

UNIMED-RIO

Recomendações Médicas

Infliximab e Espondilite Anquilosante



Infliximab e Espondilite Anquilosante

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: JANEIRO DE 2007

- Coordenação da Unidade: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis.
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo.

GRUPO DE ESTUDOS:

- Responsável técnico: Dr Vitor André Romão, Hugo Simas, Dra. Claudia Cantanheda e Dr. Carlos Eduardo Campani

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Reumatologia, Clínica Médica

CIDS ENVOLVIDOS: M45 Espondilite anquilosante

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Existe eficácia comprovada que suporte a indicação de infliximab no tratamento dos pacientes com Espondilite Anquilosante?

ENFOQUE: Tratamento e prognóstico.

Introdução

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença reumática que causa inflamação na coluna vertebral e nas articulações sacroilíacas (no final da coluna com os ossos da bacia), podendo, às vezes, também atacar os olhos e válvulas do coração. Os sintomas podem variar de simples dores nas costas, na grande maioria das vezes nas nádegas, até uma doença grave, que ataca a coluna, juntas e outros locais do corpo, resultando em grande incapacidade devido à um “congelamento” das vértebras da coluna que com o decorrer do tempo, vão dificultar inclusive um simples passo para caminhar.

A EA faz parte de um grupo de doenças conhecidas como espondiloartropatias, onde estão incluídas a Síndrome de Reiter, alguns casos de Artrite Psoriásica, e a Doença Inflamatória Intestinal (Chron, Retocolite Ulcerativa, etc.).

A causa de EA não é conhecida, mas tudo que se relaciona com as espondiloartropatias tem haver com um padrão genético, devida a existência de um marcador genético comum (HLA-B27), que está presente na maioria dos indivíduos afetados, tornando essas pessoas predispostas a ter a doença. Em alguns casos, a doença ocorre, nestas pessoas, depois de serem acometidas de uma infecção intestinal ou urinária.

A importância das espondiloartropatias não reside apenas no interesse específico da pesquisa, mas também para prática clínica diária, pois o reconhecimento da patologia permite o diagnóstico precoce, facilitando a educação e acompanhamento do paciente, o que implica em melhores fatores prognósticos.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de todo grupo de espondiloartropatias tem sido estimada entre 0,6 a 1,9%, sendo que o subgrupo da EA corresponde de 0,1 a 1,4% e 0,1 a 0,2% da população geral. Vários estudos questionam as baixas prevalências como consequência da dificuldade diagnóstica.

Encontrada em todo mundo, a EA é a segunda forma mais prevalente de doença reumática inflamatória depois da artrite reumatóide. Há maior incidência no sexo masculino, numa proporção de 2 a 4 homens para 1 mulher. A EA em mulheres é raramente diagnosticada devido ao leve comprometimento axial e manifestações extrarticulares geralmente ocultas. No sexo feminino, a EA tende ao aparecimento tardio, menor envolvimento do quadril, menor agressão axial, maior incidência de artrite periférica, severa osteíte pubiana e maior incidência de doença cervical isolada. No entanto, alguns trabalhos comprovam que descendentes de mulheres com EA desenvolvem a doença em maior frequência que descendentes de homens com EA.

Sinais e Sintomas

A doença costuma manifestar-se mais freqüentemente entre pacientes com idade entre 15 e 40 anos, e raramente após os 50 anos.

O início da doença é insidioso, caracterizando-se por dor, de origem inflamatória, com ou sem rigidez lombar, principalmente pela manhã, que melhora com a movimentação ou utilização de medicação anti-inflamatória. A dor localiza-se anatomicamente sobre as articulações sacroilíacas, mas pode irradiar-se para a região posterior das coxas. Pode haver dor em quadris, nádegas e ombros. A dor lombar noturna pode forçar o paciente a andar, na tentativa de conseguir uma melhora. Com a progressão axial ascendente da doença na coluna vertebral, além da dor e da rigidez, tanto a deambulação como a execução de atividades habituais diárias do paciente torna-se gradualmente mais difícil. Não é comum haver alterações no exame neurológico.

