

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

hurtigere og sikrere kunne producere et stort antal vaccine-doser. Brugen af mere effektive adjuvanter synes desuden at kunne fremme udviklingen af antistoffer, der reagerer bredere – dog stadig inden for en serotype! Vaccination med M2 eller potente vektorer, der indeholder konserverede influenza-gener, har potentiale til at skabe reelt paninfluenzaeffektive vacciner, der kan beskytte mod sygdom, men ikke mod infektion. Disse vacciner er dog endnu en del år fra klinisk anvendelse. De levende, svækkede influenzavirusbaserede vacciner, der er godkendt af FDA, må formodes at yde en vis, men endnu uafklaret grad af beskyttelse mod en kommende pandemi uanset serotype.

Korrespondance: Peter Johannes Holst, Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi, Panum Institut, Københavns Universitet, bygning 22.5, DK-2200 København N.
E-mail: p.holst@immi.ku.dk

Antaget: 14. august 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Shinya, K, Ebina M, Yamada S et al. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-6.
2. Tumpey TM, Maines TR, van Hoven N et al. A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. *Science* 2007;315:655-9.
3. Kaiser J. A one-size-fits-all flu vaccine? *Science* 2006;312:380-2.
4. Wang M, Lamberth K, Harndahl M et al. CTL epitopes for influenza A including the H5N1 bird flu; genome-, pathogen-, and HLA-wide screening. *Vaccine* 2007;25:2823-31.
5. Christensen JP, Doherty PC, Branum KC et al. Profound protection against respiratory challenge with a lethal H7N7 influenza A virus by increasing the magnitude of CD8(+) T-cell memory. *J Virol* 2000;74:11690-6.
6. Epstein SL. Prior H1N1 influenza infection and susceptibility of Cleveland Family Study participants during the H2N2 pandemic of 1957: an experiment of nature. *J Infect Dis* 2006;193:49-53.
7. Powell TJ, Strutt T, Reome J et al. Priming with cold-adapted influenza A does not prevent infection but elicits long-lived protection against supra-lethal challenge with heterosubtypic virus. *J Immunol* 2007;178:1030-8.
8. Jimenez GS, Planchon R, Wei Q et al. Vaxfectin-formulated influenza DNA vaccines encoding NP and M2 viral proteins protect mice against lethal viral challenge. *Hum Vaccin* 2007;3:157-64.
9. Roy S, Kobinger GP, Lin J et al. Partial protection against H5N1 influenza in mice with a single dose of a chimpanzee adenovirus vector expressing nucleoprotein. *Vaccine* 2007;25:6845-51.
10. van Kampen KR, Shi Z, Gao P et al. Safety and immunogenicity of adenovirus-vectored nasal and epicutaneous influenza vaccines in humans. *Vaccine* 2005;23:1029-36.

Knoglemasse og frakturrisiko hos patienter med ankyloserende spondylitis

Overlæge Ole Rintek Madsen

Gentofte Hospital, Medicinsk Afdeling C, Reumatologisk Funktion

Resume

Ankyloserende spondylitis (AS) er en inflammatorisk sygdom, der primært afficerer columna. Knogleminerale densiteten (BMD) er reduceret, især hos mandlige patienter. Syndesmofytter kan give falsk forhøjede BMD-værdier i columna. Risikoen for vertebrale kompressionsfrakturer er rapporteret at være syvfold øget i forhold til raske individer. Der er ikke beskrevet øget forekomst af perifere frakturer. De strukturelle forandringer i columna disponerer til ustabile frakturer. Der anbefales antiresorptiv behandling af den osteoporotiske patient med AS, men effekten på knoglemassen er aldrig undersøgt hos disse patienter.

Ankyloserende spondylitis (AS), der forekommer hos 1-2 promille af befolkningen, er en kronisk, systemisk inflammatorisk sygdom af ukendt ætiologi. Sygdommen afficerer først og fremmest det aksiale skelet inkl. sacroiliacaleddene. Den struktur, der primært afficeres, er entesen, som er overgangen mellem senefibre og knogle. Her findes inflammatoriske foci,

