

Aus Medizinischen Klinik I, Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie,
Bereich Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin,
(Campus Benjamin Franklin)

DISSERTATION

**„Therapie der ankylosierenden
Spondylitis mit Leflunomid, Anakinra und Adalimumab – drei
offene Pilotstudien“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Hiltrun Haibel

aus Leipzig

Gutachter: 1. Prof. Dr. J. Sieper
 2. Prof. Dr. F. Hiepe
 3. Prof. Dr. H. Nüßlein

Datum der Promotion: 23.03.2007

Erklärung

„Ich, Hildrun Haibel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Therapie der ankylosierenden Spondylitis mit Leflunomid, Anakinra und Adalimumab – drei offene Pilotstudien“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

<u>Deckblatt</u>	1
<u>Erklärung</u>	3
<u>Inhaltsverzeichnis</u>	4
<u>Vorbemerkungen</u>	5
<u>1. Einleitung</u>	6
1.1. Definition/ Nomenklatur der Spondyloarthritiden	7
1.2. Epidemiologie	8
1.3. Zur Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis	9
1.4. Therapie der ankylosierenden Spondylitis	11
1.5. Zielsetzung	23
<u>2. Patienten und Methoden</u>	24
2.1. Allgemeines Studiendesign	24
2.2. Eingesetzte Messinstrumente zur Evaluation der ankylosierenden Spondylitis	25
2.2. Leflunomidstudie	36
2.3. Anakinrastudie	40
2.4. Adalimumabstudie	43
<u>3. Ergebnisse</u>	47
3.1. Leflunomid	47
3.2. Anakinra	52
3.3. Adalimumab	58
3.4. Vergleich der drei Studien	65
<u>4. Diskussion</u>	67
4.1. Leflunomid	68
4.2. Anakinra	70
4.3. Adalimumab	71
<u>Zusammenfassung</u>	74
<u>Abstract englisch</u>	77
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	79
<u>Lebenslauf</u>	81
<u>Literaturliste</u>	82

Vorbemerkung

Teilergebnisse aus der folgenden Promotionsarbeit wurden bereits auf mehreren medizinischen Fachkongressen (ACR - American College of Rheumatology 2004, EULAR - European League against Rheumatism 2002, 2003 und 2004, 2005, DGRH -Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2002, 2003 und 2004 sowie auf dem „5th International Congress on Spondyloarthropathies“ in Gent 2004) als Posterbeiträge vorgestellt.

Weiterhin wurden Teilergebnisse zu den in der Promotionsarbeit behandelten Studien in folgenden Fachpublikationen veröffentlicht:

Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005 Jan;64(1):124-6.

Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open-Label Trial of Anakinra in Active Ankylosing Spondylitis over 24 Weeks. Ann Rheum Dis, 2005 Feb;64(2):296-8

Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. Arthritis Rheum 2006;54:678-81.

1. Einleitung

Die ankylosierende Spondylitis (AS) ist eine häufige entzündliche rheumatische Erkrankung (Prävalenz bis zu 1% der westeuropäischen Bevölkerung) (1) mit vorwiegender Entzündung und möglicher folgender Versteifung der Wirbelsäule und betrifft vorwiegend junge Erwachsene im arbeitsfähigen Alter (2) mit hohen sozioökonomischen Folgen für die Patienten selbst und die Gesellschaft (3, 4). Die therapeutischen Optionen bei der AS sind sehr limitiert und gründeten sich in der Vergangenheit auf Krankengymnastik und Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika (5). Im Gegensatz zu anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen (zum Beispiel bei der rheumatoiden Arthritis, RA) wirken bei der AS krankheitsmodifizierende Antirheumatika und Glucocortikoide nur begrenzt (6, 7). Dies steht zum Teil im Gegensatz zur täglichen klinischen Praxis: aus verschiedenen Untersuchungen geht hervor, dass bis zu 40% der Patienten mit AS mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten behandelt werden (8-10). Allerdings mangelte es an klinischen Studien, die die Wirksamkeit dieser Medikamente bei AS untersuchen. Eine Verzögerung der Diagnose der AS hatte bislang nur geringe Konsequenzen, da hocheffektive Therapien bislang nicht zur Verfügung standen. In den letzten Jahren wurde mit der Entdeckung, dass Tumornekrosefaktor (TNF)-Alpha-Hemmer eine sehr gute Wirksamkeit bei der AS haben, die Grundlage für eine effektive entzündungshemmende Therapie geschaffen (11, 12).

