

فعالية استخدام الانفليكسيماب وأمانه في 10 مرضى مصابين بالتهاب الفقار المقسط

د. ميسون قدسي*

الملخص

خلفية البحث: إن التهاب الفقار المقسط من الأمراض الروماتيزمية المزمنة التي تصيب الشباب مؤدياً إلى العجز، لذلك هدفت العلاجات كلها إلى الحد من ترقى الإصابة، وتحسين نوعية حياة المريض، وتخفيف الألم، وقد ظهرت مضادات العامل المنخر للورم - ألفا لتبشر بالعلاج الفعال لهذا المرض كما ثبت بالعديد من الدراسات

هدف البحث: معرفة فعالية استخدام هذا الدواء وأمانه عند مرضى التهاب الفقار المقسط في سورية، كونه مثبتاً عالمياً في سرد نتائج استخدامه عند مرضى التهاب الفقار المقسط.

النتائج: بينت هذه العينة الصغيرة من المرضى (10) المعالجين بالانفليكسيماب بجرعة 5ملغ/كغ بالأسبوع 0-2-6 ثم كل 8 أسابيع مدة سنة، تحسن المشعرات المدروسة كلها كمشعر فعالية المرض، مشعر الفعالية الوظيفية، مشعر تقييم المريض نفسه، درجة الألم الليلي، دون وجود تأثيرات جانبية مهمة والتي تمثلت بالتأثيرات الهضمية كالغثيان دون حدوث ارتفاع في الخمائر الكبدية في أي مريض، وإنتانات شفيت بالعلاج ولم تكن مهددة للحياة. أمّا حدوث إيجابية أصداد النوى فقد حدثت في مريضين فقط وبعيارات لم تتجاوز 8011. أظهرت الدراسات العالمية نتائج مشجعة لاستخدامه، ولا توجد دراسة محلية للمقارنة بها، ويمكن عدّه آمناً في هذه العينة الصغيرة بالمدة الزمنية القصيرة التي استخدم بها.

الاستنتاج: الدواء فعّال عند هذه المجموعة من المرضى، وقد أحدث تحسناً في المشعرات المدروسة كلها رغم كون حجم العينة صغيراً، وعدم وجود مجموعة الغفل، أو وجود دراسة محلية للمقارنة بها، وتعدّ هذه المجموعة عينة صغيرة جداً مقارنة بالدراسات العالمية، ولكنها تعطي فكرة مبدئية.

*أستاذ مساعد - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

Effect and Safety of Infliximab in 10 Patients with Ankylosing Spondylitis

Dr. Maysson Kudsi*

Abstract

Back ground: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of the axial skeleton manifested by back pain and progressive stiffness of the spine.

Objective: The goals of therapy for patients with AS are: symptomatic relief restores function, prevent joint damage, prevent spinal fusion, and minimize extra spinal and extraarticular manifestations. Treatment decisions depend upon: the disease activity and the damage.

Results: The result of this small sample indicates that patients receiving infliximab 5mg/kg at week 0, 2, 6, and then every 8 weeks showed an improvement in disease activity (BASDAI score, night pain, patient's global assessment, and CRP level.) and physical function (BASFI score). Infliximab was tolerated in all patients, without serious side effect, infusion reaction, or infections.

Conclusion: Infliximab is effective and safe in these AS patients although the sample size is small, so we need more studies and long term follows up to determine better results about this treatment in Syria.

Keywords: infliximab, AS.

* Associate Professor, Faculty of Medicine, Damascus University

المقدمة:

الهجوع وتحسن على الأقل 50% نحو 50% من المرضى (29-31).

إنَّ التأثير الطويل الأمد غير مؤكد بعد، ولكن الاستجابة البدئية توحى بذلك واستمرار فعاليته مدة لا تقل عن سنتين (32)، وينقص استخدامه من تواتر التهاب القزحية (33). كما يمكن وضع المرضى الذين لم يتحملوا أحد الأنواع أو ظهر تأثير جانبي لها على نوع آخر (34).