og der udvikles erosioner. De tidligste radiologiske forandringer i corpora vertebrae er erosioner ved anulusfibrenes tilhæftning (Romanuslæsionen). De reparative forandringer skyder over målet, hvorved der opstår knogleprominenser. På grund af inflammation svarende til fibertilhæftningen på spidsen af knogleprominenserne opstår nye erosive forandringer og nye reparative processer. Til sidst ses nærblygende forkalkninger svarende til anulusfibrene – syndesmofytter. Diskus omkranses efterhånden af brodannende syndesmofytter, så der opstår ankolyse. Sekundært kan der optræde ossifikation af disci. Forkalkning af de longitudinelle ligamenter og ydre anulusfibre resulterer til sidst i den klassiske *bamboo spine*. Lignende processer foregår omkring apofyseleddene og i sacroiliacaleddene. Sygdommen er forbundet med rygsmerte og tiltagende rygstivhed- og krumhed. Hyppigt er der også symptomer fra de større perifere led, fra perifere senertilhæftninger (entesopati) samt ekstraskelitale manifestationer fra især øjne og hud [1, 2].

I de senere år er man blevet opmærksom på en øget forekomst af osteoporose og osteoporotiske frakturer hos patienter med AS. Patogenesis er ikke endeligt afklaret, men den inflammatoriske aktivitet, der er helt central for udviklingen af AS, er associeret til en øget forekomst af en række cytoki-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ner, herunder f.eks. *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa, som nedbryder knoglevævet. Ved reumatoid arthritis er TNF-alfa involveret i udviklingen af både systemisk og jukstaartikulær afkalkning og i udviklingen af knogleerosioner. TNF-alfa har desuden en hæmmende effekt på knogleformationen [3]. Derudover kan reduceret fysisk aktivitet forårsaget af smerter og nedsat bevægelighed i columna være en medvirkende årsag til tab af knoglemasse. Involvering af perifere led samt entesopatier kan bidrage til et reduceret aktivitetsniveau. Det er ydermere muligt, at den tiltagende stivhed af columna i sig selv medvirker til knogletab i columna grundet lokal immobilisation af vertebrae og kompromitteret elasticitet i columna.

Med den tiltagende anvendelse af magnetisk resonans (MR)-skanning til diagnosticering af AS og med fremkomsten af de biologiske lægemidler til behandling af sygdommen, er der inden for de senere år kommet stadig mere opmærksomhed på AS, og patienter henvises i stigende grad til de reumatologiske afdelinger med henblik på diagnostik og behandling. I den forbindelse skal man huske, at patienter med AS også bør udredes for osteoporose som en sekundær manifestation af sygdommen.

På grundlag af en litteratursøgning i PubMed og *Cochrane Library* gennemgås i det følgende den foreliggende viden om knoglemasse og frakturrisiko hos patienter med AS, ligesom der gives en beskrivelse af muligheden for behandling af osteoporose hos disse patienter. Ved søgning i PubMed anvendes bl.a. følgende søgeord i forskellige kombinationer: *Ankylosing spondylitis, Bechterew, bisphosphonates, BMD, BMC, bone metabolism, bone turnover markers, DXA, DEXA, fracture, osteoporosis, QCT, TNF-alfa inhibitors*.

Knoglemasse

Flere tværsnitstudier har vist, at knoglemineraldensiteten (BMD) bedømt ved *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) og kvantitativ computertomografi (QCT) er nedsat både i columna lumbalis og i hoften hos patienter med AS [4-12]. Dokumentation er bedst for mænd. Prævalensen af osteopeni og osteoporose varierer fra det ene studie til det andet. Det skyldes, at de undersøgte patientpopulationer er meget forskelligt sammensat med hensyn til faktorer, som har betydning for forekomsten af osteoporose, herunder alders- og kønsfordeling, sygdomsvarighed og -sværhedsgrad. Det har også betydning, om der er anvendt traditionel osteodensitometri eller QCT til bestemmelse af knoglemassen i columna.

Det er specielt for AS, at mandlige patienter tilsyneladende har større risiko for reduceret BMD end kvindelige patienter [4, 8]. Årsagen er ukendt. *Donnelly et al* [8], for eksempel, sammenlignede 62 mandlige med 25 kvindelige AS-patienter, der var matchede for alder, sygdomsvarighed og sværhedsgrad af sygdommen. De mandlige patienter havde signifikant lavere BMD end kvinderne i både hoften og columna.

