

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung des körperlichen Funktionsstatus unter
Biologika- und Basistherapie bei rheumatoider Arthritis und
ankylosierender Spondylitis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Callhoff

aus Zeven

Datum der Promotion: 30.05.2015

Abstrakt:

Zielstellung: Der Erhalt der Funktionsfähigkeit spielt für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eine große Rolle. Ziel der ersten beiden Arbeiten war es deshalb, eine vergleichende Bewertung der Wirkung neuerer gentechnisch hergestellter Medikamente, sog. Biologika, auf die Funktionsfähigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) oder ankylosierender Spondylitis (AS)/axialer Spondyloarthritis (axSpA) vorzunehmen. Mit der dritten Arbeit wurde die Wirksamkeit einer Therapie mit oralem Prednisolon bei AS untersucht.

Methoden: Zur Untersuchung der Wirkung von Biologika bzw. TNF α -Blockern bei RA bzw. axSpA wurden zwei Metaanalysen durchgeführt. Diese fassen jeweils die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Wochen zusammen, deren Patienten mit einem Biologikum bzw. einem TNF α -Blocker in einer zugelassenen Dosierung behandelt wurden. Zur Untersuchung der Wirksamkeit von oralem Prednisolon bei AS-Patienten wurde ein RCT mit einer Studiendauer von zwei Wochen durchgeführt, bei dem ein Teil der Patienten mit 50mg Prednisolon täglich, ein Teil mit 20mg und ein Teil mit Plazebo behandelt wurde.

Ergebnisse: Für Patienten mit RA konnte gezeigt werden, dass mehr als 50% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Funktion durch Biologika erfahren. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit einzelner Biologika. Bei Patienten, die bisher noch kein synthetisches disease-modifying anti-rheumatic drug (sDMARD) erhalten hatten, war die Überlegenheit der Biologika gegenüber einer Behandlung mit sDMARDs kleiner als bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf sDMARDs (meist Methotrexat (MTX)). Patienten mit nicht radiographischer axSpA (nr-axSpA) und AS profitieren gleichermaßen von der Behandlung mit TNF α -Blockern, die mittlere Verbesserung im Bath AS Functional Index (BASFI) lag bei 1,3 bzw. 1,4. Erstmals konnte auch in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass Patienten mit AS von einer Therapie mit 50mg Prednisolon profitieren: In dieser Studie war allerdings die Fallzahl mit insgesamt 36 Patienten sehr klein.

Schlussfolgerung: In Hinblick auf die Verbesserung der Funktionskapazität stellen TNF α -Blocker bei RA und SpA, sowie bei RA auch andere Biologika, wirksame Therapieoptionen dar, die bei vielen Patienten klinisch relevante Verbesserungen der Funktion bewirken. Es gibt außerdem Hinweise auf einen Nutzen einer initialen Therapie der AS mit hochdosiertem oralen Prednisolon.

Abstract:

Objective: For patients with inflammatory rheumatic diseases, preservation of functional capacity is an important issue. This work investigates the effect on physical function of biologics in rheumatoid arthritis (RA) patients, the effect of TNF α inhibitors on patients with axial spondyloarthritis (axSpA) and that of oral prednisolone in ankylosing spondylitis (AS).

Methods: Two meta-analyses were conducted to assess the efficacy of biologics resp. TNF α inhibitors in RA and axSpA. These combine the results of randomised controlled trials (RCTs) with a duration of at least 12 weeks, with biologic treatment in an approved dosage. To investigate the efficacy of oral prednisolone in AS an RCT with two weeks study duration was conducted, in which one part of the patients was treated with 50mg oral prednisolone daily, one with 20mg and one with placebo.

Results: For patients with RA it could be shown that more than 50% of the patients have a clinically relevant improvement of their function with biologics. There were no significant differences in the efficacy of single biologics. In patients who had not been treated with a synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (sDMARD) before, the efficacy of biologics in comparison to sDMARDs was smaller than in those patients who had shown inadequate response to sDMARDs before. Patients with non radiographic axSpA (nr-axSpA) and AS equally profit from treatment with TNF inhibitors, the mean change of the Bath AS Functional Index (BASFI) was 1.3 in nr-axSpA and 1.4 in AS patients. For the first time it could be shown in a randomised trial, that AS patients profit from a therapy with 50mg oral prednisolone, but this trial included only 36 patients in total.

