *likelihood ratio*, bio je 5,3%). Stoga se može zaključiti da je dijagnostička performanca kriterija razumno dobra iako ne idealna. Bolesnici koji su imali dokaz sakroileitisa bilo na MR-u ili radiografski i barem jedan drugi kriterij za SpA imali su posttestnu

vjerojatnost da imaju aksijalni SpA od čak 97,5%, što je bilo više nego ako su ispunjavali samo klinički krak kriterija (prisutnost HLA-B27 i barem dvaju ostalih obilježja SpA) u kojem je posttestna vjerojatnost bila 86%.³¹ Za nove klasifikacijske kriterije zaključeno je da mogu pouzdano klasificirati bolesnike za kliničke studije, ali i da mogu pomoći kao dijagnostički kriteriji ako ih primijene reumatolozi i ako je prevalencija aksijalnog SpA u reumatološkoj praksi najmanje 60%, kao što je to bio slučaj u ASAS-ovoj studiji, dok je njihova performanca izvan reumatološkog okružja slabije poznata.

Sama dijagnoza neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa svojevrstni je predstadij AS-a, ali su longitudinalne studije pokazale različite postotke takve progresije, dok se u nekih bolesnika ni nakon dugogodišnjeg praćenja nisu razvile radiografski vidljive promjene. Tako su neke studije u praćenju bolesnika s nediferenciranim SpA, s tim da će neki od njih biti klasificirani kao neradiografski aksijalni SpA, pokazale da 36 – 59% progredira u AS, nakon 10 ili više godina praćenja.^{33,44} Podaci iz studije *Spondyloarthropathy Epidemiology and Burden* (SPEED)-2 provedene u SAD-u pokazali su da i manja proporcija bolesnika, njih 28%, koji imaju neradiografski aksijalni SpA progredira do AS-a, u praćenju do 11 godina.⁴⁵ Od 326 bolesnika s neradiografskim aksijalnim SpA u kohorti *Devenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes* (DESIR), od kojih su 59% bile žene prosječne dobi 34 godine i prosječnog trajanja simptoma 8 mjeseci, nakon 2 godine praćenja svega njih 5% progrediralo je do stupnja zadovoljenja modificiranih Njujorških kriterija.⁴⁶ U multivarijantnoj analizi prediktori radiografske progresije bili su pušenje, pozitivan HLA-B27 i upalne promjene na MR-u.

Podaci govore o znatnome kliničkom teretu bolesti u prvim godinama njezina razvoja, što može biti važno u odabiru terapijskih intervencija. U studiji *Podubnyya i sur.*, praćenjem bolesnika u kohorti *GESPIC* (*German Spondyloarthritis Inception Cohort*), klinički tijek bolesti u 2 godine bio je sličan u 145 bolesnika s neradiografskim aksijalnim SpA i 158 bolesnika s AS-om.⁴⁷ Važno je da se proporcija bolesnika s višom upalnom aktivnošću (BASDAI vrijednost 4 i više i povišena vrijednost serumskog CRP-a) na početku praćenja te ako nisu postigli nisku aktivnost bolesti u najmanje dvije ili više točaka tijekom praćenja, nije značajno razlikovala između ove dvije grupe bolesnika. Spontana je remisija bila rijetka, a ni proporcija bolesnika u kojih se razvila inaktivna bolest (prema ASDAS-zbroju) nije se razlikovala između dvije grupe. Mora se uzeti u obzir da i u drugim reumatskim bolestima bolesnici koji su klasificirani pod jednom dijagnozom mogu imati različitu prognozu u pojedinim subgrupama, tako da npr. bolesnici s RA koji imaju pozitivni RF ili pozitivni anti-

-CCP imaju drugačiji razvoj, tj. prognozu bolesti od bolesnika s negativnim tim nalazima. To se može primijeniti na bolesnike sa SLE s nefritisom ili bez njega.

Problem upućivanja odgovarajućih bolesnika reumatologu jedan je od izazova u procesu smanjenja dijagnostičkoga kašnjenja. Križobolja je kardinalni simptom SpA s dominantnim manifestacijama na aksijalnom skeletu. Ona je u općoj populaciji vrlo česta, a nerijetko je teško utvrditi njezin uzrok.⁴² Poseban tip kronične križobolje, upalna križobolja, uključena je u klasifikacijske kriterije i za AS i za SpA. Međutim, dijagnostička vrijednost upalne križobolje ograničena je i sama po sebi nije dovoljna da se postavi dijagnoza aksijalnog SpA, ponajprije zbog niske specifičnosti od 75 do 80% u bolesnika s kroničnom križoboljom.²⁸ Iako bi se ova specifičnost za upalnu križobolju mogla shvatiti kao razumno dobra, mora se imati na umu da aksijalni SpA čini samo do 5% svih uzroka kronične križobolje.⁴⁸ Nadalje, iako je prije gotovo pet desetljeća prepoznat kao važan, koncept upalne križobolje i danas je karakteriziran inherentnim teškoćama u smislu razlikovanja križobolje u bolesnika sa SpA i puno češće nespecifične križobolje, koja je obično uvjetno rečeno mehaničkog uzroka.⁴⁹ Do sada su predložena tri seta kriterija upalne križobolje, a čini se da posljednji predloženi, onaj ASAS-ove grupe stručnjaka, ima najbolji omjer osjetljivosti i specifičnosti (tablica 5.).⁵⁰⁻⁵²

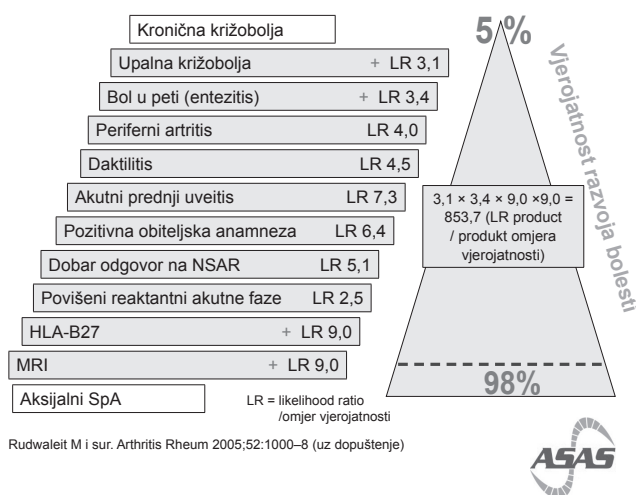
Međutim, bez obzira na primijenjeni set kriterija u bolesnika s kroničnom križoboljom prisutnost upalne križobolje povisuje vjerojatnost za aksijalni SpA s 5% na samo 14 – 16%. U najnovijoj studiji Arnbak i sur. procijenili su prevalenciju upalne križobolje, njezina obilježja i analizirali njezinu diskriminativnu vrijednost u aksijalnom SpA prema Calinovim i Berlinskim kriterijima te kriterijima ASAS-ove grupe eksperata. Bolesnici u dobi od 18 do 40 godina, koji su imali križobolju duže od 3 mjeseca, evaluirani su glede kliničkih obilježja SpA, HLA-B27-tipizacije, CRP-a, nalaza