El Magbraoui et al [13] undersøgte prævalensen af osteoporose i en relativt stor population af AS-patienter, som omfat-



Mand med ankyloserende spondylitis og spinale sammenfald.

tede 80 mænd og kvinder med en gennemsnitlig alder på 37 år. Prævalensen af osteoporose (T-score < -2,5) i columna og hofte var henholdsvis 31% og 41%. BMD bedømt ved DXA ser generelt ud til at være reduceret relativt mere i hoften end i columna, i hvert fald i de sene stadier af sygdommen [8, 13, 14], og patienter med længevarende sygdom har højere BMD i columna end alderssvarende patienter, som kun har haft sygdommen i kort tid [8]. Årsagen er formentlig, at syndesmofytter og forkalkede ligamenter, der optræder med tiltagende grad, efterhånden som sygdommen skrider frem, kan forårsage falsk forhøjet BMD i columna, da knoglemassen ved DXA måles i en anterior-posterior projektion [8, 15]. Dette understøttes af undersøgelser, hvor knoglemassen i columna er målt både ved hjælp af DXA (eller *dual photon-absorptiometry* (DPA), der svarer til DXA) og QCT [4, 15]. Ved QCT kan knoglemassen måles centralt i et vertebra, hvorved man undgår medskanning af ekstravertebrale og vertebrale hyperossifikationer. *Karberg et al* [14] fandt hos patienter med en sygdomsvarighed under 5 år en prævalens af osteoporose (T-score < -2,5) i hofte og columna på henholdsvis 11% og 15%. Ved sygdomsvarighed > 10 år var de tilsvarende tal 29% og 4%. På basis af QCT kategoriseredes hele 18% af patienterne med langvarig sygdom som havende spinal osteoporose. Også *Devogelaer et al* [4] rapporterede lavere BMD i columna bedømt ved QCT hos patienter med sværere radiologiske forandringer, herunder tilstedeværelsen af syndesmofytter, end hos patienter med mindre udtalte forandringer, men der var ingen forskel på de to patientgrupper, når knoglemassen målt ved

DPA. I de tilfælde, hvor der er mistanke om, at en måling af BMD i columna er upålidelig på grund af degenerative forandringer, har man i praksis kun BMD i hoften at holde sig til. *Jun et al* [7] viste ved logistisk regressionsanalyse, at risikoen for vertebral kompressionsfraktur er associeret til lav BMD i hoften.

Der er kun foretaget enkelte longitudinelle studier af knoglemassens spontanforløb hos patienter med AS, og alle var ukontrollerede. I et mindre studie, hvor 14 AS-patienter blev skannet to gange med kun 15 måneders mellemrum, var det ikke muligt at påvise ændringer i BMD, hverken i columna eller i hoften [10]. *Maillefert et al* [16] fulgte i to år 54 patienter med en gennemsnitlig alder og sygdomsvarighed på henholdsvis 37 år og 12 år og kunne konstatere faldende BMD i hoften, men ikke i columna. Faldet i BMD var associeret til biokemiske inflammationsmarkører. *Gratacós et al* [17], der i 19 måneder fulgte 34 patienter med AS og sygdomsvarighed mindre end 10 år, fandt at de patienter, der havde aktiv sygdom bedømt på basis af akutte fasereaktanter tabte knoglemasse i både hofte og columna, mens de patienter, der ikke var inflammatorisk aktive, havde stabil BMD. Også tværsnitsundersøgelser tyder på en sammenhæng mellem markører for inflammatorisk aktivitet og lav knogledensitet [18-21].

Der er generel enighed om, at knogleresorptionen er øget ved AS. Der er ikke med sikkerhed påvist nedsat knogleformation [6, 18, 19, 22]. Data vedrørende D-vitamin, kønshormoner og osteoprotegerin (OPG) som faktorer af betydning for knogletab ved AS er ikke entydige [6, 18, 23].

Frakturrisiko

Ligesom hyppigheden af osteodensitometrisk osteoporose hos patienter med AS varierer fra det ene studie til det andet, varierer også prævalensen af frakturer. Selvom BMD jævnfør ovennævnte er reduceret både i hoften og i columna hos patienter med AS, foreligger der alene evidens for øget forekomst af fraktur i columna. Der er ikke rapporteret ændret prædilektion for lokaliseringen af de vertebrale frakturer i forhold til det forventede. Der er ingen sikker dokumentation for, at risikoen for fraktur er større hos de mandlige patienter, selvom BMD er reduceret mest hos mændene. Der findes ingen data vedrørende risikoen for nye frakturer hos den osteoporotiske AS-patient, der allerede har haft en lavenergifraktur. Hos den almindelige osteoporotiske patient med fraktur er risikoen for ny fraktur betydeligt øget [24].