Conclusion: Considering the improvement of functional capacity, in SpA and RA TNF inhibitors, and in RA also other biologics, are an efficacious treatment option. These medications lead to a clinically relevant improvement of function in many patients. There is evidence for a benefit of an initial therapy with highly dosed oral prednisolone in AS.

Inhalt

Abstrakt:.....	1
Abkürzungen.....	4
1. Einleitung.....	5
2. Zielstellung.....	6
3. Methodik.....	7
3.1 Metaanalyse zum Einfluss von Biologika auf die Funktion bei RA-Patienten.....	7
3.2 Metaanalyse zum Einfluss von TNF α -Blockern auf die Krankheitsaktivität und Funktion bei Patienten mit nr-axSpA und AS.....	8
3.3 RCT zur Wirksamkeit von hochdosiertem Prednisolon bei AS.....	8
4. Ergebnisse.....	10
4.1 Metaanalyse zum Einfluss von Biologika auf die Funktion bei RA-Patienten.....	10
4.2 Metaanalyse zum Einfluss von TNF α -Blockern auf die Krankheitsaktivität und Funktion bei Patienten mit nr-axSpA und AS.....	11
4.3 RCT zur Wirksamkeit von hochdosiertem Prednisolon bei AS.....	12
5. Diskussion.....	13
Literatur.....	15
Eidesstattliche Versicherung.....	17
Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen.....	18
Publikation 1: Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis.....	20
Publikation 2: Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis.....	29
Publikation 3: Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial.....	37
Publikationsliste.....	42
Danksagung.....	43

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CRP	C-reaktives Protein
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
HAQ	Health Assessment Questionnaire
MTX	Methotrexat
nr-axSpA	nicht radiographische axiale Spondyloarthritis
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
RA	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomised Controlled Trial
sDMARD	synthetisches DMARD
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SpA	Spondyloarthritis
TNF α	Tumornekrosefaktor- α

1. Einleitung

Rheumatoide Arthritis (RA) und axiale Spondyloarthritis (axSpA) sind die häufigsten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, zu deren medikamentöser Behandlung es zahlreiche Optionen gibt. Während bei der RA als initiale Therapie die Behandlung mit synthetischen disease-modifying anti-rheumatic drugs (sDMARDs) empfohlen wird (1), haben sich diese zur Behandlung der axSpA nicht als wirksam erwiesen (2). Hier nehmen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eine wichtige Rolle ein (2). Zur Wirksamkeit oraler Glukokortikoide bei ankylosierender Spondylitis (AS) lagen bisher keine Ergebnisse von randomisierten klinischen Prüfungen vor (3). Neben der Kontrolle der Krankheitsaktivität spielt die Erhaltung der Funktion sowohl für Patienten mit axSpA als auch mit RA eine entscheidende Rolle. Maße für Funktion wie der Health Assessment Questionnaire (HAQ) korrelieren nicht nur mit dem Risiko für dauerhafte Behinderung (4), sondern auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (5;6). Eine Studie von Westhoff et al. (7) zeigt zudem, dass über 50% der Patienten mit einem HAQ höher als 1,5 pflegebedürftig sind. Nicht bei allen Patienten mit RA oder axSpa lässt sich mit der initialen Therapie das Ziel der Remission und möglichst auch die Verbesserung der Funktion erreichen. Seit Ende der 90er Jahre stehen mit den Biologika weitere effektive Behandlungsoptionen zur Verfügung. Während bei Patienten mit AS vor allem solche Biologika wirken, die das Zytokin TNF α blockieren, sind bei der RA auch Biologika mit anderen Wirkprinzipien wirksam.

2. Zielstellung

Es wurde untersucht, wie sich unterschiedliche Therapien auf den Funktionsstatus von Patienten mit RA und axSpA auswirken. Konkret ging es um die folgenden Fragestellungen:

- Wie stark ist die Verbesserung der Funktionskapazität von Patienten mit RA unter Behandlung mit verschiedenen Biologika im Vergleich zur Behandlung mit sDMARDs (insbes. Methotrexat(MTX))?
- Gibt es hier einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen RA Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere Basistherapien angesprochen haben und nicht vorbehandelten Patienten?
- Unterscheiden sich die verschiedenen Biologika in ihrer Wirkung auf den Funktionsstatus bei RA?
- Wie verändert sich die Funktionskapazität für Patienten mit AS unter anti-TNF-Therapie im Vergleich zu Plazebo?
- Welche Unterschiede gibt es in der Wirksamkeit bei AS und bei Patienten mit nicht röntgenologischer axSpA (nr-axSpA)?
- Wie wirksam ist (hochdosiertes) orales Prednisolon zur Behandlung von AS?