MR-a sakroilijakalnih zglobova i samoizvještavajućega upitnika na upalnu križobolju prema trima definicijama.⁵³ Od 759 uključenih bolesnika 99% (95%-tni CI 98 – 100) imalo je barem jedno obilježje upalne križobolje, a prevalencija njezina pojedinog obilježja bila je u rasponu od 10% za bol koja je najjača ujutro do 79% za kriterij jutarnje zakočenosti. Dvije trećine ispitanika (67%; 95%-tni CI 63 – 70) zadovoljile su barem jednu od tri definicije, ali je samo njih 16% zadovoljilo sve tri definicije upalne križobolje. Sveukupno 86 bolesnika ili 11% bilo je klasificirano da ima SpA prema ASAS-ovoj klasifikaciji. Sve tri definicije upalne križobolje bile su značajno povezane s definicijom SpA prema ASAS-ovoj klasifikaciji. Diskriminativna vrijednost bila je relativno niska s osjetljivošću, specifičnošću i točnosti balansiranja od 64%, 50% i 57% za Calinove kriterije, 59%, 60% i 60% za Berlinske kriterije i 35%, 79% i 57% za definiciju prema ASAS-ovoj grupi eksperata. I druge su studije pokazale slične rezultate glede diskriminativne vrijednosti mjerene točnošću balansiranja.⁵⁴⁻⁵⁶ Stoga se u ovom istraživanju pokazalo da su obilježja upalne križobolje bila relativno česta, ali je njezina diskriminativna vrijednost relativno niska, tj. upalna križobolja nije mogla razlikovati bolesnike koji zadovoljavaju ASAS-ove kriterije za SpA od onih s drugim uzrocima križobolje. Da bi se došlo do dovoljno visoke vjerojatnosti dijagnoze bolesti od 80 do 90% za pojedinog bolesnika, potrebna je kombinacija kliničkih, laboratorijskih (HLA-B27, CRP) i slikovnih nalaza, a radi lakšeg postavljanja rane dijagnoze ASAS-ova je grupa donijela listu tih elemenata s pristupom temeljenim na omjeru vjerojatnosti (engl. *likelihood ratio*) (slika 2.).^{21,57}

Predloženo je nekoliko algoritama, odnosno strategija upućivanja bolesnika sa sumnjom na aksijalni SpA, i to radi što ranije i točnije dijagnoze.⁵⁸⁻⁶⁰ U tim je strategijama upalna križobolja uvijek imala ključno mjesto, ali se njezina relativna važnost mijenjala.^{28,61,62}

TABLICA 5. Upalna križobolja prema različitim kriterijima (prema referencijama br. 50, 51 i 52)
TABLE 5. Inflammatory back pain according to various criteria (according to References 50,51 and 52)

Kriteriji	Calin	Rudwaleit	ASAS
Dob početka < 40 godina	+	Dob < 50 godina kao ulazni kriterij	+
Trajanje križobolje > 3 mjeseca	+	Potrebno kao ulazni kriterij	Potrebno kao ulazni kriterij
Postupni početak	+	-	+
Jutarnja zakočenost	+	+ (> 30 min)	-
Poboljšanje vježbanjem	+	+ (poboljšanje vježbanjem, a ne u mirovanju)	+
Bez poboljšanja u mirovanju	-		+
Noćna bol	-	+ (buđenje u drugoj polovici noći zbog boli)	+
Glutealna bol koja mijenja stranu	-	+	-
Upalna križobolja ako je zadovoljen broj kriterija	4 od 5	2 od 4	4 od 5
Osjetljivost (%) / Specifičnost (%)*	89,9 / 52,2	70,0 / 81,4	79,6 / 72,4



SLIKA 2. Dijagnostička piramida za aksijalni spondiloarthritis (prema referenciji br. 21)

FIGURE 2. Diagnostic pyramid for axial spondyloarthritis (according to Reference 21)

Usput, mora se imati na umu da se u većini studija koje su evaluirale povezanost upalne križbolje i SpA prihvatilo mišljenje eksperata kao referentni standard. Primjena takvih strategija upućivanja bolesnika dovela je do postavljanja dijagnoze u 33 do 45% ciljane populacije s aksijalnim SpA, a 41 – 62% imalo je nedijagnosticirani AS.⁶³ U originalnom tzv. Berlinskom algoritmu dijagnostičkog postupnika za aksijalni SpA ulazni kriterij bila je upalna križbolja.²⁸ Van der Berg i sur. usporedili su originalni Berlinski algoritam za dijagnozu aksijalnog SpA s dvije modifikacije u SPACE-ovoj kohorti i ASAS-ovoj kohorti.⁵⁶ Na temelju tih rezultata osmišljen je modificirani algoritam za dijagnozu aksi-

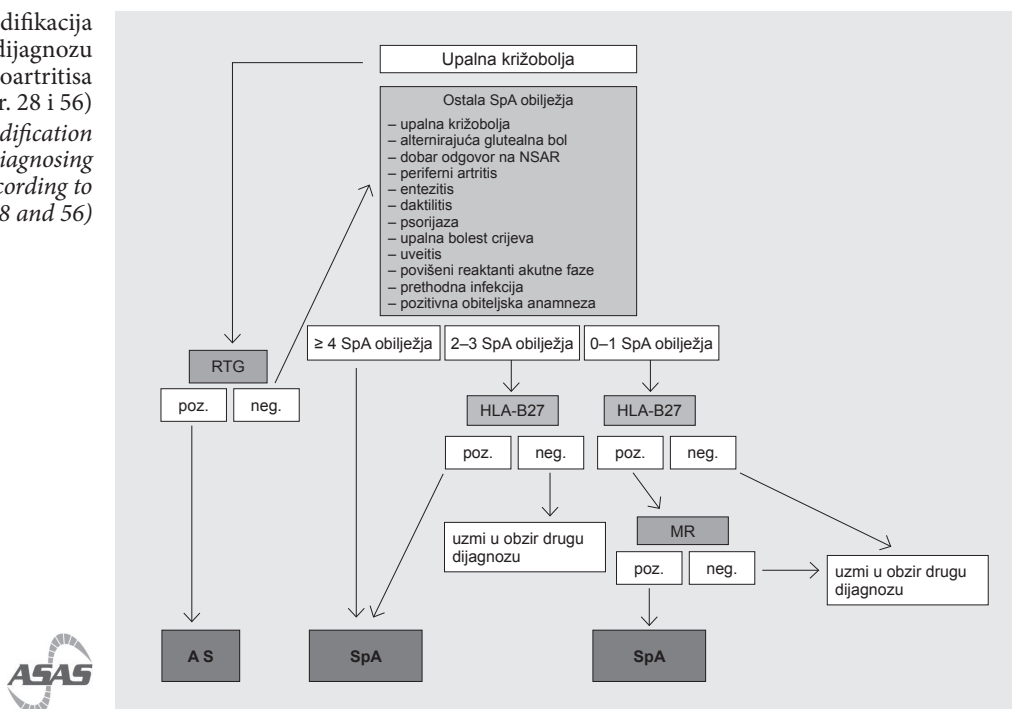
jalnog SpA u kojem je upalna križbolja isključena kao obvezni uključni kriterij i dodana je među ostala obilježja SpA (slika 3.).