I en spørgeskemaundersøgelse fra Danmark og Tyskland blev der sendt breve ud til over 15.000 patientforeningsmedlemmer med anmodning om at svare, såfremt man mente at have fået konstateret vertebral fraktur. Kun 0,4% returnerede skemaet. Resultatet må selvfølgelig tages med et stort forbehold. Hovedparten oplyste, at frakturen var opstået i forbindelse med et lavenergitraume. Frakturerne forekom lige hyppigt cervikalt, torakalt og lumbalt og var i gennemsnit opstået to årtier efter debuten af AS [25]. I en lignende undersøgelse

fra Østrig og Tyskland var prævalensen af vertebrale frakturer 6,2% for mænd og 4,6% for kvinder [26]. I et populationsbaseret kohortestudie fra Minnesota var risikoen for torakolumbale kompressionsfrakturer hos AS-patienter øget med en faktor 7,6 i forhold til baggrundsbefolkningen. Der var ingen øget risiko for perifere frakturer [27]. Risikoen for vertebrale brud var dobbelt så stor for mænd som for kvinder, men forskellen var ikke statistisk signifikant.

Risikoen for fraktur er positivt korreleret til sygdomsforløbs varighed, tilstedeværelsen af syndesmofytter og graden af rygstivhed bedømt ved f.eks. nakke-væg-afstand og Schobers test [8, 28, 29]. Dette er i overensstemmelse med hypotesen om at inflammatorisk aktivitet, fysisk inaktivitet og rygstivhed bidrager til udviklingen af osteoporose. I en tværsnitsundersøgelse af 66 mænd med lettere AS og en gennemsnitlig sygdomsvarighed på ti år fandt man, at 16,7% havde vertebral kompressionsfraktur mod 2,6% hos en rask kontrolgruppe. Patienter med kompressionsfraktur havde længere sygdomsvarighed end alderssvarende patienter uden fraktur. De to patientgrupper adskilte sig ikke fra hinanden med hensyn til BMD i hofte og columna [29]. I en anden tværsnitsundersøgelse sammenlignede man 87 AS-patienter med en kontrolpopulation på 1.035 individer. Her fandt man en prævalens af kompressionsfrakturer på 10,3% i AS-gruppen mod 1,9% i kontrolpopulationen. Frakturpatienterne var bl.a. kendetegnet ved mere kompromitteret rygbevægelighed end patienter uden fraktur. Heller ikke her kunne man finde statistisk signifikante forskelle i BMD mellem patienter med og uden frakturer [8].

Specielle forhold vedrørende columnafrakturer hos patienter med ankyloserende spondylitis

Man skal være opmærksom på det faktum, at en columnafraktur ved AS som hovedregel skal opfattes som ustabil, indtil det modsatte er bevist. Fraktur i et område, hvor intervertebrallammene er ankylotiske, vil nemlig altid medinddrage arcus og evt. andre posteriore strukturer. Det er derfor sædvanligvis nødvendigt med supplerende computertomografi (CT) og/eller magnetisk resonans (MR)-skanning af arcus. Diagnosen kan vanskeliggøres af det forhold, at frakturlinjen løber på en måde, der er helt usædvanlig for en almindelig kompressionsfraktur. Fortil vil frakturlinjen ikke sjældent gå gennem syndesmofytterne i diskusperiferien i stedet for at gå gennem corpus vertebrae. Denne type columnafrakturer er ikke sjældent fremkaldt af minimale traumer, som overses af patienten. Heller ikke i de tilfælde, hvor patienten i forvejen er kendt med osteoporose kan man tillade sig at antage, at der er tale om en »almindelig« osteoporotisk kompressionsfraktur [30-32].

Det er velkendt, at der i forbindelse med forflytning, lejrering og intubation ved operative indgreb skal udvises ekstraordinær forsigtighed ved håndtering af patienter med reduceret bevægelighed på grund af *bamboo spine*. Specielt columna cervicalis er følsom for iatogene ekstensionstraumer med

Faktaboks

Hos patienter med ankyloserende spondylitis er:

- knoglemassen reduceret,
- risikoen for vertebrale frakturer øget,
- vertebrale frakturer ofte ustabile,
- udredning for osteoporose nødvendig,
- antiresorptiv behandling af osteoporose anbefalet.

deraf følgende frakturer, som kan have alvorlige neurologiske konsekvenser [33, 34].