Nicht zuletzt wegen der Schwierigkeit, die Diagnose zu stellen, und wegen des Fehlens von Messinstrumenten zur Erfassung der Krankheitsaktivität aktuell und in klinischen Studien ist die Forschung nach neuen Therapien bei der AS vernachlässigt worden.

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirksamkeit und Sicherheit dreier Medikamente, dem krankheitsmodifizierenden Medikament Leflunomid, dem Interleukin-1 (IL-1)-Antagonisten Anakinra und dem TNF-alpha-Blocker Adalimumab innerhalb dreier offener Studien untersucht.

Einleitend werden die Definitionen/ Nomenklatur, Diagnosekriterien, Epidemiologie, Pathogenese und bisherige Therapien der AS dargestellt und die in dieser Arbeit eingesetzten Medikamente vorgestellt.

1.1. Definition/ Nomenklatur der Spondyloarthritiden

Zu der Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) werden als Prototyp die ankylosierende Spondylitis (AS), im deutschen Sprachraum auch als Morbus Bechterew bezeichnet, die Psoriasisarthritis (PsA), die reaktive Arthritis (reA), die Arthropathie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie die undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA) subsummiert (13).

Als Leitsymptome der SpA gelten der entzündliche Rückenschmerz und/ oder eine asymmetrische Arthritis peripherer Gelenke hauptsächlich der unteren Extremitäten. Weitere gemeinsame Merkmale sind Assoziation mit HLA-B27, Sehnenansatzentzündungen (Enthesitis) und extraskelettale Manifestationen wie Uveitis anterior (Iritis).

Ein entzündlicher Rückenschmerz liegt vor, wenn vier der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind: (i) Morgensteifigkeit, (ii) Besserung durch Bewegung, (iii) langsamer Beginn (im Gegenteil zu dem plötzlichen Beginn z.B. einer akuten Bandscheibenproblematik), (iv) Beginn der Symptome vor dem 40. Lebensjahr (im Gegensatz zu degenerativen Ursachen) und (v) Dauer der Beschwerden länger als drei Monate (Abbildung 1) (14).

Abbildung 1

Definition Entzündlicher Rückenschmerz (14).

- Langsamer Beginn
- Beginn vor dem 40 Lebensjahr
- Dauer > 3 Monate
- Morgensteifigkeit
- Keine Besserung in Ruhe, aber durch Bewegung

Für die klinische Diagnose „entzündlicher Rückenschmerz“ müssen 4 von 5 Kriterien erfüllt sein.

Die Diagnose der AS wird in der Regel nach den modifizierten New York-Kriterien gestellt (Abbildung 2) (15).

Abbildung 2

Modifizierte New York-Kriterien von 1984 für die Diagnose der ankylosierenden Spondylitis (AS) (15).

Klinische Kriterien:

1. tiefsitzender Rückenschmerz länger als 3 Monate mit Besserung bei Bewegung, jedoch nicht durch Ruhe
2. Bewegungseinschränkung der LWS in 2 Ebenen (sagittal und lateral)
3. Einschränkung der Thoraxexkursion (gemessen im 4. ICR) in Relation zu Normalwerten (< 3 cm als Richtwert)

Radiologisches Kriterium:

Vorliegen von einer Sakroiliitis zumindest Grad 2 bilateral oder Grad 3 – 4 unilateral

Für die Diagnose der AS muss mindestens ein klinisches Kriterium und das radiologische Kriterium erfüllt sein.

1.2. Epidemiologie

Bei zirka 90% der Fälle von AS finden sich keine Assoziationen mit anderen SpA, so dass diese als primäre AS bezeichnet werden. In den übrigen 10% der Fälle kann eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (16), eine Psoriasis (17) oder eine vorausgehende reaktive Arthritis nachgewiesen werden (18).

Es ist bekannt, dass zirka 50-60% der uSpA (13, 19), 20-40% der HLA-B27 positiven reaktiven Arthritiden (18) und bis zu 50% der Morbus Crohn - assoziierten SpA (16) in eine AS übergehen.

