

3. Morey C, Corcoran P, Arensman E et al. The prevalence of self-reported deliberate self-harm in Irish adolescents. *BMC Pub Health*. 2008;28:8:79.
4. Ystgaard M, Reinholdt NP, Husby J et al. Villet egenskade blant ungdom. *Tidsskr Nor lægeforening* 2003;123:2241-5.
5. Portzky G, De Wilde EJ, van Heeringen K. Deliberate self-harm in young people: Differences in prevalence and risk factors between The Netherlands and Belgium. *Eur Child Adolesc Psychiat* 2008;17:179-86.
6. Vörös V, Fekete S, Hewitt A. Suicidal behaviour in adolescents—psychopathology and addictive comorbidity. *Neuropsychopharmacology Hung* 2005;7:66-71.
7. Rossow I, Ystgaard M, Hawton K et al. Cross-national comparisons of the association between alcohol consumption and deliberate self-harm in adolescents. *Suicide and life-threatening behaviour* 2007;37:605-15.
8. Skegg K. Self-harm. *Lancet* 2005;366:1471-83.
9. Brunner R, Parzer P, Haffner J et al. Prevalence and psychological correlates of occasional and repetitive deliberate self-harm in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:641-9.
10. Klonsky D, Muehlenkamp J. Self-injury: a research review for the practitioner. *J Clin Psych* 2007;63:1045-56.
11. Madge N, Hewitt A, Hawton K et al. Deliberate self-harm within an international community sample of young people: comparative findings from the child & adolescent self-harm in Europe (CASE) study. *J Child Psychol Psychiat* 2008;49:667-77.
12. McCann T, Clark E, McConnachie S et al. Accident and emergency nurses' attitudes towards patients who self-harm. *Acc Emerg Nurs* 2006;14:4-10.
13. Møhl B. At skære smerten bort. 1. Udgave. København: Psykiatrifonden, 2006.
14. Psychosocial and pharmacological treatments for deliberate self-harm. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(4):CD001764.
15. Rodham K, Hawton K, Evans E. Reasons for deliberate self-harm: Comparison of self-poisoners and self-cutters in a community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2004;43:80-7.
16. Lundh LG, Karim J, Quilich E. Deliberate self-harm in 15-year-old adolescents: A pilot study with a modified version of the deliberate self-harm inventory. *Scand J Psych* 2007;48:33-41.
17. Hawton K, James A. Suicide and deliberate self-harm in young people. *BMJ* 2005;330:891-4.
18. Richardson C. Self-harm: understanding the causes and treatment options. *Nurs Tim* 2004;100:1524-5.
19. McDonald C. Self-mutilation in adolescents. *J School Nurs* 2006;22:193-200.
20. Søndergaard PS. Når livet gør ondt. 1. Udgave. København: Kroghs forlag 2007.
21. Rissanen ML, Kylmä J, Laukkanen E. Descriptions of self-mutilation among Finnish adolescents: a qualitative descriptive inquiry. *Iss ment Health Nurs* 2008;29:145-63.
22. Hawton K, Harris L. Deliberate self-harm by under 15-year-olds: characteristics, trends and outcome. *J Child psych psychiat* 2008;49:441-8.
23. Lowenstein L. Youths who intentionally practise self-harm. Review of the recent research 2001-2004. *Int J Adolesc Med Health* 2005;17:225-30.
24. Evans E, Hawton K, Rodham K. Factors associated with suicidal phenomena in adolescents: a systematic review of population-based studies. *Clin Psychol Rev* 2004;24:957-79.
25. Cerdorian K. The needs of adolescent girls who self-harm. *J Psychosoc Nurs* 2005;43:40-6.
26. Fortune S, Sinclair J, Hawton K. Adolescents' views on preventing self-harm. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:96-104.
27. Tick N, Ende van J, Verhulst F. Ten-year trends in self-reported emotional and behavioural problems of Dutch adolescents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008, May;43(5): 349-55.
28. Patton G, Hemphill S, Beyers J et al. Pubertal stage and deliberate self-harm in adolescents 2007. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 2007;46:508-14.
29. Zöllner L. Odense 2006. Centrale begreber inden for selvskadende adfærd. www.selvmordsforskning.dk (27. februar 2009).