3. Methodik

3.1 Metaanalyse zum Einfluss von Biologika auf die Funktion bei RA-Patienten

Die verschiedenen Fragestellungen wurden mit unterschiedlichen Methoden bearbeitet. Zur Beantwortung der Fragen, ob Biologika eine klinisch relevante Verbesserung der Funktion bei Patienten mit RA bewirken, wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Die Einschlusskriterien waren dabei wie folgt: Studien mussten Placebo-kontrolliert sein, Patienten in den Biologika-Behandlungsarmen mussten ein Biologikum (Abatacept, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab oder Rituximab) in einer zugelassenen Dosierung und Darreichungsform erhalten haben, Patienten mussten die RA Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1987 (8) erfüllen, die doppelt verblindete Phase der Studie musste mindestens 12 Wochen dauern, der Funktionsstatus gemessen am HAQ musste zu Studienbeginn und Ende der doppelblinden Periode berichtet sein und die Publikation musste auf Englisch verfügbar sein. Anhand dieser Kriterien wurde eine systematische Literatursuche in den Datenbanken Medline und Web of Knowledge unabhängig von zwei Forschern durchgeführt. Primäre Zielgröße der Untersuchung war die standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) des HAQ. Diese ist wie folgt definiert:

$$SMD := \frac{(HAQ_{B,BI} - HAQ_{B,Studienende}) - (HAQ_{K,BI} - HAQ_{K,Studienende})}{SD_{gem.}}$$

wobei $SD_{gem.}$ die gemeinsame Standardabweichung der Behandlungs (B) und Kontrollgruppen (K) zu Baseline (BI) und Studienende ist. Ein hoher positiver Wert bedeutet, dass sich für Patienten in (Biologika-) Behandlungsgruppen die Funktion von Baseline zu Studienende stärker verbessert als unter Kontrolltherapie.

Die statistische Analyse wurde mithilfe einer Meta-Regression mit gemischten Effekten vorgenommen. Es wurden gemischte Effekte als Analysemethode gewählt, um die bestehende Heterogenität zwischen den analysierten RCTs zu berücksichtigen. Dabei wurde die Art des Biologikums, die Krankheitsdauer, der HAQ zu Baseline und ob die Patienten DMARD-naiv waren als Kovariablen miteinbezogen. Die Einschlusskriterien der Studien waren bis auf ein Kriterium sehr vergleichbar. Es gab RCTs, in die nur sDMARD- und Biologika-naive Patienten eingeschlossen wurden und solche, die

Patienten einschlossen, die zuvor schon sDMARDs oder TNF α -Blocker mit unzureichendem Ansprechen genommen hatten. Da diese Gruppen in Bezug auf Krankheitsdauer und Therapieansprechen sehr unterschiedlich waren, wurden sie in getrennten Analysen untersucht.

3.2 Metaanalyse zum Einfluss von TNF α -Blockern auf die Krankheitsaktivität und Funktion bei Patienten mit nr-axSpA und AS

Die Methodik für diese Metaanalyse gleicht im Wesentlichen der unter 3.1 beschriebenen. Die Einschlusskriterien waren wie folgt: Die RCTs mussten Plazebo-kontrolliert sein, wobei NSAR und Glukokortikoide als Begleitmedikation erlaubt waren. Ferner mussten die Patienten in den Behandlungsarmen mit einem der TNF α -Blocker Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab in einer (mindestens für RA) zugelassenen Dosierung behandelt werden. Patienten mussten die modifizierten New-York Kriterien für AS erfüllen oder die Kriterien für nr-axSpA. In Studien, in denen beide Patientengruppen berücksichtigt wurden, mussten die Ergebnisse getrennt berichtet sein oder mehr als 80% der Patienten zu einer Gruppe gehören. Die doppelblinde Studienphase musste mindestens 12 Wochen betragen und die Publikation auf Englisch verfügbar sein.