Ova modifikacija uključuje ASAS-ove kriterije za aksijalni SpA, s visokim suglasjem o dijagnozi koju je postavio reumatolog i produktom omjera vjerojatnosti (*likelihood ratio product*) od 80% i više, ponajprije kao rezultatom redukcije pogrešne dijagnoze u sklopu algoritma. Algoritam je namijenjen reumatolozima za specifičnu populaciju mladih osoba s kroničnom križboljom, a ne za neselekcioniranu populaciju bolesnika s kroničnom križboljom, dok je za obiteljsku medicinu važno da odsutnost kronične križbolje ne isključuje dijagnozu aksijalnog SpA. Autori radne grupe koju je podupro ASAS razvili su novije preporuke za upućivanje bolesnika u kojih postoji sumnja nereumatologa na aksijalni SpA.⁶⁴ Zaključeno je da bi bolesnici s kroničnom križboljom trajanja 3 mjeseca i duže i početkom boli prije 45. godine života trebali biti upućeni reumatologu ako je prisutan barem jedan od ovih parametara: upalna križbolja, pozitivan HLA-B27, sakroileitis potvrđen slikovnom metodom (MR ili nativni radiogrami), periferne manifestacije (artritis, entezitis, daktilitis), izvanzglobne manifestacije (psorijaza, upalna bolest crijeva, uveitis), pozitivna obiteljska anamneza na SpA, dobar odgovor na NSAR i povišeni reaktanti akutne faze. Sadašnja preporuka nije toliko određena kao prijašnja, već znači univerzalni i fleksibilni pristup koji se može primijeniti na lokalnu regulativu, standarde kliničke prakse i s obzirom na različite liječnike koji upućuju bolesnika reumatologu.

Pozitivan nalaz sakroileitisa na MR-u jedan je od ključnih elemenata za ranu dijagnozu aksijalnog SpA,

SLIKA 3. ASAS-ova modifikacija Berlinskog algoritma za dijagnozu aksijalnog spondiloartritisa (prema referencijama br. 28 i 56)

FIGURE 3. ASAS modification of Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis (according to References 28 and 56)



a još se istražuju odnosi između takvih upalnih lezija i kliničkih obilježja bolesti. U longitudinalnoj studiji Navarro-Compán i sur. evaluirani su bolesnici iz kohorte DESIR, dobi 18 – 50 godina, koji su imali upalnu križobolju trajanja između 3 mjeseca i 3 godine i s vjerojatnošću da se radi o SpA većom od 50% (temeljeno na ocjeni liječnika koji ih je uključio). U bolesnika koji su imali ispunjene ASAS-ove kriterije za aksijalni SpA nađena je longitudinalna povezanost upalnih promjena na sakroilijakalnim zglobovima s kliničkom aktivnosti bolesti (napose ako je mjerena ASDAS-indeksom) te s muškim spolom, o čemu treba voditi računa u kliničkoj praksi.⁶⁵

Iako je definicija pozitivnosti nalaza upale sakroilijakalnih zglobova na MR-u temeljena na leziji, istraživanja su nastojala evaluirati vrijednost MR-a cijelog tijela u postavljanju dijagnoze aksijalnog SpA. Tako su Weber i sur. u 32 bolesnika sa SpA koji su zadovoljavali modificirane Njujorške kriterije i imali klinički aktivnu bolest (BASDAI \geq 4) učinili sagitalni MR cijelog tijela i konvencionalni MR kralježnice. I jedna i druga metoda pokazale su visoku korelaciju i usporedivu povezanost u smislu detekcije aktivnih upalnih lezija u kralježnici u bolesnika s klinički aktivnim SpA.⁶⁶ Nadalje, Poggenborg i sur. istražili su učestalost i raspodjelu upalnih i strukturnih lezija u bolesnika sa SpA, PsA i u zdravih osoba primjenom MR-a cijelog tijela i konvencionalnog MR-a. Globalni BME-skorovi za MR cijelog tijela i za aksijalne zglobove i za periferne bili su viši u PsA i SpA nego u zdravih osoba (u oba slučaja $p < 0,05$). Također, primjenom MR-a cijelog tijela češće su detektirane strukturne promjene, erozije, ankiloza i masna infiltracija u bolesnika sa SpA nego u zdravih kontrola. Stoga su autori zaključili da MR cijelog tijela omogućava simultanu ocjenu perifernih i aksijalnih zglobova u bolesnika sa SpA i PsA te vizualizaciju raspodjele upalnih i strukturnih promjena, a mogu se odrediti i globalni skorovi.⁶⁷ Naravno, kod primjene MR-a cijelog tijela postavlja se pitanje isplativosti, tj. omjera troškova i korisnosti metode.

Glavna pitanja i nedoumice u vezi s ASAS-ovim kriterijima

ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji koji se odnose na aksijalni SpA svakako su dobrodošli i znače važan napredak u ovom području. Ipak, postoje neriješena pitanja zbog čega su sve glasnjija stajališta nekih stručnjaka da su potrebne njihove izmjene ili čak stvaranje novih kriterija.

Simptomi najčešće dovode bolesnika liječniku, no što se tiče simptoma bolesnika s aksijalnim SpA oni mogu biti varijabilni ili čak intermitentni, a i bolesnici ih različito doživljavaju. Upalna je križobolja jedan od glavnih simptoma bolesnika s aksijalnim SpA, ali mora se voditi računa da su neki njezini elementi vrlo česti

u općoj populaciji te se tomu ne posvećuje dovoljno pažnje.⁶⁸

Mnogi bolesnici sa SpA imaju i aksijalne i periferne simptome, koji tijekom vremena u dominantnosti mogu fluktuirati. U prospektivnoj kohortnoj studiji bolesnika s nediferenciranim SpA na početku ih je 28,8% imalo upalnu križobolju, a svega 8,1% bol u natkoljenicama. Međutim, tijekom 5 do 10 godina praćenja upalna križobolja i bol u natkoljenicama bile su nađene u 67,6, odnosno 53,2% tih bolesnika.⁴⁴ Stoga se s pravom postavlja pitanje razdvajanja bolesnika na aksijalni i periferni SpA.^{44,69} ASAS-ovi kriteriji nisu predvidjeli situaciju da se bolesnici mogu reklasificirati, što može utjecati na terapijske odluke, uključujući primjenu bioloških lijekova. Dakle, na ovaj se način mogu zadovoljiti klasifikacijski kriteriji kod dobro definiranih i različitih bolesti, ali ne i oni koji uključuju dvije različite kategorije iste bolesti. Radi razlikovanja aksijalnog SpA prema perifernom SpA možda bi bilo bolje da se kriteriji za aksijalni SpA primjenjuju samo u bolesnika koji imaju upalnu križobolju bez obzira na to jesu li pridružene periferne manifestacije, dok bi kriterije za periferni SpA trebalo primjenjivati samo za bolesnike koji imaju jedino periferne manifestacije.³¹ U samoj ASAS-ovoj kohorti 36,3% bolesnika s aksijalnim SpA imalo je prethodni ili sadašnji periferni artritis, a 14,2% s perifernim SpA imalo je u prošlosti upalnu križobolju, iako ne i trenutačno. Nadalje, u bolesnika s perifernim SpA koji su imali i radiološke pretrage 19,5% imalo je utvrđeni sakroileitis na nativnom radiogramu prema Njujorškim kriterijima, a čak 44% imalo je sakroileitis na MR-u. Od 34 bolesnika s definitivnim radiografskim sakroileitisom njih 7 navelo je simptome sukladne upalnoj križbolji u prošlosti, ali nijedan od njih nije razmotren da ima AS, što vjerojatno ne odražava stanje u kliničkoj praksi. Iako su osjetljivost i specifičnost kriterija da klasificiraju pacijente s aksijalnim SpA zadovoljavale (82,9, odnosno 84,4%), za sam slikovni krak osjetljivost je bila 66,2%, a specifičnost 97,3%, dok je za klinički krak osjetljivost bila 56,6%, a specifičnost 83,3%.^{18,40} Potonje brojke temeljene su na svim bolesnicima koji su ispunjavali klinički krak kriterija, bez obzira na stanje utvrđeno s pomoću slikovnog kraka. Navedeno upućuje da konstrukcija ASAS-ovih kriterija s dva kraka povisuje njihovu osjetljivost na račun znatnoga gubitka u specifičnosti slikovnog kraka, što bi trebala biti jedna od najvažnijih odrednica klasifikacijskih kriterija. Uz praktičnu primjenu kao dijagnostičkih kriterija, što je, kako je prije objašnjeno, upitno, klasifikacijski se kriteriji nerijetko rabe i u svrhu edukacije i komunikacije. Postavlja se pitanje što s bolesnicima koji iz bilo kojih razloga (nedostupnost ili drugo) ne mogu učiniti MR SI zglobova. U praksi će se onda rabiti klinički krak, a takva različita upotreba pojedinih dijelova kriterija od različitih liječ-