Uma característica típica da EA é a sacroilite simétrica freqüentemente bilateral. Embora a sacroilite desenvolva-se rapidamente, as evidências radiológicas podem ser encontradas após até 7 a 10 anos do seu início. O acometimento das articulações do quadril costuma ser uma das causas importantes de incapacidade. O comprometimento severo, desde o início da doença, de tais articulações pode resultar em anquilose do quadril.

Os sintomas podem ser persistentes ou intermitentes durante meses ou anos. Em alguns pacientes a anquilose da coluna pode progredir com pouca dor ou mesmo nenhuma. O grau de comprometimento vertebral varia entre os pacientes, desde apenas o comprometimento da articulação sacroilíaca até anquilose completa da coluna. Quando ocorre anquilose completa da articulação, a dor geralmente desaparece.

Quanto mais precoce é a doença, maior costuma ser a sua severidade. Além disso, deve-se considerar que há possíveis complicações graves como doença restritiva pulmonar, síndrome da cauda eqüina, fraturas intervertebrais traumáticas e fraturas por compressão em áreas de osteoporose.

Clinicamente, a doença pode evoluir:

1. Evolução crônica e intermitente (em episódios), produzindo anquilose da coluna ao longo de 2 a 3 décadas, com envolvimento ocasional das extremidades.
2. Evolução contínua, com episódios variáveis de dor severa e pouca ou nenhuma anquilose.
3. Evolução rápida e grave, com anquilose se estabelecendo em poucos anos, envolvimento das extremidades e órgãos internos. Ao final, a coluna está gravemente encurvada para frente e as articulações individuais encontram-se fundidas.

Após a progressão da doença por 30 anos, 42% dos homens e 18% das mulheres apresentam anquilose completa da coluna no exame radiológico. Nesta situação, há também risco aumentado de fraturas devido à coluna anquilosada, associado a problemas de equilíbrio do corpo e osteoporose.

DIAGNÓSTICO

A dificuldade do diagnóstico precoce deve-se à falta de características bem definidas para a doença. Assim, pode haver, em média, um intervalo de 5 a 10 anos entre o início da manifestação dos sintomas da doença e o seu diagnóstico.

Para o diagnóstico de EA, a dor nas costas deve preencher pelo menos 4 dos 5 critérios que se seguem:

1. Início dos sintomas antes dos 40-45 anos de idade;
2. Início da dor não repentino, mas gradual;
3. Persistência dos sintomas por 3 meses;
4. Ocorrência da dor principalmente de madrugada ou nas primeiras horas da manhã;
5. Melhora dos sintomas da dor pelo movimento.

Tipicamente, os sintomas 3 e 4 particularmente a dor nas costas e a rigidez matinal melhoram rapidamente 48 horas após a administração de antiinflamatórios não hormonais. Porém, reaparecem quando se interrompe o tratamento. No entanto, há alguns padrões mais bem definidos de critérios diagnósticos propostos.

Um dos mais utilizados é o do Grupo Europeu de Estudos das Espondiloartropatias (ESSG):

1. Dor nas costas e/ou oligoartrite assimétrica, principalmente nas extremidades inferiores;
2. Pelo menos um dos seguintes critérios:
 - entesite (no calcanhar);
 - infecções sintomáticas anteriores (urogenitais ou intestinais);
 - psoríase;
 - lesões intestinais similares as da doença de Crohn;
 - história familiar positiva de espondiloartropatia;
 - sacroilíte revelada claramente por radiografias (pelo menos de grau II bilateral ou grau III unilateral);

Além dos critérios acima, outros fatores diagnósticos adicionais são significativos na vida diária, como por exemplo:

- despertar durante a noite;
- dor nas costas recorrente;
- localização da dor preferencialmente na coluna lombar;
- boa resposta da dor aos anti-inflamatórios não-hormonais;
- presença de outros sinais clínicos de espondiloartropatia, como uveíte anterior;
- parâmetros inflamatórios elevados (PCR, VHS);
- presença do HLA-B27.