Primäre Zielgrößen waren die SMD (Definition siehe unter 3.1) des Bath AS Functional Index (BASFI) und Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) sowie das Odds Ratio (OR) eine ASAS40-Response zu erreichen. Auch hier wurde mit gemischten Modellen die Analyse vorgenommen, wobei zunächst getrennte Analysen für Patienten mit nr-axSpA und AS durchgeführt wurden. Es zeigte sich ein Trend, dass in den ab 2008 publizierten Studien die Patienten eine deutlich kürzere Krankheitsdauer hatten als in den ab 2002 publizierten. Um diesen Trend zu berücksichtigen wurde das Publikationsjahr bei der Analyse miteinbezogen.

3.3 RCT zur Wirksamkeit von hochdosiertem Prednisolon bei AS

Für die Untersuchung der Wirksamkeit von Glukokortikoiden auf die Funktion bei AS wurde eine doppelblinde, randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie mit einer Dauer von

zwei Wochen durchgeführt. Patienten mussten die modifizierten New York-Kriterien für AS von 1984 (9) erfüllen, ein ungenügendes Ansprechen auf NSAR zeigen, TNF α -Blocker naiv sein und eine aktive Erkrankung haben (BASDAI \geq 4). Die Randomisierung erfolgte in drei Behandlungsgruppen: 20mg orales Prednisolon, 50mg orales Prednisolon oder Plazebo. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Patienten, die eine 50%ige Verbesserung im BASDAI erreichen konnten. Sekundäre Zielgrößen waren BASDAI, BASFI, das globale Patientenurteil des Gesundheitszustandes, Schmerz, Bath AS Metrology Index (BASMI), AS Disease Activity Score (ASDAS) und C-reaktives Protein (CRP) sowie ASAS20- und ASAS40-Response und ASAS partielle Remission. Die Hypothesen wurden mit einer geschlossenen Testprozedur geprüft: Zunächst wurde die 50mg Prednisolon-Gruppe mit Plazebo verglichen. Falls sich hier ein signifikanter Unterschied ergab, wurde auch die 20mg Prednisolon-Gruppe mit Plazebo verglichen. Die Verbesserung der sekundären Zielgrößen BASDAI, ASDAS, BASFI, Schmerz, globales Patientenurteil, Morgensteifigkeit und CRP wurde gemeinsam für die Behandlungsgruppen verglichen. Hierzu wurde ein multipler Endpunktttest verwendet.

4. Ergebnisse

Es wurde für ca 50% der RA Patienten ein klinisch relevanter Nutzen von Biologika in Bezug auf die Funktion festgestellt. Ebenso gibt es eine mittlere Verbesserung im BASFI von 1,4 für AS Patienten bzw. 1,3 für nr-axSpA Patienten bei Patienten, die mit TNF α -Blockern behandelt werden, im Vergleich zu Plazebo. Für Biologika-naive AS Patienten bewirkt die Gabe von 50mg oralem Prednisolon über zwei Wochen klare Verbesserung der Funktion und Krankheitsaktivität, während dies für die 20mg-Dosisgruppe nicht nachgewiesen werden konnte. Weitere Ergebnisse für die verschiedenen Analysen zeigen die folgenden Abschnitte.

4.1 Metaanalyse zum Einfluss von Biologika auf die Funktion bei RA-Patienten

In die Analyse wurden Ergebnisse aus 35 Studien mit 43 Biologika-Behandlungsarmen eingeschlossen. Insgesamt wurden Daten von 8733 Patienten aus Behandlungs- und 4664 aus Kontrollgruppen ausgewertet. In der gemeinsamen Analyse von allen Studien ergibt sich eine mittlere Verbesserung des HAQ um 0,28. Bei angenommener Normalverteilung bedeutet das, dass mehr als 50% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des HAQ von mehr als 0,22 erfahren haben. Wie erwartet gab es Unterschiede in der Wirkung bei DMARD-naiven Patienten und sDMARD-Versagern. Die Verbesserung im HAQ war in der Gruppe der DMARD-naiven Patienten größer. Allerdings wurde in den entsprechenden Studien die Kontrollgruppe mit einem neuen aktiven sDMARD, typischerweise MTX behandelt. Deswegen ist in diesen Gruppen der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen kleiner als in den Studien mit sDMARD-Versagern. So beträgt in der Gruppe der DMARD-naiven Patienten die SMD des HAQ 0,32 (95%KI 0,23 bis 0,41), während sie in der Gruppe der sDMARD-Versager 0,48 (95%KI 0,41 bis 0,56) beträgt.