Die AS ist in Deutschland, wahrscheinlich auch in übrigen Teilen der westlichen Welt, die häufigste Erkrankung innerhalb der Gruppe der SpA – gefolgt von der uSpA (1, 20).

Die Häufigkeit der AS korreliert stark mit der Häufigkeit von HLA-B27 in der Allgemeinbevölkerung. Während die Häufigkeit von HLA-B27 in den zirkumpolaren arktischen und subarktischen Regionen von Eurasien und Nordamerika mit 20-25% angegeben wird, ist HLA-B27 in der genetisch nicht gemischten Bevölkerung von

Südamerika, Australien, Äquatorial- und Südafrika praktisch nicht vorhanden (21). So gibt es eine regional unterschiedliche Häufigkeit von SpA. In Norwegen findet man bei einer Prävalenz von HLA-B27 von ca. 14% eine AS in ca. 1,1 – 1,4% der Gesamtbevölkerung, unter den HLA-B27-Positiven beträgt die Prävalenz 6,7% (22). In einer Studie in Deutschland aus dem Jahr 1998 mit Blutspendern fand sich bei einer HLA-B27-Häufigkeit von 9% eine Gesamthäufigkeit von SpA um 1,9%, wobei die AS mit 0,86% und die uSpA mit 0,67% die häufigsten Erkrankungen waren (1). Interessant hierbei ist, dass die Häufigkeit der AS von 6,4% unter den HLA-B27 positiven Individuen in dieser deutschen Blutspenderstudie mit den in der norwegischen Studie angegebenen Zahlen fast gleich ist. Einer französischen Studie zufolge war eine Gesamtprävalenz der Spondyloarthritiden von 0,47% gefunden worden, ähnlich hoch wie die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (RA) in der gleichen Studie (23).

Das Hauptmanifestationsalter der SpA liegt in den westlichen Ländern zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Der Beginn der Erkrankung liegt in 90% der Fälle zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr, nur bei 4% beginnt sie vor dem 15. und bei 6% nach dem 40. Lebensjahr (2).

Obwohl weitläufig anders vermutet, sind Frauen kaum seltener betroffen als Männer – sie werden vermutlich nur seltener oder später diagnostiziert, da radiologisch nachweisbare Veränderungen in den Iliosakralgelenke (ISG) und/ oder der Wirbelsäule später als bei Männern auftreten. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen Frauen : Männer 1 : 1,8 bis 1 : 2.6 (24).

1.3. Zur Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis

Die SpA und die AS als Prototyp der Erkrankungsgruppe weisen eine Reihe klinischer und pathogenetischer Gemeinsamkeiten auf. Dazu gehören als Manifestationsort neben dem synovialen Strukturen die Sehnenansätze und der umgebene Knochen.

Das prädominierende Gen ist das HLA-B27, doch sind weitere Gene notwendig, damit sich eine SpA entwickeln und chronifizieren kann. Aus Familienstudien ist bekannt, dass ca. 20 % der Verwandten 1. Grades ebenfalls eine SpA entwickeln, das Erkrankungsrisiko also eindeutig erhöht ist, HLA-B27 aber nicht einziger Faktor sein kann (25, 26). Die genauen Mechanismen, die der Assoziation zwischen SpA und HLA-B27 zugrunde liegen, sind aber

über 30 Jahre nach der Entdeckung der HLA-B27-Assoziation im Jahr 1973 (27) noch immer nicht geklärt. Die wichtigsten Arbeitshypothesen betreffen die Rolle des HLA-B27 als Antigen-präsentierendes Molekül mit Induktion einer CD8+ T-Zell-vermittelten Autoimmunität und seine Eigenschaft, andere nicht-klassische Immunreaktionen auszulösen (28). Es werden verschiedene Arbeitshypothesen diskutiert.

- Eine Hypothese ist die des arthritogenen Peptids, bei dem ein molekulares Mimikry zwischen Selbst- und bakteriellen Peptiden diskutiert wird, die von HLA-B27 gegenüber CD8-positiven zytotoxischen T-Lymphozyten präsentiert werden. Hierbei werden Peptide durch HLA-B27 restringierte zytotoxische T-Zellen erkannt und die Erkrankung wäre eine Folgekrankheit einer durch T-Lymphozyten vermittelten Reaktion gegen arthritogene Peptide. Diese müssten in den befallenen Geweben (Wirbelsäule, Uvea) vorkommen oder überexprimiert sein und gleichzeitig spezifisch durch das HLA-B27-Molekül gebunden und an CD8 positive T-Zellen präsentiert werden (28, 29).