توجد معايير لاستخدام هذه الأدوية حسب الدليل العالمي المستخدم في الولايات المتحدة وبريطانيا وهي:

- وجود داء مؤكد: ألم التهابي الطبيعة أسفل الظهر مدة أكثر من 3 أشهر مع إصابة شعاعية للمفصليين العجزيين الحرقفيين.

- وجود داء فعّال، ويعرف بكون مشعر فعالية الداء أكثر أو يساوي 4، ومشعر التقييم من قبل الطبيب أكثر أو يساوي 2.

- إخفاق الاستجابة لنوعين من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بجرعها العظمى خلال 3 أشهر، مع إخفاق الأدوية المعدلة لتطور المرض خاصة بوجود إصابة محيطية، فشل الحقن بالستيروئيدات.

يعطى الانفليكسيماب بجرعة 5 ملغ/كغ في الأسبوع صفر-الثاني - السادس ثم كل 8 أسابيع تسريباً وريدياً خلال 2 ساعة، وتبين أن إضافة المتوتركسات يحسن من سرعة الاستجابة (35).

يعتبر المرض مستجيباً بتحسن مشعر فعالية المرض أكثر من 50%، أو تناقصه 2 عن السابق أو تناقص مشعر التقييم من قبل الطبيب أقل من 1، وذلك بعد 6-8 أسابيع من العلاج، وإلا يُوقف العلاج بعد 8 أسابيع وينقل المريض إلى علاج بيولوجي آخر (36).

يعدُّ التهاب الفقار المقسط من الإصابات المزمنة الالتهابية للعمود الفقري المتظاهرة بحدوث ألم أسفل الظهر مع يبوسة صباحية مديدة، كما يصيب المفصليين العجزيين والمفاصل المحيطية فضلاً عن تظاهراته خارج المفصالية (1-5)، كإصابة العين (6)، والجملة العصبية المركزية (7)، والقلبية الرئوية (8,9)، والهضمية (10)، والكلى (11) ونقص الكثافة العظمية (12,13).

يهدف العلاج إلى تخفيف الألم والحفاظ على وظيفة المفاصل، ومنع تشوهها؛ معتمداً على فعالية المرض ودرجة العجز (14,15)، حيث توجد مشعرات كثيرة تستخدم في الممارسة السريرية، وإجراء البحوث لتحديد فعالية المرض كمشعر فعالية الداء، ومشعر الوظيفة المفصالية، ودرجة الاتساع الصدري، وسعة حركة العمود بقياس شوبر، وعدد المفاصل المحيطية الملتهبة، ودرجة التعب، والمشعرات المخبرية لارتكاس الطور الحاد كالبروتين الارتكاسي-س (16-22).

يقسم العلاج إلى العلاجات غير الدوائية والعلاجات الدوائية، وتشمل العلاجات غير الدوائية: العلاج الفيزيائي، والتمارين، وإيقاف التدخين. في حين تتمثل العلاجات الدوائية باستخدام المسكنات البسيطة، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، والسالازوبرين الذي يسيطر على الإصابة المحيطية (23 و24) المتوتركسات (25,26) والتاليدومييد (27) ولفوناميد (28)، وحديثاً العلاجات البيولوجية كمضادات العامل المنخر للورم ألفا بأنواعها الثلاثة كالانفلكسيماب، الايتانرسبت، والأدالومياب وقد قُيِّمَتْ في العديد من الدراسات المزدوجة التعمية والعشوائية، وقد أظهرت جميعها استجابة سريعة وفعالة بنحو 80% بإحداث

المرضى:

أعطى عشرة مرضى مشخفاً لهم التهاب فقار مقسطاً وفقاً لمعايير نيويورك المعدلة من المراجعين للعيادة بمشفى المواساة عام 2008 الانفليكسيماب، مع مشعر فعالية المرض أكثر من 5، مشعر تقييم ألم العمود الفقري أكثر من 4 حسب مقياس الألم الذي يتراوح من 0-10 . كان متوسط عمر المرضى 43,1 سنة (48-33,4) ومع 90% ذكراً (9رجال)، ومتوسط الإصابة بالمرض 9,2 سنة، كما في الجدول الأول

الجدول-1: معطيات المرضى

نسبة الذكور/ الإناث	1/9	90%
العمر سنة	33,1	42-23
مدة الداء سنة	9,2	13,5-6,7

كان سبعة مرضى موضوعين على المتوتركسات 25ملغ أسبوعياً، و3 منهم يتناولون السالازوبرين 3غ أيومياً ويتناول جميعهم المسكنات البسيطة كالسيتامول، وأكثر من نوع من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

الطرائق:

أجري ما يأتي للمرضى جميعهم: صورة صدر خلفية أمامية، تفاعل السلين، تفاعلات التهاب الكبد ب، س، تعداد شامل للدم، خمائر كبد، بولة و كرياتينين، البروتين الارتكاسي، أضداد النوى.