Zwischen den einzelnen Biologika konnten in dieser Analyse keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Für sDMARD-Versager wurde außerdem untersucht, ob es einen Vorteil einer Kombinationstherapie bestehend aus einem Biologikum kombiniert mit einem sDMARD gegenüber einer Biologika-Monotherapie gibt. Da nur für

Adalimumab, Certolizumab und Etanercept eine Monotherapie zugelassen ist, war diese Analyse auf diese drei Substanzen beschränkt. In dieser Analyse mit nur wenigen Studien konnte kein Nutzen einer Kombinationstherapie in Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf sDMARDs gezeigt werden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Publikation detailliert dargestellt: Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2013 Dec;52(12):2127-35.

4.2 Metaanalyse zum Einfluss von TNF α -Blockern auf die Krankheitsaktivität und Funktion bei Patienten mit nr-axSpA und AS

In diese Analyse wurden 20 Studien mit 24 Behandlungsrmen eingeschlossen. 15 davon untersuchten Patienten mit AS, 4 solche mit nr-axSpA und eine schloss beide Patientengruppen ein. Insgesamt wurden die Daten von 1930 Patienten in Behandlungs- und 1166 in Kontrollgruppen berücksichtigt. Die Baselinecharakteristika sind in der entsprechenden Publikation dargestellt.

Zunächst wurden die beiden Patientengruppen getrennt analysiert. Bei AS-Patienten ergab sich eine SMD von 0,67 für den BASFI (95%KI 0,58 bis 0,76). Dies entspricht einer mittleren Verbesserung im BASFI von 1,4 auf einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0-10. Bei Patienten mit nr-axSpA ergab sich eine SMD von 0,57 (95%KI 0,29 bis 0,85), was in etwa einer Verbesserung von 1,3 auf einer NRS von 0-10 entspricht. Vergleicht man die beiden Patientengruppen in einer gemeinsamen Analyse, so war im einfachen unadjustierten Vergleich die Wirksamkeit bei Patienten mit AS größer. Es sollte aber berücksichtigt werden, dass die Patienten aus den ersten Studien mit AS tendenziell länger erkrankt und schwerer funktionseingeschränkt waren als jene, die in Studien ab 2008 eingeschlossen wurden. Letztere sind damit auch eher mit den in nr-axSpA Trials eingeschlossenen Patienten vergleichbar. Um diese Unterschiede zu berücksichtigen, wurde ein gemischtes Modell mit dem Publikationsjahr als Kovariable angepasst. In dieser adjustierten Analyse wurde kein Unterschied in der Wirksamkeit von TNF α -Blockern auf die Funktion von Patienten mit AS bzw. nr-axSpA festgestellt. Zur ausführlichen Darstellung der Ergebnisse siehe:

Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2014 Apr 9. (online first)