- Eine weitere Hypothese besagt, dass das HLA-B27 Molekül zur „Fehlfaltung“ seiner schweren Kette (HC) neigt mit intrazellulärer Akkumulation schwerer Ketten und Bildung ungewöhnlicher Homodimere (30).

- Darüber hinaus wird postuliert, dass HLA-B27 die Erreger-Wirts-Interaktion moduliert und das Überleben gramnegativer Arthritis-auslösender Bakterien begünstigen könnte (31, 32).

- Für die Gesamtpathogenese scheint die Interaktion zwischen Bakterien und dem Immunsystem eine entscheidende Rolle zu spielen. Bestimmte fakultativ intrazelluläre gram-negative Bakterien, wie Chlamydien, Yersinien, Shigellen oder Salmonellen, können eine reaktive Arthritis auslösen oder einen Schub einer AS auslösen. Die Bedeutung der vorangegangenen Infektion bei der Entstehung der AS konnte in einer finnischen Studie herausgestellt werden, bei der nachgewiesen wurde, dass sich 10 bis 20 Jahre nach einer reaktiven Arthritis bei HLA-B27 positiven Patienten eine AS entwickelt (18).

- Als Erklärung für den Zusammenhang von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und der AS wird vermutet, dass die Integrität der entzündeten Darmmukosa gestört ist und somit eine Antigenämie von Fremdantigenen begünstigt wird. So wird postuliert, dass T-Zellen in der Darmmukosa nach antigenspezifischer Stimulation klonal expandieren, in den Peyerschen Plaques zu Memory-T-Zellen differenzieren, dabei spezifische

Adhäsionsmoleküle akquirieren und dann zwischen Darm und Mukosa zirkulieren. Der Nachweis identischer, aus einem Klon stammender T-Zellen aus Darm und entzündeten Gelenk ist bei Patienten mit SpA geführt worden (33). Persistierende chronische Morbus Crohn-artige Entzündungen mit T-Zell-Infiltraten des terminalen Ileums wurden in wiederholten Ileokoloskopien bei Patienten mit frühen Formen von SpA gefunden und eng mit der Entwicklung einer typischen AS assoziiert (34). Bei den meisten dieser Patienten war die entzündliche Darmerkrankung nicht manifest (35).

Die aktuellen ätiopathogenetischen Vorstellungen gründen sich also auf die Interaktion zwischen genetischen Faktoren, zellulärem Immunsystem, Bakterien und Magen-Darm- bzw. Urogenitalsystem- Mucosa.

In Computertomographie (CT) -gesteuerten Biopsien aus Sakroiliakgelenken fanden sich hauptsächlich bei frühen Formen der Erkrankung (36, 37) mononukleäre Infiltrate, jedoch war die PCR auf in Frage kommende Bakterien negativ (36, 38, 39). In immunhistologischen Untersuchungen aus dem entzündeten Ileosakralgelenk konnten große Mengen von TNF-alpha (38) nachgewiesen werden, was eine besondere Rolle dieses Moleküls in der Pathogenese der Erkrankung annehmen lässt.

1.4. Therapie der ankylosierenden Spondylitis

Anders als bei der RA, bei der eine Vielzahl von krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) einzeln und in Kombination zur Verfügung stehen und bei der die systemische Gabe von niedrig dosierten Steroiden effektiv ist, basiert die Therapie der AS bislang hauptsächlich auf der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und der Verordnung von physikalischer Therapie (5). In schweren therapierefraktären Fällen ist inzwischen die Therapie mit TNF-alpha- Blockern etabliert (11, 12, 40, 41).