لم يُجرَ للمرضى المستضد النسجي ب-27، كون لا علاقة له بتقرير العلاج أو تقدير الاستجابة.

تم ادخال المرضى في العلاج شرط: صورة صدر طبيعية، تفاعل السلين سلبي، وعدم وجود سوابق إصابة بالترن لدى المريض أو أحد أقربائه، عدم وجود إنتان حديث (قبل 3 أشهر على الأقل من إعطاء الدواء)، التفاعلات المصلية لالتهاب الكبد ب- س سلبية، التقييم

وتوجد معايير توحى بالاستجابة الجيدة وهي: الأعمار الصغيرة، والمدة القصيرة للمرض، والوظيفة الجيدة باستخدام مشعر يقيم الوظيفة، وارتفاع عيارات لبروتين الارتكاسي وسرعة التثقل. إلا أنه لا يمكن استخدامها في الحالات الآتية: إنتان فعال، تدرن سابقاً أو تدرن فعال، آفات مزيلة للنخاعين، قصور قلب، الحمل والإرضاع (وجدت حالات تم إيقافه بعد 3 أشهر من الحمل لتأخر معرفة ذلك دون تأثير في الجنين)(37).

يوجد العديد من التأثيرات الجانبية للانفليكسيماب (38-41)، وتقسّم حسب نسبة تواترها إلى:

أكثر من 10%: تأثيرات عصبية (صداع)، هضمية (غثيان، إقياء، إسهال، ألم بطني، عسرة هضم، ارتفاع خمائر الكبد)، تنفسية (إنتانات جهاز تنفسي علوي، التهاب جيوب، سعال، التهاب حنجرة)، متفرقات (أضداد النوى (50%)، أضداد ضد دنا ثنائي الطاق (17%)).

من 5- 10%: ارتفاع توتر شرياني 7%، عصبية مركزية (تعب 9%، حمى 7%، ألم 8%)، جلدية (طفح 1-10%، حكة 7%)، إنتانات بولية تناسلية، آلام مفصلية عضلية 1-8%، خراجات.

أقل من 5%: اضطرابات نظم قلبية، سرطان ثدي، وذمات، انسداد أمعاء، فقر دم، متلازمة شبيهه بالذئب، اعتلال عقد بلغمية، تجفاف، التهاب أعصاب، التهاب بنكرياس، اضطرابات طمث، لمفومات، سرطان رئة، خثرات ومتفرقات أخرى عديدة.

ويُلخص الجدول الموضوع في نهاية البحث توصيات استخدام هذه العلاجات: استطببات استخدامها، والمضادات، والتأثيرات الجانبية لها.

المرضى والطرائق:

المشعرات المدروسة كاستجابة أولية بعد الجرعة الرابعة وهذه المشعرات:

1- مشعر فعالية المرض ويتراوح من 0-10، ويتكون من معرفة مدى التعب، وألم العمود القطني، وألم المفاصل، واليبوسة الصباحية.

2- مشعر الوظيفة الفيزيائية ويتراوح من 0-10، متضمناً 10 أسئلة.

3- مشعر تقييم المريض نفسه 3.

4- درجة الألم الليلي، و تقدر من 0-10.

5- عدد المفاصل الملتهبة، و يقدر من 0-44، بحساب المفاصل الملتهبة جميعها.

درُستُ: التأثيرات الجانبية، حدوث الإنتان، وارتكاسات التسريب، وعدم إكمال العلاج، ومعايرة أضرار النوى.