Mas, os critérios diagnósticos mais utilizados para EA são os critérios de Nova York modificados, que se caracterizam pela presença de sacroiliíte claramente detectada à radiografia, em combinação com, pelo menos, um critério clínico.

A sacroiliíte é dividida em 4 estágios, baseados no quadro clínico e radiológico convencional.

Critérios de Nova York modificados:

1. Critério radiológico: sacroileíte de graus 3 ou 4 unilaterais ou grau 4 bilateral;
2. Pelo menos um dos seguintes critérios clínicos:
 - dor lombar que dura pelo menos 3 meses, melhorada pelo movimento, porém não pelo repouso;
 - limitada mobilidade frontal e lateral da coluna lombar;
 - limitada expansão torácica (maior ou igual a 2,5 cm).

Estágios da sacroiliíte:

- Grau 0: Achados normais;
- Grau I: Alterações suspeitas: Alargamento do espaço articular e perda de substância na área da articulação;
- Grau II: Alterações mínimas: Erosões localizadas (perda da cartilagem ou substância óssea) ou esclerose subcondral (endurecimento da camada inferior da cartilagem articular) sem alterações na largura do espaço articular;
- Grau III: Alterações claras: Erosões, esclerose, alargamento ou estreitamento do espaço articular, sin-desmófitos;
- Grau IV: Anquilose.

TRATAMENTO

A severidade de envolvimento articular e o grau de sintomas sistêmicos pode variar enormemente de um indivíduo para outro. Um diagnóstico precoce e preciso levando ao tratamento correto pode minimizar anos de dor e inaptidão.

A princípio, devemos abordar alguns tópicos no tratamento das espondiloartropatias, além das condições sociais e econômicas:

1. Medidas gerais: Informação e educação do paciente, orientação psicológica, aconselhamento psicossocial, programas de controle de dor;
2. Fisioterapia para manter mobilidade: posicionamento correto, massagem, choque térmico, eletroterapia, exercícios, terapia ocupacional;
3. Administração de medicamentos que aliviam a dor (e possibilitam a realização de fisioterapia) e retardam as lesões: anti-reumáticos não-hormonais, corticóides, anti-reumáticos de ação prolongada, imunossuppressores, agentes anti-TNF;
4. Medidas ortopédicas conservadoras: talas de apoio ou posicionamento, redução da carga das articulações, sapatos ortopédicos, artefatos auxiliares;
5. Tratamento localizado: tratamento da membrana sinovial com substâncias químicas ou radiação, injeções com glicocorticóides, analgésicos narcóticos de longa duração;
6. Cirurgia: remoção da membrana sinovial, correção das articulações, substituição de articulações por próteses, remoção da pressão sobre nervos, cirurgias de estreitamento articular.

O tratamento medicamentoso da EA consiste do uso de antiinflamatórios não hormonais os inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (COX-2), essa terapêutica ainda age primariamente nos sintomas, havendo poucas evidências da ação desses agentes na progressão da lesão estrutural ou na melhora funcional.

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Pubmed e Medline, NICE, Bandolier e Revisão Cochrane
2. Descritores utilizados: Infliximab, ankylosing spondylitis, anti-tumor necrosis factor agent.
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálise, Estudos Randomizados.
4. População Incluída: Pacientes adultos com Espondilite Anquilosante.
5. Período pesquisado:2000-2007
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 4 estudos randomizados, 1 retrospectivo e 1 coorte.

Revisão Bibliográfica

1) **Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial.** :

van der Heijde D, Han C, DeVlam K, Burmester G, van den Bosch F, Williamson P, Bala M, Han J, Braun J – 2006

Objetivo: Observar se o tratamento com infliximabe foi acompanhado de melhora da produtividade e redução da perda de trabalho nos pacientes com espondilite anquilosante.