NSAR

NSAR sind in der Therapie der AS äußerst effektiv. Das rasche Ansprechen von Rückenschmerzen/ Rückensteifigkeit auf eine Behandlung mit NSAR wird sogar als ein diagnostisches Kriterium für den entzündlichen Rückenschmerz verwendet (42). Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass NASR signifikant besser als Plazebo auf

Schmerz, Funktionsfähigkeit, Morgensteifigkeit und Beweglichkeit wirken. Unter anderem konnte in einer 6-wöchigen randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten dreiarmligen Studie mit dem neuen Cox II-spezifischen nichtsteroidalen Antirheumatikum Celecoxib gegen Ketoprofen bzw. Plazebo bei aktiver AS eine Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität in der Plazebogruppe um -13 mm, in der Ketoprofen Gruppe um -21 und in der Celecoxib-Gruppe um -27 mm auf einer visuellen Analogskala (VAS) gezeigt werden. Der Unterschied zwischen Plazebo und Verum war signifikant (43). In einer 12-wöchigen Studie mit Celecoxib in zwei verschiedenen Dosierungen (200 mg oder 400 mg) im Vergleich zu Diclofenac 150 mg zeigte sich eine gleich gute Wirksamkeit bei etwas geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen für Celecoxib. Die allgemeine Schmerzintensität war in den Gruppen ähnlich reduziert von 66,5 auf 36,7 für Celecoxib 200 mg, von 67,3 auf 35,6 mit Celecoxib 400 mg und von 65,9 auf 32,9 mit Diclofenac 150 mg (44). Der Wirbelsäulenschmerz besserte sich signifikant in einer Studie mit dem Cox II-spezifischen nichtsteroidalen Antirheumatikum Etoricoxib (90 und 120 mg) im Vergleich zu Naproxen (1000 mg) während einer 52-Wochen-Studie um 21 bis 29 mm auf einer visuellen Analogskala (45). Neueren Untersuchungen zufolge könnte die kontinuierliche Gabe von NSAR sogar den radiologischen Progress der AS aufhalten (46).

Physikalische Therapie

Als zweites Standbein der Therapie wird traditionell die physikalische Therapie betrachtet. Einer holländischen Studie zufolge ist eine kombinierte Kur-Krankengymnastik-Therapie neben der üblichen medikamentösen Therapie über einen Zeitraum von 3 Wochen nachhaltig effektiv, gemessen an Schmerzintensität, Morgensteifigkeit und Beweglichkeit (47). In dieser Studie wurden AS-Patienten in zwei Kur-Gruppen und eine Kontrollgruppe, die zu Hause wöchentliche Krankengymnastik neben der üblichen medikamentösen Therapie betrieb, unterteilt. Nach 3-wöchiger Kur-Krankengymnastik-Behandlung waren die Beschwerden der beiden Kur-Gruppen signifikant geringer als die der Kontrollgruppe: Das allgemeine Wohlbefinden besserte sich in der ersten Gruppe von initial 5,1, gemessen auf einer VAS, bei der 10 maximal schlechtes und 0 maximal gutes Wohlbefinden darstellt, um 2,2 nach 16 Wochen. Diese Besserung hielt über einen Zeitraum von 40 Wochen (um 1,1) an. Ähnliches war für die zweite Kur-Krankengymnastik-Gruppe gefunden worden. Hier hatte eine Besserung von initial 4,6 um 1,4 Punkte nach 16 Wochen stattgefunden.

Ein Effekt fand sich in dieser Gruppe noch nach 28 Wochen. In der Kontrollgruppe war lediglich eine Besserung um maximal 0,4 Punkte nachweisbar. Zur Zeit gibt es jedoch keine Hinweise dafür, dass der Progress der Erkrankung durch physikalische Therapie aufgehalten werden kann.

Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente

Ein beträchtlicher Teil der Patienten mit ankylosierender Spondylitis hat trotz der Gabe von NSAR und der Anwendung von physikalischer Therapie noch eine deutliche Krankheitsaktivität, so dass ein Bedarf an weiteren entzündungshemmenden Medikamenten besteht. Im Parallelschluss zur rheumatoiden Arthritis werden auch bei der AS häufig krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente eingesetzt (8-10), obwohl es keine Studien zu Basistherapien bei SpA gibt, die eine eindeutige Effektivität insbesondere für die axiale Symptomatik belegen (6, 7). Basistherapeutika sind Pharmaka, für die eine Verlangsamung der Gelenkdestruktion vor allem bei RA nachgewiesen ist. Sie sind die Grundlage für die langfristige immumodulatorische Therapie verschiedener entzündlich-rheumatischer Erkrankungen mit dem Ziel der Voll- oder zumindest Teilremission der Erkrankung. Sie unterscheiden sich von NSAR und Glucocorticoiden durch eine mehr als nur symptomatische Wirkung. Der Wirkungseintritt erfolgt oft erst nach Wochen oder Monaten kontinuierlicher Behandlung.