4.3 RCT zur Wirksamkeit von hochdosiertem Prednisolon bei AS

Von 39 randomisierten Patienten nahmen 36 für mindestens eine Woche die Studienmedikation, 34 beendeten die zweiwöchige Studie. Es waren 13 Patienten in der Plazebo-, 11 in der 20mg- und 12 in der 50mg-Prednisolon-Gruppe. Der primäre Endpunkt, die BASDAI50-Response wurde von 33% der Patienten in der 50mg und von 27% in der 20mg-Gruppe erreicht, während nur 8% in der Plazebogruppe die BASDAI50-Response erreichten. Die Funktion gemessen am BASFI verbesserte sich in der Plazebogruppe um 0,74 (95%KI -0,39 bis 1,86), in der 20mg-Gruppe um 0,94 (95%KI -0,37 bis 2,24) und in der 50mg-Gruppe um 1,76 (95%KI 0,51 bis 3,01). Werden zur Erhöhung der Trennschärfe alle sekundären Zielgrößen mit einem multiplen Endpunktttest gemeinsam betrachtet, so ergibt sich ein signifikanter Effekt von 50mg Prednisolon im Vergleich zu Plazebo ($p=0,017$), während es keinen signifikanten Unterschied zwischen der 20mg-Gruppe und Plazebo gibt ($p=0,20$). Die Ergebnisse sind in der folgenden Publikation detailliert dargestellt: Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Ann Rheum Dis 2014 Jan;73(1):243-6.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde gezeigt, in welchem Maße unterschiedliche medikamentöse Behandlungen den Funktionsstatus von Patienten mit RA, nr-axSpA und AS verbessern. Die Metaanalyse zur Veränderung des HAQ unter Biologikatherapie im Vergleich zu sDMARD-Therapie bei RA-Patienten ist die umfangreichste zu diesem Thema. Es konnte gezeigt werden, dass Biologika in DMARD-naiven Patienten zu einer mittleren Überlegenheit von 0,32 (SMD) im HAQ im Vergleich zu sDMARDs führten, sowie zu einer mittleren Überlegenheit von 0,48 bei sDMARD-Versagern. Dieser signifikante Unterschied ist naheliegend, weil in den RCTs mit DMARD-naiven Patienten die Kontrollgruppe eine aktive Therapie erhielt, während in den RCTs mit sDMARD-Versagern die Kontrollgruppe ein sDMARD bekam, welches sich schon vorher als nicht wirksam erwiesen hatte. Insgesamt wurden durch diese Analyse Ergebnisse früherer Metaanalysen bestätigt. Das Ergebnis von Schmitz et al. (10), dass es Unterschiede in der Wirksamkeit der Biologika bezüglich der Funktion gibt, wurde durch diese Arbeit allerdings nicht unterstützt.

Es wurde erstmalig die Wirksamkeit von TNF α -Blockern bei Patienten mit nr-axSpA und AS verglichen. Dabei konnte mithilfe von 20 analysierten RCTs gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit AS der BASFI im Mittel um 1,4 (SMD: 0,67) im Vergleich zu Plazebo verbessert. Dieses Ergebnis entspricht dem der kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Machado et al. (11), die eine mittlere Verbesserung im BASFI um 1,39 im Vergleich zu Plazebo bei AS-Patienten berichten. Das Ergebnis ist auch vergleichbar mit dem der Metaanalyse von Escalas et al. (12), die eine SMD von 0,73 für den BASFI bei AS-Patienten berichten.

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedlich große Effekte von TNF α -Blockern auf Patienten mit nr-axSpA und AS entdeckt. Allerdings ist der simple Vergleich dieser Patientengruppen wahrscheinlich verzerrt. Die ersten RCTs mit AS-Patienten wurden an Patienten mit schon lange andauernder Erkrankung durchgeführt. In späteren Jahren publizierte Studien zeigten eine geringere Krankheitsdauer der eingeschlossenen Patienten. Daher wurde eine für das Publikationsjahr adjustierte Analyse durchgeführt, in der es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosegruppen mehr gab. Eine Einschränkung dieser Arbeit liegt in der Tatsache,

dass nur fünf Studien mit nr-axSpA Patienten berücksichtigt werden konnten. Im RCT zur Wirksamkeit von oralem Prednisolon bei AS wurde zwar der primäre Endpunkt, gemessen mit der BASDAI50-Response, nicht erreicht. Aber es ergab sich ein Unterschied für die sekundären Zielgrößen zwischen der 50mg-Prednisolon- und der Plazebogruppe. Dies ist ein Hinweis auf den möglichen Nutzen einer hochdosierten Prednisolontherapie für AS-Patienten zu Beginn der Behandlung. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils hochdosierter Glukokortikoide wäre es nicht angemessen, eine solche Dosis über einen längeren Zeitraum zu verabreichen. Ob Patienten über einen längeren Zeitraum als die untersuchten zwei Wochen von einer solchen initialen Therapie profitieren, sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Es konnte gezeigt werden, dass Biologika für mehr als die Hälfte der behandelten RA-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Funktion bewirken, und sich die verschiedenen Wirkstoffe hinsichtlich dieser Wirkung nicht signifikant unterscheiden. Für Patienten mit axSpA wurde dargestellt, dass auch solche, die noch keine radiologischen Veränderungen der Sakroiliakgelenke zeigen, von einer Therapie mit TNF α -Blockern profitieren. Letztlich wurde gezeigt, dass die Gabe von oralem Prednisolon in hoher Dosierung bei Patienten mit AS eine Verbesserung der Funktion bewirkt und somit eine mögliche neue Therapieoption aufgezeigt.