Metodologia: Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicentro em pacientes adultos com espondilite anquilosante que foram randomizados para receberem infusão e infliximabe versus placebo nas semanas 0, 2, 6 e a cada 6 semanas.

Desfechos Analisados: Foi utilizado o índice BASFI (The Bath Ankylosing Spondylitis Functional) que incluíram os sintomas fadiga, dor na coluna e outras dores e rigidez matinal utilizando uma escala visual de 0 a 10, com o 0 representando o melhor desempenho e o 10 representando o pior desempenho. A produtividade no trabalho foi avaliada com uma entrevista em que o paciente tinha que responder a seguinte pergunta: Como a sua doença tem te afetado na sua produtividade diária, no trabalho, escola e em casa nas últimas 6 semanas. O impacto físico e emocional foi avaliado utilizando o questionário SF-36.

Resultados: Dos pacientes que estavam empregados em tempo integral que foram tratados com infliximabe tiveram um aumento significativo na sua produtividade diária após 6 semanas quando comparada com o grupo placebo e essa melhora foi sustentada até a 24 semana. O escore de melhora da produtividade no grupo do infliximabe foi de 4.2 ± 2.5 (escore de base) para 6.4 ± 2.8 , com uma média de melhora de 2.1 (média de porcentagem 62%, $P < 0,005$). O escore de melhora da produtividade do grupo placebo foi de 4.3 ± 2.5 para 5.1 ± 2.7 , com uma média de melhora de apenas 0.7 (média de porcentagem de 11%).

Conclusão: O tratamento de infliximabe nos pacientes com espondilite anquilosante está associado a uma grande melhora das suas atividades físicas diárias e redução da perda de dia de trabalho.

2) 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.

J. Braun, J. Brandt, J. Listing, A. Zink, R. Alten, G. Burmester, W. Golder, E. Gromnica-Ihle, H. Kellner, M. Schneider, H. Sørensen, H. Zeidler, J. Reddig, and J. Sieper – 2003

Objetivo: Observar a eficácia e segurança do tratamento com infliximabe nos pacientes com espondilite anquilosante durante o período de 1 ano.

Metodologia: Esse estudo foi aberto, observacional, extensão do estudo randomizado, placebo controlado de duração de 3 meses. 70 pacientes foram randomizados para receberem infliximabe ou placebo na fase A (0 a 12 semana) e na fase B (13-54 semana) todos os dois grupos receberam a administração de infliximabe a cada 6 semanas.

Desfechos Analisados: O desfecho primário analisado foi à melhora de no mínimo 50% no índice de atividade da doença espondilite anquilosante (BASDAI).

Resultados: 54 dos 69 pacientes (78%) completaram as 54 semanas do estudo, 15 pacientes (22%) não completaram. Onze pacientes de 69 (16%) apresentaram reações adversas e não conseguiram completar o estudo. Não existiu nenhuma diferença significativa nas características de base entre os dois grupos. Na 54 semana, analisando o desfecho primário com a intenção de tratar mostrou que 47% dos pacientes do grupo infliximabe/infliximabe e 51% do grupo placebo/infliximabe conseguiram uma melhora de 50% no índice de BASDAI. Na análise daqueles que terminaram o estudo, as contagens médias de BASDAI melhoraram entre as semanas 0 e 54 em ambos os grupos do tratamento: 6.6 a 2.4 no grupo do infliximabe/infliximabe e 6.3 a 2.6 no grupo do placebo/infliximabe. A dosagem de droga antiinflamatória não esteróide foi reduzido em 70% dos pacientes.

Conclusão: A terapia com Infliximabe nos pacientes com espondilite anquilosante demonstrou uma rápida e significativa melhora no índice de BASDAI (>50%) e segurança durante o período de 1 ano de tratamento.

3) Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis

J Braun, J Brandt, J Listing, A Zink, R Alten, G Burmester, E Gromnica-Ihle -2004

Objetivo: Observar a eficácia e segurança do tratamento com infliximabe nos pacientes com espondilite anquilosante durante o período de 1 ano.