nika dovodi do nedosljednosti i potencijalni je izvor heterogenosti. Ako se još nađu spondilofiti koji sličje sindezmofitima, dakle, promjene na kralježnici koje za podlogu imaju degenerativne, a ne upalne promjene, bolesnici će biti pogrešno klasificirani/dijagnosticirani.^{70,71}

Da ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji imaju performance u različitim okruženjima, može se vidjeti iz nekoliko primjera. U studiji iz Tromsa u Norveškoj klinički krak ASAS-ovih kriterija bio je primijenjen u bolesnika s kroničnom križoboljom te je nađeno da samo njih 8,4% zadovoljava te kriterije.⁷² U nizozemskoj studiji koja je uključila tipizaciju HLA-B27 prema nalazu nativnog radiograma zdjelice i MR-u sakroilijakalnih zglobova, 23,6% bolesnika s kroničnom križoboljom zadovoljilo je kriterije za aksijalni SpA.⁷³ Mora se naglasiti da je u norveškoj studiji u odnosu prema nizozemskoj bio veći postotak muškaraca i veći postotak ispitanika s pozitivnim HLA-B27, s tim da je prevalencija HLA-B27 u nizozemskoj studiji bila neočekivano niska kada govorimo o populaciji bolesnika s neradiografskim aksijalnim SpA. Ovo je primjer kako višekračni nacrt ASAS-ovih klasifikacijskih kriterija može dovesti do povišene heterogenosti između populacija bolesnika koji se odabiru na temelju tih kriterija. Danska studija na uzorku od 1020 bolesnika s perzistirajućom križoboljom koji nisu imali prethodnu dijagnozu SpA izvijestila je o prevalenciji sakroileitisa primjenom MR-a prema ASAS-ovoj definiciji od 21%.⁷⁴ Stoga se predlaže provođenje novih studija koje bi istražile minimalne zahtjeve za definiciju sakroileitisa primjenom MR-a.

Glede upućivanja bolesnika reumatologu postoje određene nedoumice i optimalna se strategija još traži. Primarna zdravstvena zaštita većinom je mjesto gdje se „regrutiraju“ bolesnici sa sumnjom na aksijalni SpA. Međutim, primjena ASAS-ovih kriterija u tom okruženju gdje je predtestna vjerojatnost aksijalnog SpA oko 5% u bolesnika s križoboljom, a rezultirajuća posttestna vjerojatnost za njegovu dijagnozu nije viša od 20%, rezultira visokim brojevima lažno pozitivnih bolesnika koji zadovoljavaju ASAS-ove kriterije iako u biti nemaju aksijalni SpA. Posljedično ti su bolesnici kandidati za biološke lijekove, koji im, dakle, neće koristiti, dok potencijalno uzrokuju nuspojave. Posljednje objavljene preporuke za rano upućivanje bolesnika sa sumnjom na aksijalni SpA koje je poduprla ASAS-grupa kritizirane su da su razvijene samo na temelju Delphi-procesa, a nisu testirane u kliničkoj praksi, da u njihovoj izradi nisu sudjelovali liječnici primarne zdravstvene zaštite, a nije jasno ni je li samo jedan dodatni kriterij uz kroničnu križobolju koja je započela prije 45. godine dovoljan za upućivanje reumatologu.⁷⁵ Dvije recentno objavljene studije CaFaSpA (*CAse Finding Axial SPondyloArthritis*) uključile su veliku kohortu

bolesnika (n = 941) s kroničnom križoboljom, dobi između 18 i 45 godina iz primarne zdravstvene zaštite, a ispitanici su bili podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj obradi.^{73,76} Nađeno je da 19% ima aksijalni SpA definiran prema ASAS-ovim kriterijima. Ako bi se primijenile ASAS-ove preporuke za upućivanje reumatologu, njih 800 bilo bi upućeno, što znači osjetljivost od 100%, ali specifičnost od svega 19%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 23%. Dakle, ova je studija upozorila na visoku osjetljivost, ali nisku specifičnost ovih ASAS-ovih preporuka, a ako se uporabe dva dodatna kriterija (uz kroničnu križobolju), osjetljivost ostaje 100%, dok specifičnost raste na 60%, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 38%. Stoga autori smatraju da je ovo vrijedan nalaz, temeljen na populaciji iz primarne zdravstvene zaštite, koji upozorava na potrebu izmjene strategija upućivanja bolesnika reumatologu.

Općenito, znanje nereumatologa u području SpA je nedostavno, što je izazov u postavljanju pravodobne dijagnoze. Tako su Mathieson i sur. željeli ocijeniti znanje i praksu u sklopu sekundarne skrbi za bolesnike s aksijalnim SpA i upalnom križoboljom.⁷⁷ Radilo se o specijalistima ortopedima, oftalmolozima, gastroenterolozima, spinalnim kirurzima, dermatolozima i specijalistima genitourinarne medicine. Većina je navela da se u praksi susrela s bolesnicima koji imaju upalnu križobolju, ali 81% njih nikad nije čulo za termin neradiografski aksijalni SpA, dok je pristup dijagnostici i liječenju znatno varirao. U recentnoj studiji provedenoj u okviru primarne zdravstvene zaštite, nakon pažljive evaluacije 24% bolesnika s kroničnom križoboljom koja je započela prije 45. godine klasificirano je da imaju aksijalni SpA.⁷³