Disease-modifying anti-rheumatic drugs til behandling af ankyloserende spondylitis

Overlæge Ole Rintek Madsen & overlæge Charlotte Egmose

OVERSIGTSARTIKEL

Gentofte Hospital,
Medicinsk Afdeling,
Reumatologisk Klinik

RESUME

Ankyloserende spondylitis (AS) er en inflammatorisk sygdom, der afficerer det aksiale skelet. Hyppigt ses også perifer arthritis, entesopati og ekstraskelatale manifestationer. Patienter med tidlig AS, høj sænkingsreaktion og/eller perifer arthritis kan måske hjælpes med sulfasalazin, men derudover er der ingen overbevisende holdepunkter for en terapeutisk effekt af *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD'er). Der er ingen klinisk evidens for, at DMARD øger effekten af tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere, men studier savnes. Der er behov for flere studier til at afklare værdien af DMARD'er til behandling af AS.

Ankyloserende spondylitis (AS) er en kronisk, systemisk inflammatorisk sygdom, der først og fremmest afficerer det aksiale skelet inklusive sakroiliacaledene. Patogenesen er langt fra afklaret, men den inflammatoriske aktivitet, der er central for udviklin-

gen af AS, er associeret til øget forekomst af en række cytokiner, herunder f.eks. tumornekrosefaktor (TNF)-alfa og *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Inflammationen, der formentlig primært har sæde i enteser og subkondral knogle, ledsages via osteoklastaktivering af knogledestruktion, mens sekundære reparative processer resulterer i excessiv knogledannelse [1, 2]. I fremskredne tilfælde af sygdommen ses den klassiske *bamboo spine* og aflukning af sakroiliacaleddene. Sygdommen er forbundet med rygsmerter og tiltagende rygstivhed- og krumhed. Hyppigt er der også perifere ledsymptomer og da som regel i form af asymmetrisk oligoarthritis, der overvejende afficerer de store led. Ofte har patienterne smerter svarende til perifere senetilhæftninger (entesopati) samt ekstraskelatale manifestationer, især fra øjnene (f.eks. iridocyclitis) [3].

Med den tiltagende anvendelse af magnetisk resonans (MR)-skanning til diagnosticering af AS og med fremkomsten af TNF-hæmmere (infliximab, etanercept og adalimumab) til behandling af syg-



FORKORTELSER

AS	ankyloserende spondylitis
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Function Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CRP	C-reaktivt protein
DMARD	<i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i>
ESSG	<i>European Spondylarthropathy Study Group</i>
MTX	methotrexat
NSAID	<i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
TNF	tumornekrosefaktor
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

dommen, er der inden for de senere år kommet stadig større opmærksomhed på AS. Patienter henvises i stigende grad til de reumatologiske afdelinger med henblik på diagnostik og behandling [4, 5]. Før introduktionen af TNF-hæmmerne var behandling med et (*disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) standardterapi i de tilfælde, hvor symptomerne ikke kunne kuperes alene med et *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID). De hyppigst anvendte DMARD'er har været sulfasalazin og methotrexat (MTX). Andre DMARD'er er leflunomid, guldsalte (auranofin og aurothiomalat), antimalariamidler (hydroxyklorokin og klorokin), azathioprin, penicillamin, ciclosporin og cyclofosfamid.