Metodologia: Esse estudo foi aberto, observacional, extensão do estudo randomizado, placebo controlado de duração de 3 meses e da sua extensão de 1 ano. Dos 54 pacientes que completaram o primeiro ano, 52 continuaram a receber o tratamento de infliximabe a cada 6 semanas até 102 semana.

Desfechos Analisados: O desfecho primário analisado foi à melhora de no mínimo 50% no índice de atividade da doença espondilite anquilosante (BASDAI) na 102 semana. Outros desfechos foram analisados incluídos: avaliação física global, qualidade de vida (SF-36) e atividade inflamatória.

Resultados: Dos 54 pacientes que iniciaram o estudo, 49 (94%) completaram o estudo até a 102 semana. 38 pacientes (58%) apresentaram uma melhora de no mínimo 50% em relação ao índice de base BASDAI avaliado antes do início do estudo. A avaliação física e qualidade de vida apresentaram resultados similares na 54 semana e na 102 semana. A atividade inflamatória foi avaliada com a dosagem da proteína C reativa mantendo seus níveis baixo tanto na 54 semana quanto na 102 semana (3.9 and 4.3 mg/l respectivamente)

Conclusão: Pacientes com espondilite anquilosante após 2 anos de tratamento com infliximabe apresentam uma boa e durável resposta clínica.

4) Efficacy and Safety of Infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis. Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial (ASSERT).

Desire e van der Heijde, Ben Dijkmans, Piet Geusens, Joachim Sieper. - 2005.

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do infliximabe no pacientes com espondilite anquilosante.

Metodologia: 357 pacientes foram recrutados, sendo 201 randomizados para receber 5 mg/kg infliximabe e 78 receberam placebo na semana 0, 2, 6, 12 e 18. A eficácia foi avaliada usando os índices BASDAI, BASFI, BASMI, proteína C reativa e questionário SF-36.

Desfechos Analisados: O desfecho primário analisado foi à melhora de no mínimo 20% no índice de atividade da doença espondilite anquilosante (BASDAI) na 24 semana.

Resultados: Após a 24 semana, 61.2% dos pacientes do grupo do infliximabe tiveram melhora de >20% quando comparado com os pacientes do grupo placebo que tiveram melhora de apenas 19.2% (P<0.001). Os benefícios clínicos foram conseguidos precocemente na segunda semana e se mantiveram até a 24 semana.

Conclusão: Os pacientes que receberam o tratamento com infliximabe como monoterapia apresentaram uma significativa melhora dos sinais e sintomas, capacidade física e qualidade de vida. Estudos adicionais devem ser realizados para a confirmação desses achados a longo prazo também.

5) Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody in iximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years.

J. Braun, X. Baraliakos, J. Brandt, J. Listing, A. Zink, R. Alten, G. Burmester, E. Gromnica-Ihle, H. Kellner, M. Schneider, H. Sørensen, H. Zeidler and J. Sieper – 2005.

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com infliximabe no pacientes com espondilite anquilosante no período de 3 anos.

Metodologia: Esse estudo foi aberto, observacional, extensão do estudo randomizado, placebo controlado de duração de 3 meses, da sua extensão de 1 ano e da extensão de 2 anos. Dos 49 pacientes com espondilite anquilosante que completaram o primeiro ano do estudo anterior, 46 pacientes continuaram o tratamento com infliximabe até a 156 semana.

Desfechos Analisados: O desfecho primário analisado foi à melhora de no mínimo 50% no índice de atividade da doença espondilite anquilosante (BASDAI) na 156 semana. Outros desfechos foram analisados incluídos: avaliação física global, qualidade de vida (SF-36) e atividade inflamatória.

Resultados: A melhora dos sinais e sintomas foram observados na maioria dos pacientes durante o primeiro e segundo ano e mantido no terceiro ano também. 43 pacientes (93% dos pacientes incluídos no terceiro ano) completaram o tratamento até a 156 semana. Comparado com o escore de base, antes do início do tratamento, 28 dos 46 pacientes mostraram uma redução de no mínimo 50% no índice de BASDAI. 18 pacientes (39%) mostraram uma redução de 70% no índice de BASDAI na 156 semana.