الدراسة الاحصائية:

لم يحسب حجم العينة المناسب لإعطاء مشعر ثقة كون الدواء مرتفع الثمن وشريحة قليلة من المرضى الذين يستطيعون دفع ثمن الجرعات. لم تستخدم البرامج الإحصائية لكون الدراسة غير متضمنة مجموعة مقارنة، أو مجموعة غفل لحساب كونها ملحوظة إحصائياً أم لا، وهذا يضعف من درجة الثقة و الحيادية.

Two tailed. كان النتائج ثنائية الاحتمال.

النتائج:

تحسنت المشعرات جميعها 20%، ولكن لم تحسب جدولياً كوني ركزت على التغيرات الحاصلة بعد 6 أشهر من استخدامه.

تحسنت مشعرات فعالية المرض، والتقييم الوظيفي، وتقييم المريض، والألم الليلي، و عيارات البروتين الارتكاسي - س عن ما كانت عليه ببدء الدراسة بعد 6 أشهر من الاستخدام، كما في الجدول الآتي 3-

الدموي طبيعي وكذلك وظائف الكلية، أضرار النوى سلبية (وتتبع أهمية ذلك فقط لمعرفة نسبة إيجابيتها بعد العلاج كتأثير جانبي مذكور)، لا توجد أمراض مرافقة خطيرة، لا يوجد قصور قلب احتقاني، لا توجد آفات مزيلة للنخاعين.

أعطى الانفليكسيماب بجرعة 5مغ/كغ في الأسبوع 0-2-6 ثم كل 8 أسابيع مدة سنة تسريباً وريدياً مدة ساعتين ضمن المشفى، وتم اعتماد المشعرات للتقييم بعد 6 أشهر من الاستخدام، كما ترافق استخدامه بإعطاء المتوتركسات 7,5مغ/الأسبوع و الذي كان 7 مرضى موضوعين عليه سابقاً واستمروا، وأضيف مع السالازوبرين في 3 مرضى البقية ولم يكن أي منهم قد حقن بالسيترونيدات قبل 3 أشهر من البدء بالعلاج وخلالها. سمح للمرضى باستخدام المسكنات البسيطة كالباراسيتامول فقط.

فُحصَ المرضى جميعهم سريريّاً، وأخذت القياسات وحسبت المشعرات الآتية: مشعر فعالية المرض، مشعر الفعالية الوظيفية، قياس سعة الاتساع الصدري، شدة الألم الليلي، مشعر تحديد الفعالية من قبل المريض، و عيار البروتين الارتكاسي للمرضى جميعهم كما موضح بالجدول الثاني:

الجدول 2- المشعرات والقياسات الأساسية قبل البدء بالعلاج

مشعر فعالية المرض 0-10	6,2	7,8-5,3
مشعر الوظيفة 0-10	5,9	6,9-4,8
الاتساع الصدري اسم	3,2	-
مشعر المفاصل الملتهبة	0,0	-
الألم الليلي 0-10	6,7	7,8-4,9
تقييم المريض لنفسه 0-10	6,7	8,1-5,6
عيار البروتين الارتكاسي ملغ/دل	41,3	57,3-25,6

التقييم:

قُيِّمَ مشعر التحسن الأولي بتحسّن 20% حسب معايير مجموعة التهاب الفقار المقسط، أو تناقص 1 على

الجدول-3: المشعرات المدروسة بعد ستة أشهر من العلاج

2,7-	مشعر فعالية المرض 10-0
1,4-	مشعر الفعالية الوظيفية
1,3	تمدد جدار الصدر سم
0,0	مشعر عدد المفاصل الملتهبة 44-0
4,6-	مشعر الألم الليلي 10-0
7,4	مشعر تقييم المريض لنفسه 10-0
13,3-	عيار البروتين الارتكاسي س ملغ/دل

مجموعة شاهدة بإعطائه بجرعة 5ملغ/كغ بالأسبوع 0-2-6-12-16، وقد أظهرت تحسن المشعرات المدروسة كمشعر فعالية المرض، ومشعر الفعالية الوظيفية، مع عدم وجود تأثيرات جانبية مهمة، حيث ارتفعت خمائر الكبد في 5,9% من المرضى إلى أكثر من 3 أضعاف دون حدوث التهاب كبد سريري ودون إيقاف الدواء (42-46) ولوحظ حدوث نقص في توعية الغشاء الزليل، ودرجة النخانة، ودرجة ارتشاح الخلايا العدلة والثانية في الزليل الدراسة النسجية (47,48).