Det er vist, at DMARD'er dæmper sygdomsaktiviteten og -progressionen og bedrer funktionsniveauet ved reumatoid arthritis (RA) [6]. Specielt er effekten af MTX veldokumenteret [7]. Ved RA har man fundet synergistisk effekt af kombinationsbehandling med DMARD'er [8], og i Danmark vil man almindeligvis ikke iværksætte biologisk behandling til en patient med RA, med mindre man først har forsøgt kombinationsbehandling med to eller tre DMARD'er (typisk MTX, sulfasalazin og hydroxyklorokin). Ved RA er det veldokumenteret for både infliximab, adalimumab og etanercept, at effekten øges signifikant ved samtidig brug af MTX, og derfor anvendes TNF-hæmmer i praksis kun i kombination med MTX ved behandling af RA [9].

DMARD'er har ikke fundet tilsvarende brug ved AS. I dag er der bred enighed om, at DMARD'er er virkningsløse ved aksial arthritis [10, 11]. Samtidig fremføres det dog ofte, at DMARD'er, specielt sulfasalazin, kan have en vis effekt på den perifere arthritis hos patienter med AS [11]. Da mindst 30% af AS patienterne ikke responderer sufficent på TNF-hæmmerbehandling spekuleres der i, om det ved denne sygdom ligesom ved RA kunne være gavnligt at supplere TNF-hæmmerbehandling med et DMARD [4, 12].

På grundlag af en litteratursøgning i PubMed og

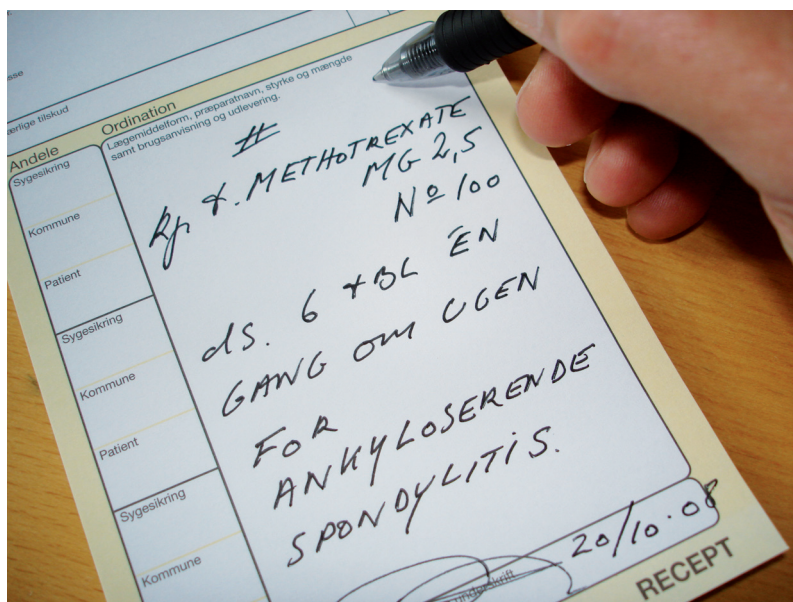
Cochrane Library gennemgås i det følgende den foreliggende viden om effekten af DMARD'er på aksial og perifer arthritis, entesopati og ekstraskelitale manifestationer hos patienter med AS, når behandlingen gives som monoterapi, kombinationsbehandling og som supplement til TNF-hæmmer behandling. Ved søgning i PubMed anvendtes bl.a. følgende søgeord i forskellige kombinationer: *Ankylosing spondylitis, Bechterew, arthritis, enthesopathy, enthesitis, uveitis, iridocyclitis, ekstraskelitale manifestationer, sulfasalazine, methotrexate, leflunomide, azathioprin, cyclosporine, cyclophosphamide, gold salts, auranofin, aurothiomalate, antimalarial drugs, hydroxychloroquine, quinine, penicillamine, adalimumab, etanercept og infliximab.*

SULFASALAZIN

Et Cochrane-review fra 2005 omfattede 11 kontrollerede, randomiserede studier med i alt 895 patienter (86% mænd) i alderen 27-46 år og en sygdomsvarighed på 3,8-22 år [13]. Patientpopulationernes størrelse var mellem 30 og 264. Patienterne opfyldte Rom-, New York-, de modificerede New York- eller *European Spondylarthropathy Study Group* (ESSG)-kriterierne for AS. I studierne indgik kun patienter med aktiv sygdom (omend »aktiv« ikke altid var defineret). Mellem 0% og 68% af patienterne havde perifer arthritis. Sulfasalazindosis var 2-3 g/døgn, og behandlingsperioden var 12 uger til tre år.