Conclusão: Pacientes com espondilite anquilosante após 3 anos de tratamento com infliximabe apresentam manutenção dos bons resultados de eficácia e segurança do primeiro e segundo ano.

6) The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with Infliximab (Remicade).

G. Kobelt, P. Andlin-Sobocki, S. Brophy, L. Jönsson, A. Calin and J. Braun - 2004

Objetivo: Avaliar o custo-efetividade do uso de infliximabe no tratamento dos pacientes com espondilite anquilosante.

Metodologia: Estudo retrospectivo transversal entre 1992 e 1994 com pacientes seguidos regularmente no Hospital nacional de doenças reumáticas acima de 9 anos. A média dos custos foram estimados utilizando um modelo de regressão que incluiu: idade, sexo, duração da doença, atividade da doença e estado funcional. O custo-efetividade do infliximabe foi modelado usando 3 meses em regime de placebo-controlado, 1 ano e 2 anos em estudo aberto. O efeito do tratamento a longo prazo foi avaliado hipoteticamente num modelo acima de 30 anos.

Resultados: Os custos médios totais foram estimados em £6765. Os custos indiretos representaram 57.9% e os custos não-médicos 16.5% dos custos totais. Os custos médios para pacientes não tratados são estimados em £25.128. Para o grupo do infliximab, os custos médios (excluindo o tratamento) são estimados em £17.240, uma redução de 31%. Assim, a parte do custo do tratamento foi deslocada por economias em outros recursos (£7888), saindo de um custo incremental de £6214, que o tratamento aumentou o número de anos vivos qualidade-ajustados (QALYs) por 0.175 QALYs, conduzindo a um custo por QALY ganho de £35.400 por o primeiro ano do tratamento. Quando o tratamento é suposto para continuar por os 2 anos cheio, o custo por QALY é £32.800. Quando as infusões do infliximabe são dados a cada 8 semanas em vez de cada 6 semanas, o custo por QALY está reduzido a £17.300. No modelo a longo prazo, o custo por QALY é estimado em £9600.

Conclusão: O custo de tratamento com infliximabe é deslocado em parte por reduções no custo da doença e a qualidade dos pacientes de vida é aumentada, conduzindo a um custo por QALY ganho em torno de £30.000 a £40.000 a curto prazo, mas potencialmente abaixo de £10.000 a longo prazo.

Análise dos Custos/ano de Insumo

CUSTO TRATAMENTO COM INFLIXIMAB

- Início: 3mg/kg IV
- Seguidos de 3mg/kg na 2ª semana e 6ª semana, e após a cada 08 semanas. Total de doses previstas em 01 ano de tratamento - 08 doses.
- Apresentação: Infiximabe - Remicade® - 10mg/ml frasco de 10ml
- Cálculo do custo* - supondo um cliente de 70 Kg.
- 210mg _ 2 frascos de 100 mg
- Tratamento: 8 doses de 200 mg
- Cada dose de 200 mg custa: R\$5.867,37
- Custo de 08 doses de 200 mg: R\$46.938,99/ano de tratamento

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Rio recomenda a incorporação da medicação INFLIXIMABE para o tratamento de pacientes com Espondilite Anquilosante após falha do tratamento padrão.

- Sugerimos que na solicitação de utilização desse medicamento deva constar todas as opções terapêuticas já utilizadas. no tratamento do cliente.
- Levando sempre em consideração que não é uma droga de indicação inicial no tratamento.
- Tratamento padrão entende-se por Metotrexato e DMARDs.

Referências Bibliográficas

1. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:353–8.
2. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten-van Molken M, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2002;61:429–37.
3. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359: 1187–93.
4. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, 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;48:2224–33.
5. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48:1126–36.
6. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52: 582–91.
7. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21: 2281–5.
8. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286–91.
9. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229–34.