Undersøgelse for og behandling af osteoporose hos patienter med ankyloserende spondylitis

Der findes ingen særlige retningslinjer for undersøgelse og behandling af patienter med AS. Der synes dog at være bred enighed om, at alle patienter med AS rutinemæssigt skal undersøges for osteoporose, og at undersøgelse og behandling skal følge almindelige retningslinjer. Undersøgelse omfatter DXA-skanning samt blodprøvediagnostik med henblik på at udelukke konkurrerende årsager til osteoporose. Ved mistanke om spinale sammenfald foretages røntgenundersøgelse af columna.

Der er ikke publiceret studier, hvor man har undersøgt, om antiresorptive lægemidler mindsker knogletabet eller reducerer risikoen for frakturer hos patienter med AS. Der er heller aldrig foretaget undersøgelser, hvor man har undersøgt effekten af parathyroideahormon (PTH)-behandling, kalk- eller D-vitamin-tilskud. Der er efterhånden publiceret en række studier, hvor patienter med AS har fået infusionsbehandling med bisfosfonater med henblik på at hæmme sygdomsaktiviteten. Nogle af undersøgelseerne har vist en vis effekt, men resultaterne er ikke entydige [35, 36]. Behandling med bisfosfonater anvendes da heller aldrig alene med det formål at modificere sygdomsaktiviteten. Der er aldrig rejst mistanke om, at bisfosfonater skulle have negativ effekt på knoglevævet ved AS. En internationalt sammensat gruppe af klinikere og eksperter har for nyligt i en række anbefalinger for håndtering af AS vurderet, at bisfosfonater kan anvendes til behandling af osteoporose hos patienter med AS [37].

Da risikoen for osteoporose menes at være forbundet med den inflammatoriske proces i sig selv, er det naturligt, at man er begyndt at interessere sig for, om de efterhånden meget hyppigt anvendte TNF-alfa hæmmere ikke alene mindsker rygsmerter og -stivhed, men også bremser udviklingen af osteoporose hos patienter med AS. I en nyligt ukontrolleret longitudinel undersøgelse, hvor 106 patienter blev behandlet med infliximab eller etanercept, fandt man efter to års behandling en stigning i BMD i columna og hoften på henholdsvis 5,8% og 2,3% [38]. I to mindre undersøgelser har man

fundet tilsvarende ændringer i BMD under TNF-alfa-behandling [39, 40].

På baggrund af en anbefaling fra Dansk Knoglemedicinsk Selskab (www.dkms.dk) har Lægemedelstyrelsen for nyligt føjet AS til listen over risikofaktorer for udvikling af osteoporose. Det betyder, at patienter med denne sygdom kan få enkelttilskud til antiresorptive præparater (bisfosfonater, strontium-ranelat og raloxifen) alene begrundet i sygdommen og en T-score < -2,5. Dertil kan patienterne ligesom alle andre personer få enkelttilskud i tilfælde af hoftefraktur eller vertebral kompressionsfraktur med en højdereduktion, der er større end 25%. Der kan opnås enkelt- og kronikertilskud til PTH-behandling, såfremt patienten opfylder de almindelige tilskudskriterier (dvs. mindst et spinalt sammenfald med højdereduktion > 25% og T-score < -3 eller mindst to sammenfald med højdereduktion > 25%).

Konklusion

AS er især hos mænd associeret med reduceret knoglemasse og øget risiko for spinale kompressionsfrakturer. Patienter med AS bør derfor have bestemt deres knoglemasse ved DXA. Ved fremskreden sygdom med forekomst af syndesmofytter er der risiko for at overestimere BMD i columna, hvilket kan vanskeliggøre diagnosticering af osteoporose. Man bør overveje røntgenundersøgelse af columna med henblik på forekomst af asymptomatisk eller symptomatisk kompressionsfraktur. Ved forværring eller ændring af rygsmerter efter selv små traumer må man have risikoen for ustabil columnarfraktur in mente.