Definicija pozitivnog nalaza MR-a na sakroilijakalnim zglobovima kompatibilnog s dijagnozom SpA još je predmet rasprava, napose u svjetlu činjenice da su neki radovi pokazali kako samo 30 – 50% bolesnika s aksijalnim SpA ima pozitivan nalaz aktivnog sakroileitisa na MR-u prema ASAS-ovoj definiciji.^{78,79} Mora se imati na umu da BME na sakroilijakalnim zglobovima nije savršeno specifičan za upalu, već se može naći i u drugim stanjima uključujući i mehanički stres, što, dakle, rezultira pogrešnom interpretacijom takvog nalaza.³² Definicija pozitivnog nalaza na MR-u u klasifikacijske svrhe temeljena je na vidljivoj leziji, koja se odnosi na suphondralni ili periartikularni BME na STIR-sekvenciji ili postkontrastnoj T1-mjerenoj slici s potiskivanjem signala masti, što je različito od globalne ocjene sakroilijakalnih zglobova koja se primjenjuje u kliničkoj praksi.³² Erozijske sakroilijakalnih zglobova imaju višu specifičnost nego BME pa bi se uključivanjem erozija u takvu definiciju temeljenu na leziji za pozitivan nalaz poboljšala osjetljivost, a vjerojatno da se ne šteti specifičnosti.⁸⁰ Radi određivanja kandidacijskog kriterija za pozitivni nalaz na sakroilijakalnim

zglobovima temeljenog na leziji Weber i sur. napravili su usporedbu prema globalnoj evaluaciji koju su učinili stručnjaci. Radilo se o dvije kohorte konsekvativnih bolesnika s križoboljom, u dobi od 50 godina i manje, s medijanom trajanja simptoma 1, 3 i 10 godina, koji su bili upućeni zbog sumnje na SpA (kohorta A) ili koji su imali akutni prednji uveitis i križobolju (kohorta B). Za obje kohorte globalna ocjena promjena na sakroilijakalnim zglobovima pokazala je višu specifičnost (kohorta A 0,95; kohorta B 0,83) u odnosu prema ASAS-ovoj definiciji (0,76 odnosno 0,74). Skor za BME viši od 3 ili 4 pokazao je sličnu specifičnost kao i globalna ocjena, dok su erozije ≥ 2 i/ili BME ≥ 3 ili ≥ 4 bile povezane s usporedivo visokom osjetljivošću u odnosu prema globalnoj ocjeni, a bez utjecaja na specifičnost. Stoga su autori zaključili i predlažu da kriteriji temeljeni na lezijama za pozitivni sakroileitis na MR-u trebaju uključiti BME i/ili erozije.⁸¹

Postoje nedoumice treba li u definiciju pozitivnog nalaza sukladnog neradiografskom aksijalnom SpA uključiti promjene na kralježnici vidljive na MR-u. Naime, odavno je poznato da u nekih bolesnika klinički simptomi u vezi s kralježnicom, pa i radiografske promjene sukladne AS-u, mogu više godina prethoditi radiografskom sakroileitisu. To su uočili još 1961. de Sèze i Lequesne koji su predložili prve dijagnostičke kriterije za spondilitis bez potrebe radioloških promjena na sakroilijakalnim zglobovima.⁶⁰ Muhammed Khan je 1985. za te bolesnike predložio naziv „spondilitička bolest bez radiografskog dokaza sakroileitisa“.⁸² Naravno, MR je donio nove mogućnosti ranog otkrivanja promjena na kralježnici. Tako su van der Heijde i sur. evaluirali mogućnost MR-a da identificira znakove upale u području kralježnice u bolesnika s aktivnim neradiografskim aksijalnim SpA. Rezultati su pokazali da je skor 2 i veći imalo 40% ispitanika za upalu sakroilijakalnih zglobova, a 52% za upalu u području kralježnice. Osim toga 49% bolesnika sa sakroilijakalnim skorom manjim od 2 imalo je spinalni skor 2 i veći, što sugerira da su imali veću upalu na kralježnici nego na sakroilijakalnim zglobovima. Najčešće područje kralježnice s upalnim promjenama jesu donja prsna i slabinska kralježnica. Zaključak je autorâ bio da se upalne promjene na kralježnici primjenom MR-a mogu naći u oko polovice bolesnika klasificiranih da imaju neradiografski aksijalni SpA, a bez znatnog nalaza na MR-u u smislu upale sakroilijakalnih zglobova, što upućuje na eventualnu potrebu uključivanja nalaza MR-a kralježnice u definiciju aksijalnog SpA.⁸³ De Hooge i sur. istražili su u bolesnika s kroničnom križoboljom koja je počela prije 45. godine i trajala oko 1 godine, promjene na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici primjenom MR-a. Rezultati su pokazali da je prisutnost najmanje pet masnih promjena i/ili erozija na MR-u sakroilijakalnih zglobova i najmanje pet upalnih lezija

ili najmanje pet masnih lezija na MR-u kralježnice prihvatljivo u razlikovanju bolesnika s aksijalnim SpA u odnosu prema onim bolesnicima koji nemaju aksijalni SpA, i to sa specifičnošću višom od 95%.⁸⁴ I ovaj rad upozorava na moguću potrebu mijenjanja kriterija pozitivnog nalaza koji bi bio sukladan dijagnozi neradiografskog aksijalnog SpA.

ASAS-ovi kriteriji ograničeni su na bolesnike u kojih su simptomi počeli prije 45. godine života i stoga ne obuhvaćaju cjelokupni klinički spektar bolesnika s aksijalnim SpA, dakle, onih bolesnika koji imaju svoj kasni početak. Kao i ESSG-ovi kriteriji i ASAS-ovi imaju svoje ključne kriterije pa bolesnici s izvanzglobnim manifestacijama kao što su prednji akutni uveitis, aortitis ili npr. atrioventrikularni blok koji katkad mogu prethoditi zglobnim manifestacijama, ovim kriterijima nisu pokriveni. Za razliku od mišljenja Europske medicinske agencije (EMA) labava, odnosno nedovoljno dobro određena definicija neradiografskog aksijalnog SpA je za FDA (*Food and Drug Administration*) bila glavni razlog odbijanja odobrenja registracije TNF-alfa-inhibitora u toj indikaciji u SAD-u.⁸⁵ Nakon te odluke na godišnjem sastanku američke stručne udruge *Spondyloarthritis Research and Treatment Network* (SPARTAN) 88% članova bilo je za to da se ili modificiraju postojeći kriteriji ili da se stvore novi klasifikacijski kriteriji za aksijalni SpA.⁸⁶

Odgovori na pitanja i nedoumice o ASAS-ovoj klasifikaciji i njezinoj dijagnostičkoj vrijednosti

Najvažnije primjedbe na ASAS-ove klasifikacijske kriterije za aksijalni SpA jesu da su prelabavi i da uključuju bolesnike koji nemaju SpA.⁸⁷ Iako su nedavne studije sugerirale da bi klinički krak kriterija mogao biti glavni „krivac“ za takve razlike, te su iste studije, također, pokazale da bolesnici klasificirani putem slikovnog ili kliničkog kraka imaju vrlo veliku sličnost glede prisutnosti SpA-obilježja i tereta kliničkih simptoma.^{79,88} Većina validacijskih studija ASAS-ovih kriterija bila je presječnog nacrtâ, s izuzetkom jedne studije praćenja u kineskoj populaciji,⁸⁹ dok se prediktivna vrijednost najbolje može odrediti u longitudinalnom nacrtu. Stoga je provedeno istraživanje s ciljem određivanja prediktivne vrijednosti ASAS-ovih klasifikacijskih kriterija za SpA, u koje je bilo uključeno 909 bolesnika iz 22 centra.⁹⁰ Bolesnici su imali ili kroničnu križobolju ili periferni artritis ili entezitis ili daktilitis, a prediktivna je vrijednost kao vanjski standard imala dijagnozu eksperta reumatologa. Ukupno su bila praćena 564 bolesnika sa srednjim vremenom praćenja od 4,4 godine (raspon 1,9 – 6,8 godina) i 70,2% dobilo je dijagnozu SpA od reumatologa. Njih 335 zadovoljilo je kriterije za aksijalni ili periferni SpA, a nakon raz-