أظهرت دراسات أخرى تحسن المشعرات الشعاعية بإجراء الرنين المغناطيسي للعمود القطني و المفصلين العجزيين الحرقفيين (49).

إنَّ حجم العينة صغير مما يقلل من أهمية النتائج سريرياً، ويعود ذلك لغلاء ثمن الدواء، ولا يمكن مقارنة استخدامه في هذا المرض كون نسبة انتشاره غير معروفة في بلدنا؛ مما يمنع من تحديد حجم العينة اللازمة لمعرفة فاعليته.

لا توجد مجموعة الغفل للمقارنة مما كان سيدعم النتائج إحصائياً، ولكنه غير ممكن للأسباب السابقة.

لا توجد دراسة محلية للمقارنة بها.

الدراسات العالمية كلها، كان دائماً حجم العينة كبيراً لا يمكن المقارنة به فضلاً عن احتوائه على مجموعة الغفل.

أتمنى في المستقبل إجراء دراسة على حجم عينة أكبر محسوبة إحصائياً وفضلاً عن مقارنة النتائج بمجموعة الغفل.

الجدول الموضح لكل ما يخص استخدام أضعاف العامل المنخرللورم عند مرضى التهاب الفقار المقسط :

Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) Recommendations for the Initiation of Treatment with Biologics

التأثيرات الجانبية: غثيان في ثلاثة مرضى (30%)
ارتكاسات التسريب: شرى عند مريض واحد (10%)،
عولج بإعطاء 100 ملغ هيدروكورتيزون وإنفاص سرعة التسريب.

الإنتان:

إنتان جهاز بولي في مريضين (20%)، إنتان طرق تنفسية علوية في 1 مريض (10%)
إيجابية أضداد النوى في مريضين (20%).

المناقشة:

بيّنت هذه العينة الصغيرة من المرضى المعالجين بالانفليكسيماب، تحسن المشعرات المدروسة كلها حسب ما أوضح في الأعلى سواء مشعر فعالية المرض، أو مشعر الفعالية الوظيفية، أو مشعر تقييم المريض نفسه، ودرجة الألم الليلي، أو دون وجود تأثيرات جانبية مهمة والتي تمثلت بالتأثيرات الهضمية كالغثيان دون حدوث ارتفاع في الخمائر الكبدية في أي مريض، وإنتانات شفيت بالعلاج ولم تكن مهددة للحياة.

أمّا حدوث إيجابية أضداد النوى فقد حدثت في مريضين فقط و بعيارات لم تتجاوز 80\1.

أظهرت الدراسات العالمية نتائج مشجعة لاستخدامه فقد دُرِسَ 357 مريضاً في أمريكا وأوروبا عشوائياً مع

Patient Selection
Diagnosis
Patients normally fulfilling modified New York criteria for definitive AS
Modified New York criteria 1984:
Radiological criterion: sacroiliitis, grade \geq II bilaterally or grade III to IV unilaterally
Clinical criteria (two of three): low back pain and stiffness for >3 mo that improves with exercise but is not relieved by rest; limitation of motion of lumbar spine in both sagittal and frontal planes; limitation of chest expansion relative to normal values correlated for age and sex
Active Disease
Active disease for ≥ 4 wk
BASDAI ≥ 4 (scale, 0–10) and an expert ^[4] opinion ^[4]
Treatment Failure
All patients should have had adequate therapeutic trials of at least two NSAIDs. An adequate therapeutic trial is defined as:
Treatment for at least 3 mo at maximum recommended or tolerated anti-inflammatory dose unless contraindicated
Treatment for < 3 mo if treatment was withdrawn because of intolerance, toxicity, or contraindications
Patients with pure axial manifestations do not have to take DMARDs before anti-TNF treatment can be started
Patients with symptomatic peripheral arthritis should have an insufficient response to at least one local corticosteroid injection, if appropriate
Patients with persistent peripheral arthritis must have had a therapeutic trial of sulfasalazine ^[4]
Patients with symptomatic enthesitis must have failed appropriate local treatment
Contraindications
Women who are pregnant or breastfeeding; effective contraception must be practiced
Active infection
Patients at high risk of infection, including those with:
Chronic leg ulcer
Previous tuberculosis (follow local recommendations for prevention or treatment)
Septic arthritis of a native joint within the past 12 months
Sepsis of a prosthetic joint within the past 12 mo, or indefinitely if the joint remains in situ
Persistent or recurrent chest infections
Indwelling urinary catheter
History of lupus or multiple sclerosis
Malignancy or premalignancy states, excluding:
Basal cell carcinoma
Malignancies diagnosed and treated more than 10 yr previously (and the probability of total cure is very high)
Assessment of Disease