Literatur

- (1) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014 Mar;73(3):492-509.
- (2) Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011 Jun;70(6):896-904.
- (3) Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014 Jan;73(1):243-6.
- (4) Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991 Sep;18(9):1298-306.
- (5) Michaud K, Vera-Llonch M, Oster G. Mortality risk by functional status and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012 Jan;39(1):54-9.
- (6) Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Jun;48(6):1530-42.
- (7) Westhoff G, Listing J, Zink A. Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. *Arthritis Care Res* 2000 Feb;13(1):11-22.
- (8) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 Mar;31(3):315-24.
- (9) van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 Apr;27(4):361-8.
- (10) Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-

responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2012 Feb;71(2):225-30.

- (11) Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013 May 18;33(9):2199-213.
- (12) Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jul;49(7):1317-25.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Callhoff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung des körperlichen Funktionsstatus unter Biologika- und Basistherapie bei rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Johanna Callhoff hatte folgenden Anteil beim Erstellen der folgenden Publikationen:

Publikation:

Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2013 Dec;52(12):2127-35.

Beitrag im Einzelnen:

Festlegung eines Analyseplans, Definition der Einschlusskriterien und Erarbeitung der Vorgehensweise. Durchführung der Literaturrecherche, Vergleich der Ergebnisse der Literaturrecherche mit denen von A. Weiß. Übertragung der Daten aus den Originalpublikationen und Aufbereitung für die Analyse. Wahl der statistischen Methoden. Durchführung der Datenanalyse. Interpretation der Ergebnisse. Erstellung sämtlicher Abbildungen und Tabellen. Verfassen des Manuskripts. Einreichung des Manuskripts und Beantwortung der Reviewer-Fragen.

Publikation:

Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2014 Apr 9.

Beitrag im Einzelnen:

Festlegung eines Analyseplans, Definition der Einschlusskriterien und Erarbeitung der Vorgehensweise. Durchführung der Literaturrecherche, Vergleich der Ergebnisse der Literaturrecherche mit denen von A. Weiß. Beurteilung des „Risk of Bias“ für die ausgewählten Studien. Übertragung der Daten aus den Originalpublikationen und Aufbereitung für die Analyse. Wahl der statistischen Methoden. Durchführung der Datenanalyse. Interpretation der Ergebnisse. Erstellung sämtlicher Abbildungen und Tabellen. Verfassen des Manuskripts. Einreichung des Manuskripts und Beantwortung der Reviewer-Fragen.

Publikation:

Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. Ann Rheum Dis 2014 Jan;73(1):243-6.

Beitrag im Einzelnen:

Durchführung des Datenmanagements mit Erstellung von Rückfragen und Korrektur von Fehlern. Durchführung der statistischen Analyse. Erstellung aller Ergebnistabellen und Abbildungen. Kritische Durchsicht des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Publikation 1:

Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis.

Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Dec;52(12):2127-35.

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket266>

Publikation 2:

Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis.

Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2014 Apr 9.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205322>

Publikation 3:

Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial.

Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014 Jan;73(1):243-6.

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203055>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Poddubnyy D, Hermann KG, **Callhoff J**, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014 May;73(5):817-23.

Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014 Apr 9.

Krohn M, Braum LS, Sieper J, Song IH, Weiss A, **Callhoff J**, et al. Erosions and fatty lesions of sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: evaluation of different MRI techniques and two scoring methods. *J Rheumatol* 2014 Mar;41(3):473-80.

Haibel H, Fendler C, Listing J, **Callhoff J**, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014 Jan;73(1):243-6.

Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Dec;52(12):2127-35.

Baraliakos X, Heldmann F, **Callhoff J**, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis* 2013 Jul 14.

Danksagung

Für die hervorragende Betreuung bedanke ich mich ganz besonders bei Dr. Joachim Listing.

Auch Prof. Dr. Angela Zink danke ich für die großartige Unterstützung.

Ich danke allen Kollegen, mit denen ich an den Publikationen gearbeitet habe für die gute Zusammenarbeit, insbesondere Anja Weiß für das Durchführen der sehr aufwändigen unabhängigen Literaturrecherchen.