• Sulfasalazin

Sulfasalazin ist das am besten untersuchte Basistherapeutikum in der Therapie der AS. In einer Metaanalyse, in der 12 randomisierte kontrollierte Studien bei aktiver AS beurteilt (48-58) wurden, wurde geschlussfolgert, dass keine Evidenz für den Einsatz bei axialer Symptomatik und zur Besserung der Funktion besteht (7). In zwei multizentrischen Studien mit Sulfasalazin bei Patienten mit einer relativ langen Krankheitsdauer von ca. 14 Jahren wurde nur bei den Patienten mit zusätzlich vorhandener peripherer Gelenkbeteiligung ein günstiger Effekt dieser Therapie erzielt. Eine Wirkung auf das Achsen skelett war nicht nachweisbar (59, 60). In einer Langzeitstudie über 3 Jahre mit Sulfasalazin bei AS fanden sich signifikant weniger Schübe einer peripheren Arthritis im Vergleich zu den mit Plazebo behandelten Patienten (61). Einer kleineren finnischen Studie zufolge konnte bei Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer auch ein positiver Effekt auf die axiale Symptomatik

festgestellt werden (58) (Tabelle 1). In den aktuellen ASessments in AS/European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR)-Empfehlungen wird Sulfasalazin zur Zeit nur zur Therapie der AS mit peripherer Gelenkbeteiligung empfohlen (62).

- Methotrexat

Zu Methotrexat, das in der Therapie der rheumatoiden Arthritis äußerst effektiv und der therapeutische Goldstandard ist, existieren einige kleinere, aber keine überzeugenden Studien. Es wurde für die AS in 3 doppelblinden Studien in einer Dosierung zwischen 7,5 und 10 mg/ Woche mit einer Therapiedauer zwischen 12 und 24 Wochen getestet. Es konnte kein besserer Effekt gegenüber Plazebo in 2 dieser Studien gezeigt werden (63, 64). In der verbleibenden Studie, an der eine hohe Anzahl von Patienten mit zusätzlicher peripherer Arthritis teilgenommen hatte, fand sich ein besseres Ergebnis im Vergleich zu Plazebo in einigen der Outcome-Parameter (65) (Tabelle 1). Ein ähnliches Ergebnis wurde erzielt in einer offenen Studie mit 34 Patienten, die mit intramuskulär verabreichtem Methotrexat 12,5 mg therapiert wurden (66). Weiterhin sind zwei weitere offene Studien mit einer relativ langen Behandlungsdauer über 36 Monate zu nennen, bei denen zwar eine Wirksamkeit auf die periphere Arthritis, aber nicht auf das Achsenskelett nachgewiesen wurde (67, 68). Die in den Studien angewendeten Dosierungen waren im Vergleich zum derzeitigen Dosisstandard bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis relativ niedrig. Es muss daher diskutiert werden, ob die mangelnde Effektivität auf Unterdosierung bei der AS zurückzuführen ist. In den ASAS/EULAR-Empfehlungen wird von der Verwendung von Methotrexat bei AS aus Mangel an positiver Evidenz derzeit abgeraten (62).

- Cyclosporin

Zu dem Basismedikament Cyclosporin bei AS existiert nur eine Fallbeschreibung zu einem Patienten mit 34 Jahren Krankheitsdauer und peripherer Gelenkbeteiligung, bei dem auch eine positive Wirkung auf das Achsenskelett berichtet wurde (69) (Tabelle 1).

- Azathioprin

Ähnlich verhält es sich mit Azathioprin, bei dem ebenfalls eine positive Wirkung für Achsenskelett und periphere Gelenke bei einem Patienten mit 11 Jahren Krankheitsdauer der AS berichtet wurde (70) (Tabelle 1).

- Goldtherapeutika

Zu Goldpräparaten existiert eine kontrollierte Studie mit Auranofin bei AS, die keine Effektivität zeigte (71).