doblja praćenja u njih 309 dijagnosticiran je SpA, što znači da je pozitivna prediktivna vrijednost SpA-kriterija 92,2%, i to za aksijalni SpA 93,3%, a za periferni SpA 89,5%. Pozitivna prediktivna vrijednost samo za klinički krak bila je 88%, a za klinički plus slikovni krak 96%, dok je samo za slikovni krak bila 86,2% i za slikovni krak +/- klinički krak 94,7%. Serije analize osjetljivosti dale su slične rezultate raspona od 85,1 do 98,2%. U zaključku autori su naveli da je pozitivna prediktivna vrijednost i za aksijalni i za periferni SpA nakon oko 4 godine praćenja izvrsna i da slikovni i klinički krak kriterija za aksijalni SpA imaju sličnu prediktivnu vrijednost te da su zaista komplementarni. S druge strane, nađena je nešto niža negativna prediktivna vrijednost, što bi trebalo interpretirati oprezno u kontekstu longitudinalnih studija, posebno o SpA, koje često prikazuju karakter razvoja i povećanja broja manifestacija tijekom vremena. I zaista, tijekom praćenja u oko 1/3 bolesnika razvilo se najmanje jedno od dodatnih obilježja SpA, što objašnjava činjenicu zašto su neki bolesnici koji nisu zadovoljavali ASAS-ove kriterije na početku kasnije dobili tu dijagnozu. Dakle, negativna prediktivna validnost može odražavati broj bolesnika sa SpA koji na početku nisu zadovoljavali kriterije, ali može označavati i prirodni fluktuirajući tijek same bolesti. Iako se, dakle, tvrdilo da klinički krak kriterija za aksijalni SpA poboljšava osjetljivost kriterija, ali kompromitira specifičnost, nalaz ovog istraživanja to ne potvrđuje. Također, ovim se istraživanjem pokazalo dominantno mjesto sakroileitisa vidljivog na MR-u u okviru ASAS-ovih kriterija za aksijalni SpA. Tako su gotovo svi bolesnici koji su imali sakroileitis bili klasificirani kao pozitivni i većina njih imala je sakroileitis samo na MR-u, dakle bez radiografskog sakroileitisa. Također, većina od njih bila je dijagnosticirana da ima aksijalni SpA i u vremenu praćenja (pozitivna prediktivna vrijednost 94,9%), što pokazuje kako dobro kriteriji za aksijalni SpA odražavaju očekivanja reumatologa u smislu da sakroileitis detektiran MR-om može razlikovati bolesnike koji imaju ili nemaju aksijalni SpA. Prevalencija HLA-B27-pozitivnosti u bolesnika s perifernim SpA je, očekivano, bila prilično niža (48,3%) od one prema bolesnicima s aksijalnim SpA, a to je nađeno i npr. u recentnoj studiji kohorte rane klinike za artritis (47,5%).⁹¹ Najvažnija ograničenja studije jesu značajni broj bolesnika bez podataka o praćenju te nedostatni podaci glede MR-a, što su sve obilježja opservacijskih studija. Dodatno je ograničenje što su podaci u nekih bolesnika skupljeni samo na temelju samoizvještavanja, a ne kliničkog pregleda, iako je prediktivna vrijednost ASAS-ovih kriterija u svih bolesnika u odnosu prema onima koji su se fizički prezentirali na vizitama praćenja bila slična, što dodatno daje kredibilitet samoizvještavajućim podacima.⁹⁰

Glede pitanja je li definicija pozitivnog nalaza MR-a na sakroilijakalnim zglobovima odgovarajuća i bi li se trebale uključiti strukturne promjene na tim zglobovima, kao i promjene na kralježnici, nedavno je ASAS-ova radna grupa ponovo analizirala ove aspekte i zaključila da nema potrebe za mijenjanjem osnovne definicije pozitivnog nalaza sakroileitisa. Termini BME i osteitis smatraju se ekvivalentima u tom kontekstu, a prisutnost upale je osnovni element potreban za sadašnju definiciju pozitivnog nalaza na MR-u iako uz svjesnost činjenice da se može naći i u drugim bolestima/stanjima te biti incidentan nalaz. BME može biti povezan sa znakovima strukturnih oštećenja kao što su skleroza ili erozija i evaluacija strukturnih promjena. Napose erozija može povećati povjerenje u klasifikaciju aksijalnog SpA naglašavajući važnost simultane ocjene na T1-mjerenju slici i sekvencijama s potiskivanjem masti, kao i kontekstualne interpretacije nalaza MR-a. Međutim, zaključeno je da dodavanje bilo kojeg obilježja strukturnih promjena ovoj definiciji (kao pozitivan nalaz MR-a sakroilijakalnih zglobova) nema jasan učinak na klasifikaciju. To dijelom može biti zbog različitih protokola provođenja MR-a, a i zbog stalnog razvoja njegove tehnologije, odnosno različitih razina do kojih bi se moralo ići u definiciji pozitivnog nalaza. Također, zaključeno je da nema podataka koji bi upućivali na dodatni učinak uključivanja promjena na kralježnici u postojeću definiciju.⁹²

U nekim istraživanjima kao što je ono kohorte GESPIC (*German Spondyloarthritis Inception Cohort*) uspoređeni su bolesnici s utvrđenim ranim AS-om i oni s neradiografskim SpA, s tim da je dijagnozu potonjega odredio nadležni reumatolog, a istraživanje je bilo provedeno prije publikacije ASAS-ovih kriterija. Rezultati su pokazali da su klinička obilježja, prisutnost HLA-B27 i stupanj aktivnosti bolesti bili dosta slični između te dvije grupe.³⁷ Poznato je da bolesnici s neradiografskim aksijalnim SpA imaju viši postotak udjela ženskog spola i nešto niži CRP u odnosu prema bolesnicima s AS-om^{37,93,94} te postoji hipoteza da su muški spol i povišeni CRP rizični čimbenici za progresiju radiografskih promjena,^{21,95} što barem djelomično objašnjava razlike u subpopulaciji tih bolesnika. Međutim, velika sličnost u važnim kliničkim pokazateljima kao što su teret bolesti, aktivnost bolesti (samoizvještavajuće) i stupanj funkcionalne nesposobnosti ide u prilog sadašnjem ujedinijućem konceptu, odnosno klasifikaciji u kojoj su neradiografski aksijalni SpA i AS dva entiteta u spektru iste bolesti.³⁷

Glede mišljenja da bi u algoritmu upućivanja bolesnika sa sumnjom na aksijalni SpA pivotalnu ulogu trebala imati upalna križobolja, najbolji demanti takvog stava jest rad Arnbaka i sur., koji su na uzorku bolesnika s kroničnom križoboljom pokazali manjkavost takvog pristupa, a u svojem su radu ispunjavanje

ASAS-ovih kriterija za aksijalni SpA temeljili samo na standardiziranom prikupljanju podataka i na upitniku za upalnu križobolju, neovisno o postojanju ili nepostojanju drugih obilježja SpA (npr. nalaz MR-a ili nalaz laboratorijskih pretraga).⁵³ Na taj su način autori isključili ili barem znatno smanjili rizik od tzv. cirkularnosti (ako isti stručnjak daje dijagnozu SpA, vjerojatnije je da će u svojoj analizi više uključiti ili biti više za pozitivan status glede upalne križobolje), dok, s druge strane, upravo populacija neselekcioniranih bolesnika s kroničnom križoboljom odražava pravu sliku kliničke prakse.