ASAS Core Set for Daily Practice
Physical function (BASFI or Dougados functional index)
Pain (VAS for spine at night from AS in the past week and VAS for spine from AS in the past week)
Spinal mobility (chest expansion, modified Schober and occiput to wall distance, and lateral lumbar flexion)
Patient's global assessment (VAS for the past week)
Stiffness (duration of morning spine stiffness in the past week)
Peripheral joints and entheses (number of swollen joints [44 total], enthesitis score such as developed in Maastricht, Berlin, or San Francisco)
Acute-phase reactants (ESR or CRP)
Fatigue (VAS)
BASDAI
VAS for overall level of fatigue or tiredness in the past week
VAS for overall level of AS neck, back, or hip pain in the past week
VAS for overall level of pain or swelling in joints other than neck, back, or hips in the past week
VAS for overall discomfort from any areas tender to touch or pressure in the past week
VAS for overall level of morning stiffness from time of awakening in the past week
Duration and intensity (VAS) of morning stiffness from time of awakening (up to 120 min)
Assessment of Response
Responder criteria: BASDAI—50% relative change or absolute change of 20 mm (scale between 0 and 100) and expert opinion in favor of continuation
Time of evaluation: 6 to 12 wk

References:

- 1-Rudwaleit M., Metter A., Listing J., et al: Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 65:569-578.
- 2-Godfrin, B, Zabraniecki, L, Lamboley, V, et al. Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine* 2004; 71:557.
- 3-Zhang, G, Luo, J, Bruckel, J, et al. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2246 .
- 4-Lee, YH, Rho, YH, Choi, SJ, et al. Ankylosing spondylitis susceptibility loci defined by genome-search meta-analysis. *J Hum Genet* 2005; 50:453.
- 5- Khan, MA. Update: the twenty subtypes of HLA-B27. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:235. Abstract.
- 6-Maksymowych, WP, Chou, CT, Russell, AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:128.
- 7-Ramos-Remus, C, Gomez-Vargas, A, Guzman-Guzman, JL, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1995; 22:2120.
- 8-Bulkley, BH, Roberts, WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 2003;48:1014.
- 15- Roldan, CA. Valvular disease associated with systemic illness. *Cardiol Clin* 1998; 16:531.
- 9-Kchir, MM, Mtimet, S, Kochbati, S, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1992; 19:913.