- Thalidomid

Zu Thalidomid, als Basismedikament eingesetzt, existieren ein Fallbericht und zwei offene Studien mit 30 bzw. 13 Patienten. Aus diesen geht eine Wirksamkeit für die peripheren Gelenke hervor, in der Fallbeschreibung und einer der zwei offenen Studie wurde auch eine Wirkung auf das Achsenskelett mitgeteilt (Tabelle 1). Nebenwirkungen limitieren jedoch den Einsatz (72-74).

- Antimalariamittel

Hierzu gibt es eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit 21 Patienten über 14 Wochen mit oral verabreichtem Chinin (75), die weder eine Wirkung auf das Achsenskelett noch auf periphere Gelenke belegen konnte (Tabelle 1).

Glucocorticoide

Von den krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten sind die Steroide als kurzfristig antiphlogistisch und immunsuppressiv wirksame Therapeutika abzugrenzen. Aufgrund von Berichten einer Verlangsamung der radiologischen Progression bei RA (76, 77) werden sie jedoch von verschiedenen Autoren, zumindest in niedriger Dosierung, ebenfalls zu den krankheitsmodifizierenden Antirheumatika gerechnet. Zur Therapie der AS mit Steroiden existieren nur einzelne Fallberichte mit hohen Dosen von intravenös verabreichtem Methylprednisolon. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass Steroide in der für die RA üblichen Dosis von < 25mg Prednisolon nicht oder deutlich geringer effektiv sind. Lokale Gaben von Steroiden in entzündete Gelenke sind effektiv in der Behandlung der AS (78).

Pamidronat

Pamidronat gehört zu der Gruppe der Aminobisphosphonate, die Knochenresorption inhibieren. Die Wirkungsmechanismen sind bisher nicht vollständig geklärt, wesentlich ist eine Bindung an die mineralisierte Oberfläche des Knochens und damit Inhibierung der Osteoklastentätigkeit.

Neuere Arbeiten berichten, dass Bisphosphonate proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 1, TNF-alpha und Interleukin 6 sowie die Funktion antigenpräsentierender Makrophagen unterdrücken und dadurch antiinflammatorisch wirken (79). Im Tiermodell konnte bei Adjuvant-Arthritis durch Bisphosphonate eine Besserung der Arthritis und eine Verminderung pathologischer Mineralisationen erzielt werden (80). Für die RA gibt es Berichte, dass Pamidronat antientzündlich wirksam ist (81), jedoch ebenfalls Berichte, die dies nicht bestätigen (82, 83).

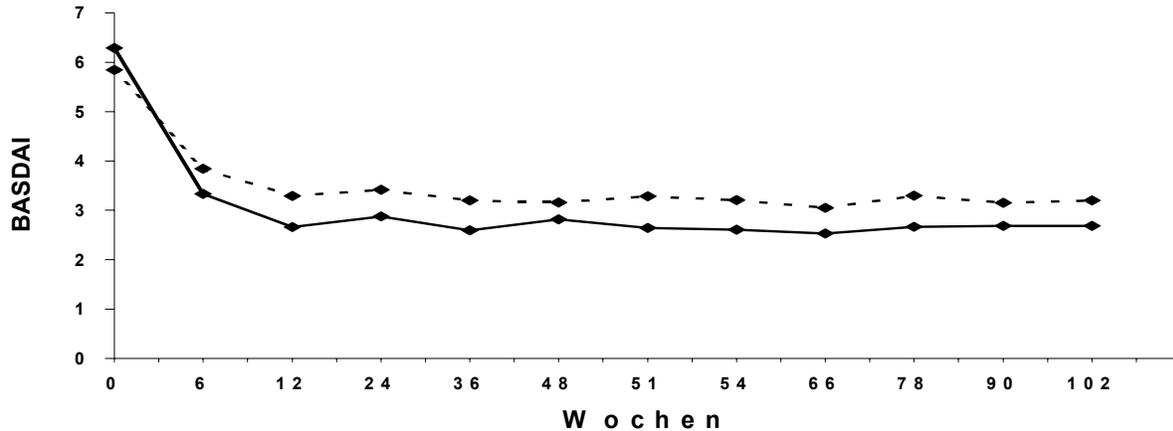
Von einer kanadischen Gruppe wurden zwei offene Studien mit Patienten mit ankylosierender Spondylitis durchgeführt. In der ersten Studie wurden die Patienten nach einem engeren Schema an den Tagen 1, 2, 14, 28 und 56 mit Pamidronat 60 mg therapiert. In der zweiten Studie wurde eine Gruppe 1 über 3 Monate mit Pamidronat 30 mg und weitere 3 Monate mit Pamidronat 60 mg behandelt, während die Gruppe 2 nur 60 mg Pamidronat über 3 Monate erhielt. (84, 85). In einer folgenden größeren doppelblinden Dosisvergleichsstudie, die Pamidronat 10 mg gegen Pamidronat 60 mg monatlich verabreicht über 6 Monate verglichen hat, verbesserte sich in der 60 mg Gruppe der BASDAI von initial > 6,4 um 34.5% nach 6 Monaten und in der 10 mg Gruppe um 15% ($p = 0.002$) (86). Hier sind jedoch noch weitere Studien zur Bestätigung erforderlich. In einer eigenen offenen Untersuchung mit Pamidronat 60 mg, ebenfalls nach einem vergleichbaren Schema am Tag 0, 2, 14, 56 und 90 intravenös appliziert, konnte bei 13 Patienten der gute Effekt dieser Therapie nicht belegt werden (87) (Tabelle 1).