Foreløbige studier tyder på, at behandling med TNF-alfa hæmmere øger knogledensiteten hos patienter med AS. Effekten af antiresorptiv behandling på knogledensiteten og frakturrisikoen hos disse patienter er ikke undersøgt, men den antages at være gunstig. Patienter med T-score < -2,5 og/eller fraktur i hofte eller ryg kan få enkelttilskud fra Lægemedelstyrelsen til antiresorptive lægemidler.

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

Antaget: 28. juli 2008

Interessekonflikter: *Ole Rintek Madsen* er medlem af *advisory board* for Eli Lilly, har været på rejse med Nycomed, Novartis og Wyeth og skal i 2009 på rejse med Schering-Plough.

Litteratur

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
2. Gold RH, Bassett LW, Seeger LL. The other arthritides. Roentgenologic features of osteoarthritis, erosive osteoarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, multicentric reticulohistiocytosis, and progressive systemic sclerosis. *Radiol Clin North Am* 1988;26:1195-212.
3. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2000;2:451-6.
4. Devogelaer JP, Maldague B, Malgouyres J et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum* 1992;35:1062-7.
5. Sarikaya S, Basaran A, Tekin Y et al. Is osteoporosis generalized or localized to central skeleton in ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol* 2007;13:20-4.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

6. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:2236-41.
7. Jun JB, Joo KB, Her MY et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2006;33:1637-41.
8. Donnelly S, Doyle DV, Denton A et al. Bone mineral density and vertebral compression fractures in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:117.
9. Reid DM, Nicoll JJ, Kennedy NS et al. Bone mass in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1986;13:932-5.
10. Lee YSL, Schlotzhauer T, Ott SM et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1997;103:233-41.
11. Will R, Palmer R, Bhalla AK et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989;2:1483-5.
12. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:929-35.
13. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:2205-9.
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;32:1290-8.
15. Lange U, Kluge A, Strunk J et al. Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005;26:115-20.
16. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A et al. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporosis Int* 2001;12:605-9.
17. Gratacós J, Collado A, Pons F et al. Significant bone loss in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow-up study. *Arthritis Rheum* 2002;46:3390-1.
18. Lange U, Teichmann J, Strunk J et al. Association of 1.25 Vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int* 2005;16:1999-2004.
19. Speden DJ, Calin AI, Ring FJ et al. Bone mineral density, caecaneal ultrasound and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:516-21.
20. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J Rheumatol* 1999;26:2201-4.
21. Yilmaz N, Ozaslan J. Biochemical bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2000;19:92-8.
22. Toussiroot E, Richard-Blum S, Dumoulin G et al. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 1999;38:21-7.
23. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Testosterone and testosterone free index in mild ankylosing spondylitis: relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J Rheumatol* 1999;26:2414-7.
24. Cawley JA, Hochberg MC, Lui LY et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007;298:2761-7.
25. Vosse D, Feldtkeller E, Eriendsson J et al. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:1981-5.
26. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P et al. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2006;26:234-9.
27. Cooper C, Carbone L, Michet CJ et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877-82.
28. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M et al. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990;300:563-5.
29. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ et al. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatol* 2000;39:85-9.
30. Koivikko MP, Koskinen SK. MRI of cervical spine injuries complicating ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 2008;37:813-9.
31. Jurik AG, de Cavalho A, Hansen IK. Billeddiagnostik ved reumatologiske sygdomme. I: Pødenphant J, Jacobsen S, Manniche C et al, red. *Reumatologi*. København: FADL's Forlag A/S, 2006:501-37.
32. Finkelstein JA, Chapman JR, Mirza S. Occult vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Spinal Cord* 1999;37:444-7.
33. Eingsdal T, Schmeiz A, Arand M et al. Injuries of the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis: experience at two trauma centers. *J Neurosurg Spine* 2006;5:33-45.
34. Sciubba DM, Nelson C, Hsieh P et al. Perioperative challenges in the surgical management of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 2008;24:E10.
35. Toussiroot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:340-5.
36. Akerkar SM, Bichile LS. Pamidronate - a promising new candidate for the management of spondyloarthropathy. *Indian J Med Sci* 2005;59:165-70.
37. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E initiative in rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:355-61.
38. Briot K, Gossec L, Kolta S et al. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2008;35:855-61.
39. Allali F, Breban M, Porcher R et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor á. *Ann Rheum Dis* 2003;62:347-9.
40. Briot K, Garnero P, Le Henanff A et al. Body weight, body composition, and bone turnover in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumour necrosis factor á treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1137-40.