I Cochraneanalysen fandt man evidens for, at sulfasalazin reducerer sænkingsreaktionen (men ikke C-reaktivt protein (CRP)) og bedrer morgenstivhed og thoraxekspansion, men der var ingen evidens for en effekt på fysisk funktionsniveau, smerter, rygbevægelighed, entesitis eller på patient- og læge-*global assessment*. I to af de bedste studier var der en beskedent effekt af sulfasalazin på perifere ledsymptomer [14, 15], men en sådan effekt kunne ikke påvises i en metaanalyse af pooled data. Kun i et enkelt studie var der effekt på de primære effektmål, herunder ryg-smerter, thoraxekskursion, nakke-væg-afstand og patient-*global assessment* [16]. Dette studie afveg fra de andre ved, at patienterne havde den korteste sygdomsvarighed (< seks år i gennemsnit), havde højere sænkingsreaktion (> 40 mm/t i gennemsnit) og højere forekomst af perifer arthritis (68%). Alvorlige bivirkninger i studierne var sjældne. Konklusionen i dette Cochrane-review var, at undergruppen af patienter med tidlig AS, høj sænkingsreaktion og/eller perifer arthritis evt. kan have gavn af (*might benefit from*) sulfasalazin, men at der er behov for yderligere studier.

I et efterfølgende kontrolleret, randomiseret studie fra 2006 undersøgte *Braun et al* [17] effekten



Disease modifying anti-rheumatic drugs til behandling af ankyloserende spondylitis – en saga blot?

af 24-ugers behandling med sulfasalazin hos 230 patienter med uspecificeret spondylarthritis eller AS (13% af patienterne). Sygdomsvarigheden var mindre end fem år; 20% af patienterne havde normal CRP. Sulfasalazin dosis var 2 g/døgn. Sammenlignet med placebo var det var ikke muligt at detektere nogen effekt af sulfasalazin på hverken primære eller sekundære effektmål. I modsætning til hvad man ville forvente på grundlag af Cochraneanalysen, havde patienter uden perifer arthritis signifikant effekt af sulfasalazin på selvvruderede smerter udtrykt ved *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) og på morgenstivhed (men ikke på andre effektmål). Imidlertid må dette fund tages med forbehold, da der var tale om en post hoc-subgruppeanalyse. Effekten på perifer arthritis blev ikke vurderet.

Et randomiseret, kontrolleret studie viste, at behandling med sulfasalazin reducerer risikoen for nye tilfælde af iridocyclit hos patienter med AS [18], mens man i en ukontrolleret undersøgelse ikke kunne påvise nogen effekt af ét års behandling med sulfasalazin på entesopati vurderet ved diagnostisk ultralydsskanning [19].

METHOTREXAT

I et Cochrane-review fra 2006, hvor tre kontrollerede, randomiserede studier opfyldte inklusionskriterierne, konkluderes det, at der ikke er tilstrækkelig evidens for effekten af MTX til behandling af AS, hverken hvad angår den aksiale komponent, perifer arthritis-symptomer eller entesopati. Man fandt behov for flere randomiserede kontrollerede studier med bedre studiedesign end hidtil set [20].