- 10- Lee, CC, Lee, SH, Chang, IJ, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1538.
- 11-Leirisalo-Repo, M, Turunen, U, Stenman, S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23.
- 12-Gratacós, J, Collado, A, Sanmartí, R, et al. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993; 20:1613.
- 13-Dos Santos, FP, Constantin, A, Laroche, M, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28:547.
- 14-Karberg, K, Zochling, J, Sieper, J, et al. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; 32:1290.
- 15-Zochling J., van der Heijde D., Dougados M., et al: Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: A systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:423-432.
- 16-Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., et al: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:444-452.
- 17- Braun J., Pham T., Sieper J., et al: International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:817-824.
- 18-Calin A., Garrett S., Whitelock H., et al: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI). *J Rheumatol* 1994; 21:2281-2285.
- 19- Dougados M., Gueguen A., Nakache J.P., et al: Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 15:302-307.(Kelly Text Book of Rheumatology).
- 20- Garrett S., Jenkinson T., Whitelock H., et al: A new approach to defining disease status in AS: The Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994; 21:2286-2291.
- 21- Jenkinson T.R., Mallorie P.A., Whitelock H., et al: Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): The Bath AS metrology index (BASMI). *J Rheumatol* 1994; 21:1694-1698.
- 22- Van der Heijde D., Calin A., Dougados M., et al: Selection of specific instruments for each domain in core set for DC-ART, SM-ARD, physical therapy and clinical record keeping in ankylosing spondylitis: Progress report of ASAS working group. *J Rheumatol* 1999; 26:951-954.
- 23-Anderson J.J., Baron G., van der Heijde D., et al: Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1876-1886.
- 24-Braun J., Zochling J., Baraliakos X., et al: Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: A multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1147-1153.
- 25- Chen J., Liu C.: Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33:722-731.
- 26-Gonzalez-Lopez L., Garcia-Gonzalez A., Vazquez-del-Mercado M., et al: Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31:1568-1574.
- 27- Chen J, Liu C: Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, art. No. CD004524.pub2, 2003.
- 28-Huang F., Gu J., Zhao W., et al: One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:249-254.
- 29-Haibel H., Rudwaleit M., Braun J., et al: Six month open label trial of leflunomide in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:124-126.
- 30-Maksymowych W.P., Inman R.D., Gladman D., et al: Canadian Rheumatology Association consensus on the use of anti-TNF α -directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1356-1363.
- 31- McLeod C; Bagust A; Boland A; Dagenais P; Dickson R; Dundar Y; Hill RA; Jones A; Mujica Mota R; Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.
- 32- Braun J., Davis J., Dougados M., et al: ASAS Working Group: First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:316-320.
- 33- Dougados M; Luo MP; Maksymowych WP; Chmiel JJ; Chen N; Wong RL; Davis JC Jr. Evaluation of the

- patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr 15; 59(4):553-60.
- 34- Braun J; Baraliakos X; Listing J; Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005 Aug; 52(8):2447-51.
- 35- Cantini F; Niccoli L; Benucci M; Chindamo D; Nannini C; Olivieri I; Padula A; Salvarani C. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep 29;55(5):812-816.
- 36- Breban M; Ravaud P; Claudepierre P; Baron G; Henry YD; Hudry C; Euller-Ziegler L; Pham T; Solau-Gervais E; Chary-Valckenaere I; Marcelli C; Perdriger A; Le Loet X; Wendling D; Fautrel B; Fournie B; Combe B; Gaudin P; Jousse S; Mariette X; Baleyrier A; Trape G; Dougados M. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan; 58(1):88-97.
- 37- Braun J, Davis J, Dougados M, et al: ASAS Working Group: First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65:316-320, 2006.
- 38- Kavanaugh A., Antoni C., Krueger G.G., et al: Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis.. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:471-477.
- 39- Braun J., Brandt J., Listing J., et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:1187-1193.
- 40- Braun J., Brandt J., Listing J., et al: Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2224-2233.
- 41- Braun J., Brandt J., Listing J., et al: Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:229-234.
- 42- Baraliakos X., Listing J., Brandt J., et al: Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R439-R444.
- 43- van der Heijde D; Dijkmans B; Geusens P; Sieper J; DeWoody K; Williamson P; Braun J. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):582-91.
- 44- Collantes E, Munoz MC, Canete JD. Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non responder patients with refractory spondyloarthropathies. An open label extension of a multicenter study. *Rheumatology(Oxford)*2005 Dec.44(12):1555-8.Epub2005.
- 45- Klotz, U, Teml, A, Schwab, M. Clinical Pharmacokinetics and Use of Infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007; 45:645.
- 46- Ruperto, N, Lovell, DJ, Cuttica, R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Infliximab Plus Methotrexate for the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3096.
- 47- Baeten D; Kruithof E; Van den Bosch F; Demetter P; Van Damme N; Cuvelier C; De Vos M; Mielants H; Veys EM; De Keyser. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001 Jan;44(1):186-95.
- 48- Kruithof E; Baeten D; Van den Bosch F; Mielants H; Veys EM; De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005 Apr;64(4):529-36.
- 49- Braun J; Landewe R; Hermann KG; Han J; Yan S; Williamson P; van der Heijde D. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2006 May; 54(5):1646-52.