Uspješna primjena algoritama radi što ranije pravilne dijagnoze aksijalnih SpA pretpostavlja znanje liječnika primarne zdravstvene zaštite o SpA i to je jedan od važnih čimbenika potrebnih za pravilno upućivanje tih bolesnika reumatologu. Kvalitativna studija koja je uključila liječnike obiteljske medicine pokazala je da su oni svjesni klasičnih, ali kasnih promjena koje se događaju u aksijalnim SpA kao što su hiperkifoza i kralježnica poput trstike (bambusa). Međutim, nađeno je da je znanje o cijelom spektru bolesti uključujući rane simptome i ostala obilježja SpA (npr. izvanzglobne manifestacije) ograničeno.⁹⁶ Također, u radu van Oona i sur. evaluirana su praktična znanja specijalista i specijalizanata obiteljske medicine u smislu prepoznavanja i upućivanja bolesnika sa sumnjom na SpA.⁹⁷ Rezultati su pokazali da su liječnici koji su prošli edukaciju znatno bolje prepoznavali i pravilno upućivali bolesnike sa SpA u usporedbi s kontrolnom skupinom. Slično tomu Harrison i sur. istražili su učinak kampanje putem TV-a radi podizanja svijesti o AS-u.⁹⁸ Nakon 3 mjeseca kampanje znatno je poraslo upućivanje bolesnika koji su imali sumnju na AS u odnosu prema 3 mjeseca prije kampanje (63%), dok se upućivanje zbog drugih razloga nije mijenjalo. Prosječna dob bolesnika koji su upućeni i onih kojima je postavljena dijagnoza nije se promijenila, a omjer muškarci/žene bio je 1 : 1 u osoba koje su upućene da imaju sumnju na AS i 2 : 1 u onih u kojih je dijagnoza AS-a postavljena. Broj bolesnika kojima je na temelju upućivanja postavljena dijagnoza AS-a također je povećan ($p = 0,0576$). Sve navedeno upućuje na korisnost edukacije liječnika, ponajprije onih obiteljske medicine, ali i pozitivnih učinaka javnih kampanja. U Hrvatskoj su Hrvatska liga protiv reumatizma i Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice organizirale akciju naziva „Ne okrećite leđa križbolji“, specifično usmjerenu na traženje i pravilno upućivanje bolesnika sa simptomima aksijalnog SpA. Akcija se provodi pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja RH, podupiru ju ugledne organizacije, stručna društva i udruga građana, a usmjerena je i na opću populaciju i na bolesnike s kroničnom križoboljom te na liječnike, napose one primarne zdravstvene zaštite. Njome se po-

većava svijest i provodi edukacija, a putem *web*-aplikacije moguće je prijaviti bolesnike na pregled u uključanim klinikama, čime se ranije postavlja dijagnoza, započinje s odgovarajućim liječenjem te se smanjuju oštećenja i onesposobljenost.

ASAS-ovi kriteriji za aksijalni SpA, s uvođenjem naziva radiografskog i neradiografskog aksijalnog SpA, pokušaj su pomirbe između onih koji žele ujediniti ove bolesti i onih koji ih žele razdvojiti. Neki problemi opstaju i u klasifikaciji i u kliničkoj praksi, a u stručnoj javnosti nastavlja se s istraživanjima i s raspravom kojom se nastoji razumjeti koliko su ta dva termina slična, odnosno različita u genetičkom, kliničkom, biološkom i prognostičkom smislu. Klasifikacijske i dijagnostičke kriterije treba smatrati dinamičnim konceptom, otvorenima modifikacijama i ažuriranjima. Vjerujem da će buduća istraživanja uspjeti razjasniti neke od nedoumica i da će se u što potpunijem smislu ostvariti misija samog ASAS-a, a to su potpora i promoviranje translacije i kliničkih istraživanja u području SpA uključujući ove ciljeve: povećanje svijesti o SpA, postizanje što ranije pravilne dijagnoze, razvoj i validacija alata za ocjenu i evaluaciju modaliteta liječenja.

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

LITERATURA

1. Baker SA, Weisman MH. Introduction to the unifying concepts of spondyloarthropathy, including historical aspects of the disease. U: Weisman M, van der Heijde D, Reveille J (ur.). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006, str. 1–6.
2. Saleem SN, Hawass Z. Ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in royal Egyptian mummies of 18th–20th dynasties? CT and archeology studies. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3311–6.
3. Ledén I, Götherström A, Drenzel L, Svensson B. HLA-B27 sequences identified in a mediaeval skeleton with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:757–8.
4. Bywaters EGL. Historical perspectives in the aetiology of ankylosing spondylitis. *Brit J Rheumatol*. 1983;22(Suppl 2):1–4.
5. Marche J. Fiessinger-Leroy-Reiter syndrome and ankylosing spondylitis: relationship and nosology. *Rev Rhum*. 1954;21:320–8.
6. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum*. 1964;7:93–7.
7. Amor B. Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (Oculo-urétrho-synovial). U: Coste F (ur.). *Progrès en Rhumatologie*. Paris: Medicales Flammarion; 1968, str. 309–50.
8. Wright V, Reed WB. The link between Reiter's syndrome and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1964;23:12–21.
9. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behçet's syndrome. *Medicine*. 1974;53:343–64.

10. Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R i sur. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 (Suppl3):iii51–iii60.
11. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85–9.
12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A i sur. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218–27.
13. Guignard S, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and classification criteria. U: Wisman M, van der Heijde D, Reveille J (ur.). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies.* Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006, str. 132–44.
14. Taylor WJ, Robinson PC. Classification criteria: peripheral spondyloarthropathy and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:317–23.
15. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis.* 1962;13:291–2.
16. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroiliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis.* 1966;25:528–33.
17. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1973;32:354–63.
18. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361–8.
19. Feldkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61–6.
20. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369:1379–90.
21. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000–8.
22. Hollingsworth PN, Cheah PS, Dawkins RL, Owen ET, Calin A, Wood PH. Observer variation in grading sacroiliac radiographs in HLA-B27 positive individuals. *J Rheumatol.* 1983;10:247–54.
23. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewe R, Wijers R, van der Heijde D i sur. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis.* 2003;62:519–25.
24. Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1535–40.
25. Vogler JB 3rd, Brown WH, Helms CA, Genant HK. The normal sacroiliac joint: a CT study of asymptomatic patients. *Radiology.* 1984;151:433–7.
26. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term „non-radiographic axial spondyloarthritis“ is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:791–4.
27. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:102–9.
28. 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.
29. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1241–8.
30. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listig J, Brandt J, Braun J i sur. The development of Assessment of Spondylo-Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:770–6.
31. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J i sur. The development of Assessment of Spondylo-Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.
32. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X i sur. Defining active sacroiliitis on Magnetic Resonance Imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1520–7.
33. Mau W, Zeidler H, Mau R, Maiewski A, Freyschmidt J, Stangel W i sur. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol.* 1988;15:1109–14.
34. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EMA, Sivera F, Coates LC i sur. Severity of baseline magnetic resonance imaging – evidence sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3413–8.
35. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:375–80.
36. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:56–60.
37. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H i sur. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60:717–27.
38. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815–22.
39. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ i sur. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47.
40. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G i sur. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early non-radiographic axial spondyloarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2091–102.
41. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in

- patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2702–12.
42. O'Shea F, Salnove D, Inman R. The challenge of early diagnosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:5–7.
 43. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:110–18.
 44. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol.* 2010;37:1195–9.
 45. Ruderman E, Strand V, Joshi A, Bao Y, Betts K, Chopra P i sur. Spondyloarthritis Epidemiology and Burden Phase 2 [SPEED 2] Study: disease progression in axial spondyloarthropathy (SpA) [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S1052–3.
 46. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, Hoang VV, Thevenin F, Reijnierse M i sur. Genetic (HLA B27), environmental (smoking) and inflammatory (MRI positivity) factors are independent predictors of radiographic progression of the sacroiliac joints in early axial non-radiographic spondyloarthritis [Abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:757.
 47. Poddubnyy D, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Brief Report: Clinical course over two years in patients with early non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis without anti-tumor necrosis factor α treatment: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2369–75.
 48. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol.* 1995;34:1074–7.
 49. Pisetsky D. The choosing wisely initiative: does it have your back? *Arthritis Res Ther.* 2013;15:117.
 50. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237:2613–4.
 51. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569–78.
 52. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E i sur. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784–8.
 53. Arnbak B, Hendricks O, Hørslev-Petersen K, Jurik AG, Pedersen SJ, Østergaard M i sur. The discriminative value of inflammatory back pain in patients with persistent low back pain. *Scand J Rheumatol.* 2016;45:321–8.
 54. Keeling SO, Majumdar SR, Conner-Spady B, Battié MC, Carroll LJ, Maksymowych WP. Preliminary validation of a self-reported screening questionnaire for inflammatory back pain. *J Rheumatol.* 2012;39:822–9.
 55. O'Shea FD, Boyle E, Salonen DC, Ammendolia C, Peterson C, Hsu W i sur. Inflammatory and degenerative sacroiliac joint disease in a primary back pain cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:447–54.
 56. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, Sieper J, van Gaalen F, Reijnierse M i sur. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SpondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1646–53.
 57. Rudwaleit M, Feldkeller E, Sieper J. Easy assessment of axial spondyloarthritis (early ankylosing spondylitis) at the bedside. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1251–2.
 58. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, Buss B, Listing J, Rudwaleit M i sur. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol.* 2011;38:2452–60.
 59. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, Mielants H, Choquette D, Pavelka K i sur. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1621–7.
 60. de Sèze S, Lequesne M. Rheumatoid spondylitis without sacroiliac changes – criteria of diagnosis. *Arch Interam Rheumatol.* 1961;4:351–62.
 61. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:659–63.
 62. Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1679–84.
 63. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:262–8.
 64. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D, on behalf of the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1483–7.
 65. Navarro-Compán V, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Miceli-Richard C, Richette P i sur. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:874–8.
 66. Weber U, Hodler J, Jurik AG, Pfirrmann CWA, Rufibach K, Kissling RO i sur. Assessment of active spinal inflammatory changes in patients with axial spondyloarthritis: validation of whole body MRI against conventional MRI. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:648–53.
 67. Poggenborg RP, Pedersen SJ, Eshed I, Sørensen IJ, Møller JM, Madsen OR i sur. Head-to-toe whole-body MRI in psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects. *Rheumatology.* 2015;54:1039–49.
 68. Weisman MH, Witter JP, Reveille JD. The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–10. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:369–73.
 69. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1–3.
 70. Kjaer P, Korsholm L, Bendix T, Sorensen JS, Leboeuf-Yde C. Modic changes and their associations with clinical findings. *Eur Spine J.* 2006;15:1312–9.
 71. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology.* 1988;166:193–9.
 72. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:448–53.

73. van Hoesen L, Luime J, Han H, Vergouwe Y, Weel A. Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20–45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:446–53.
74. Arnbak B, Grethe Jurik A, Hørslev-Petersen K, Hendricks O, Hermansen LT, Loft AG i sur. Associations between spondyloarthritis features and MRI findings: a cross-sectional analysis of 1020 patients with persistent low back pain. *Arthritis Rheum*. 2016;68:892–900.
75. van Hoesen L, Koes BW, Hazes JMW, Weel AEAM. Evaluating the ASAS recommendations for early referral of axial spondyloarthritis in patients with chronic low back pain; is one parameter present sufficient for primary care practice? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):e68.
76. van Hoesen L, Vergouwe Y, de Buck PD, Luime JJ, Hazes JM, Weel AE. External validation of a referral rule for axial spondyloarthritis in primary care patients with chronic low back pain. *PLoS ONE* 2015;10:e0131963.
77. Mathieson HR, Merashli M, Gaffney K, Marzo-Ortega H. Poor awareness of inflammatory back pain and axial spondyloarthritis among secondary care specialists. *Clin Rheumatol*. 2016. [ePub ahead of print]. DOI:10.1007/s10067-016-3305-y.
78. van den Berg R, Lenczner G, Thevenin F, Claudepierre P, Feydy A, Reijnierse M i sur. Classification of axial SpA based on positive imaging (radiographs, and/or MRI of the sacroiliac joints) by local rheumatologists or radiologists versus central trained readers in the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2016–21.
79. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: Experience from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1492–9.
80. Weber U, Pedersen SJ, Zubler V, Rufibach K, Chan SM, Lambert RG i sur. Fat infiltration on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints has limited diagnostic utility in nonradiographic axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:75–83.
81. Weber U, Østergaard M, Lambert RGW, Pedersen SJ, Chan SM, Zubler V i sur. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1976–82.
82. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum*. 1985;28:40–3.
83. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS i sur. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:667–73.
84. de Hooge M, van den Berg M, Navarro-Compán V, Reijnierse M, van Gaalen F, Fagerli K i sur. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1308–14.
85. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, Braun J, Burgos-Vargas R, Caplan L i sur. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network and the Assessment of SpondyloArthritis International Society in Response to the US Food and Drug Administration's Comments and Concerns. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2649–56.
86. Deodhar A. Axial spondyloarthritis criteria and modified NY criteria: issues and controversies. *Clin Rheumatol*. 2014;33:741–7.
87. Robinson PC, Wordworth BP, Reveille JD, Brown MA. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:162–4.
88. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:746–51.
89. Lin Z, Liao Z, Huang J, Jin O, Li Q, Li T i sur. Evaluation of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis in Chinese patients with chronic back pain: results of a 2-year follow-up study. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:782–9.
90. Sepriano A, Landewé R, van der Heijde D, Sieper J, Akkoc N, Brandt J i sur. Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1034–42.
91. van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1366–9.
92. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KGA. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:0–6. [ePub ahead of print] DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208642.
93. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B i sur. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65:3096–106.
94. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C i sur. Do patients with nonradiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1415–22.
95. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H i sur. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1369–74.
96. van Onna M, Gorter S, van Meerendonk A, van Tubergen A. General practitioners' perceptions of the ability to identify and refer patients with suspected axial spondyloarthritis: a quantitative study. *J Rheumatol*. 2014;41:897–901.
97. van Onna M, Gorter S, Maiburg B, Waagenaar G, van Tubergen A. Education improves referral of patients suspected of having spondyloarthritis by general practitioners: a study with unannounced standardised patients in daily practice. *RMD Open* 2015;1(1):e000152. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000152. eCollection 2015.
98. Harrison AA, Badenhorst C, Kirby S, White D, Athens J, Stebbings S. Comparison of rates of referral and diagnosis of axial spondyloarthritis before and after an ankylosing spondylitis public awareness campaign. *Clin Rheumatol*. 2014;33:963–8.