I to af de studier, der indgik i dette review, sammenlignede man peroral MTX med placebo over 24 uger. I det ene af disse studier anvendtes en MTX-dosis på 10 mg ugentligt [21] og i det andet en dosis på 7,5 mg ugentligt [22]. I det tredje studie sammenlignede man peroral MTX 7,5 mg ugentligt og naproxen med naproxen alene over 12 måneder [23]. I alt indgik 116 patienter i de tre studier. Alle opfyldte New York-kriterierne eller de modificerede New York-kriterier for AS. Gennemsnitsalderen var 32-46 år og den gennemsnitlige sygdomsvarighed var 5,7-10 år. Mellem 12% og 65% af patienterne havde perifer arthritis. Bivirkningerne ved henholdsvis MTX- og placebobehandling adskilte sig ikke væsentligt fra hinanden. Ifølge Cochraneanalysen var det i ingen af studierne muligt at påvise nogen sikker effekt af MTX på de primære effektmål (herunder funktionsniveau, ryg smerter, rygbevægelighed, perifere ledsmerter, ledhævelser, ledømhed, entesopatismerter og radiologiske forandringer i columna samt patient- og læge-global assessment). Gonzalez-Lopez *et al* [21] rapporterede markant effekt af MTX i forhold til placebo, men Cochraneanalysen viste, at fundet er usikkert, da MTX-gruppen havde større sygdomsaktivitet end placebo-gruppen ved *baseline*.

Der foreligger en række ikke-randomiserede studier af forskellig kvalitet. I et åbent studie havde 20 mg MTX subkutant en gang om ugen i 16 uger ingen effekt på de aksiale symptomer [24]. Det generelle billede er, at der ikke er nogen betydende effekt af MTX hos patienter med AS. Det er også denne konklusion, man når frem til i diverse oversigtsartikler [5, 10, 11, 25]. Man glemmer imidlertid oftest at påpege, at der kun er foretaget ganske få kontrollerede randomiserede studier, og at de anvendte MTX-doser i disse studier har været yderst beskedne, dvs. under 15 mg om ugen. Ved RA og psoriasis arthritis er det almindeligt i den daglige klinik at behandle med MTX i doser på op til 25 mg om ugen [26].



FAKTABOKS

For patienter med ankyloserende spondylitis gælder:

1. Sulfasalazin har måske en generel effekt hos patienter med tidlig sygdom, høj sygdomsaktivitet og perifer arthritis; evidensen for en effekt på den perifere arthritis er meget svag.
2. Der er ingen sikker evidens for effekt af andre *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD'er).
3. Effekten af DMARD'er er generelt dårligt undersøgt; effekten af kombinationsbehandling er slet ikke undersøgt.
4. Der er ingen klinisk evidens for, at DMARD'er øger effekten af tumornekrosefaktor-hæmmere, men undersøgelser savnes.

LEFLUNOMID

Der er foretaget en enkelt randomiseret kontrolleret undersøgelse [27]. I alt 45 patienter med AS fik enten leflunomid i standarddosis eller placebo i seks måneder. Ca. en fjerdedel af patienterne udgik af studiet på grund af bivirkninger (primært gastrointestinale). Der kunne ikke påvises effekt af leflunomid på den aksiale komponent bedømt på basis af BASDAI, selvurderet funktionsniveau (*Bath Ankylosing Spondylitis Function Index*, BASFI) og rygbevægelighed (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMI). Til gengæld konstateredes en signifikant effekt på antal hævede perifere led.

Dertil er foretaget en enkelt ukontrolleret undersøgelse [28]. I alt 20 patienter med AS fik seks måneders behandling med leflunomid. Halvdelen af patienterne udgik på grund af bivirkninger eller manglende effekt. Der kunne ikke påvises effekt på BASDAI, BASFI, BASMI, livskvalitet (SF-36) eller CRP. Hos den halvdel af patienterne, der havde perifer arthritis, observeredes en signifikant reduktion af antal hævede led efter tre og seks måneder.

CYCLOFOSFAMID

I en ukontrolleret undersøgelse fik 12 patienter intravenøs pulsterapi med 200 mg cyclofosfamid hver anden dag i tre uger efterfulgt af peroral behandling, 100 mg en gang ugentligt i tre måneder. Halvandet til to år efter behandlingsstart observeredes bedring af selvrappoterede smerter i ryg og perifere led, bedre bevægelighed i columnae og færre hævede led [29]. Der synes ikke at være foretaget nogen andre undersøgelser af effekten af cyclofosfamid ved AS.

CICLOSPORIN

En kasuistik beskriver effekt af ciclosporin på den perifere arthritis hos patienter med AS, men de aksiale symptomer nævnes ikke [30].

PENICILLAMIN

Et ukontrolleret studie fra 1989, hvor 49 patienter blev behandlet i ni måneder, viste betydelig effekt på de fleste parametre inklusive rygbevægelighed. Ingen af patienterne oplevede opblussen af sygdommen i behandlingsperioden, og ingen fik bivirkninger [31]. En kontrolleret randomiseret undersøgelse fra 1985 kunne i forhold til placebo ikke påvise nogen effekter af seks måneders behandling hos i alt 17 patienter [32].

AZATHIOPRIN, GULDSALTE (AURANOFIN OG AUROTHIOMALAT), ANTIMALARIAMIDLER (KLOROKIN, HYDROXY-KLOROKIN OG KININ)

I et mindre randomiseret, kontrolleret studie kunne

der ikke påvises nogen effekt af antimalariamidlet kinin på diverse kliniske effektmål [33]. Derudover foreligger der kun enkelte kasuistiske meddelelser [34].

KOMBINATIONSBEHANDLING MED DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS

Der synes ikke at være foretaget nogen undersøgelser hos patienter med AS.

KOMBINATIONSBEHANDLING MED DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS OG TUMORNEKROSEFAKTORHÆMMERE

Der foreligger kun én kontrolleret randomiseret undersøgelse med AS-patienter, og her kunne man ikke konstatere nogen ekstra effekt ved at kombinere infliximab (5 mg/kg) med MTX (15 mg/uge) [35]. I et ikke-randomiseret studie med få patienter beskrev man dog øget klinisk effekt af kombinationsbehandling med MTX 7,5 mg/uge og infliximab 5 mg/kg i forhold til infliximab alene [36]. Indtil videre er der heller ikke evidens for, at kombinationsbehandling med MTX kan forlænge den kliniske virkning af infliximab givet i terapeutiske doser [12]. Imidlertid ved man, at MTX reducerer forekomsten af antistoffer mod infliximab hos patienter, der er i behandling med denne TNF-hæmmer [37]. Samtidig ved man fra kliniske studier af patienter med RA og morbus Crohn, at forekomsten af antiinfliximab-antistoffer er associeret med en øget risiko for allergiske reaktioner og insufficient behandlingsrespons [38]. Det samme er beskrevet for adalimumab ved RA [39]. Tilsvarende viste et studie af sammenhængen mellem antistofdannelse og klinisk respons hos 38 infliximab-behandlede patienter med AS, at forekomsten af antistoffer var associeret med lav serum-infliximab-koncentration, mindre klinisk respons og øget risiko for infusionsrelaterede allergiske reaktioner [40]. På grundlag af disse iagttagelser kan man argumentere for, at der er behov for yderligere undersøgelser af effekten af kombinationsbehandling med anti-TNF og MTX ved AS, specielt ved lavere doser af infliximab, da forekomsten af antistof mod infliximab er omvendt proportional med infliximabdosis [36]. Ved RA har man dokumenteret effekten af 3 mg infliximab/kg legemsvægt i kombination med MTX. Ved AS har man i kontrollerede randomiserede studier endnu ikke undersøgt effekten af 3 mg infliximab/kg legemsvægt hverken som monoterapi eller i kombination med MTX.

KONKLUSION

Effekten af DMARD'er inklusive MTX og sulfasalazin hos patienter med AS er langt fra tilstrækkeligt undersøgt. Særligt savnes kontrollerede undersøgelser, hvor man ser på effekten af højere MTX-doser. Sulfa-

salazin har måske en effekt hos patienter med tidlig og aktiv sygdom og/eller perifer arthritis; evidensen for en effekt på den perifere arthritis er endog meget svag, hvilket nok er i konflikt med den generelle opfattelse. Et kontrolleret, randomiseret studie har vist effekt af leflunomid på den perifere arthritis, men en fjerdedel af patienterne måtte ophøre med behandlingen på grund af bivirkninger. I et enkelt kontrolleret, randomiseret studie har man vist reduceret forekomst af iridocyclitis under sulfasalazinbehandling, men der er ingen dokumenteret effekt af DMARD'er på andre ekstraskelatale manifestationer og heller ikke på entesopati-symptomer. Effekten af kombinationsbehandling med forskellige DMARD'er er slet ikke undersøgt. Det er ikke klarlagt, om der er en terapeutisk gevinst ved at supplere TNF-hæmmerbehandling med et DMARD.

KORRESPONDANCE: Ole Rintek Madsen, Reumatologisk Klinik, Medicinsk Afdeling C, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: rintek@dadlnet.dk

ANTAGET: 19. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ole Rintek Madsen har modtaget honorar som konsulent for Abbott. Charlotte Egsmose har modtaget honorar som konsulent for Schering-Plough. Begge har fået sponsoreret mødedeltagelse af Schering-Plough, Abbott og Wyeth.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

- Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ et al. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24.
- Appel H, Kuhne M, Spiekermann S et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum* 2006;54:1805-13.
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
- Freiesleben S, Schou M. Biologisk behandling af spondylitis ankylopoietica. *Ugeskr Læger* 2008;170:2140-5.
- Maksymowych WP. Update on the treatment of ankylosing spondylitis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:1125-33.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- Suarez-Almazor ME, Belsech E, Shea B et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000957.
- Choy EH, Smith C, Doré CJ et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1414-21.
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Med* 2008;148:124-34.
- Lavie F, Pavy S, Dernis E et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Spine* 2007;74:346-52.
- Boulos P, Dougados M, Macleod SM et al. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs* 2005;65:2111-27.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarret S et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-75.
- Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.
- Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis: a department of veterans Affairs Cooperative group. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
- Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B et al. The course of ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheum* 1993;32:729-33.
- Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M et al. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1988;31:1111-6.
- Braun J, Zochling J, Baraliakos X et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondylarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.
- Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000;14:340-3.
- Geck H, Cakit B, Nacir B et al. The effects of sulfasalazine treatment on enthesal abnormalities of inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26:1104-10.
- Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004524.
- Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-del-Mercado M et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-74.
- Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis: A randomised double blind placebo controlled trial. *Rheumatology* 2002;41:1330-2.
- Altan L, Bingol U, Karakoc Y et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-9.
- Haibel H, Brandt HC, Song IH et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21.
- Pham T, Fautrel B, Dernis E et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74:638-46.
- Visser K, Katchamart W, Loza E. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2008, 25 november. (Epub ahead of print)
- van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761-4.
- Haibel H, Rudwaleit M, Braun J et al. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:124-6.
- Sadowska-Wróblewska M, Garwolinska H, Maczynska-Rusiniak B. A trial of cyclophosphamide in ankylosing spondylitis with involvement of peripheral joints and high disease activity. *Scand J Rheumatol* 1986;15:359-64.
- Géher P, Gömör B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit* 2001;7:105-7.
- Bernacha K, Tytman K, Sierakowsky S. Clinical application of D-penicillamine in ankylosing spondylitis. *Med Intern* 1989;27:295-301.
- Steven MM, Morrison M, Sturrock RD. Penicillamine in ankylosing spondylitis: a double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1985;12:735-7.
- Williamson L, Illingworth H, Smith D, Mowar A. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomised placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatology* 2000;27:2054.
- Durez P, Horsmans Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000;39:182-4.
- Li EK, Griffith JF, Lee VW et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology* 2008;47:1358-63.
- Perez-Guijo VC, Cravo AR, Castro M et al. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:254-8.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
- Wolbink GJ, Vis M, Lems W et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-5.
- Bartelds GM, Wijnbrants CA, Nurmohamed MT et al. Clinical response to adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921-6.
- de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1252-4.