TNF-alpha-Blocker

Auf diesem Hintergrund ist die in den letzten Jahren berichtete ausgeprägte Effektivität von TNF-alpha-Blockern, sowohl mit dem monoklonalen Antikörper gegen TNF-alpha Infliximab als auch dem löslichen Rezeptorantagonisten Etanercept, bei AS und anderen SpA von größtem Interesse (11, 40, 41, 88). In einer deutschen doppelblinden plazebokontrollierten multizentrischen Studie wurden 70 aktive AS Patienten entweder mit 5 mg/kg KG Infliximab oder mit Plazebo in Woche 0, 2, 6 zunächst über 3 Monate behandelt. Anschließend wurden alle Patienten alle 6 Wochen mit der gleichen Infliximabdosis weiter therapiert. Die Krankheitsaktivität wurde gemessen mittels des Aktivitätsindex Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (89). Nach drei Monaten hatte sich der BASDAI bei 53% der

Verumpatienten und bei nur 9% der Plazebogruppe um 50% gebessert (11). Nachdem die Plazebogruppe ebenfalls mit Infliximab behandelt worden war, hatten sich diese Patienten nach 3 Monaten Verumtherapie genauso verbessert wie die initial mit Verum behandelten: 44-55% der Patienten verbesserten sich im BASDAI ab Woche 24 über 3 Jahre anhaltend um 50% (90), so dass man sagen kann, dass die Krankheitsaktivität über 3 Jahre entscheidend inhibiert und der Entzündungsprozess zum Stillstand gebracht werden konnte (Abbildung 3). In der Verlängerung der Studie werden zur Zeit Langzeiterfahrungen mit der Behandlung mit Infliximab über insgesamt 5 Jahre gesammelt.

Abbildung 3: Verbesserung des BASDAI unter Therapie mit Infliximab 5 mg/kg Körpergewicht iv. in Woche 0, 2, 6 und anschließend alle 6 Wochen über 102 Wochen.



Durchgezogene Linie – Verumgruppe, gestrichelte Linie - Plazebogruppe

In der vorliegenden Arbeit in der Therapie der AS untersuchte Medikamente:

• Leflunomid

Leflunomid (Arava®) ist ein relativ neu entwickeltes krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament, das effektiv und gut toleriert bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eingesetzt wird. Sein aktiver Metabolit A77 1726 unterdrückt die de-novo-Pyrimidin- Synthese durch selektive Inhibition der Dihydroorotatdehydrogenase, welche hauptsächlich von T-Zellen benötigt wird, um Pyrimidine zu synthetisieren, so dass der Einsatz bei der AS sinnvoll erscheint. Es hat eine gute Wirksamkeit und Sicherheit in Studien mit RA bewiesen und signifikant die Anzahl schmerzhafter und geschwollener

Gelenke gegenüber Plazebo reduziert (91). Leflunomid hat sich ebenfalls als wirksam bei Psoriasis und Psoriasisarthritis herausgestellt. Nach 24 Wochen Therapie waren nach dem Psoriasisarthritis-spezifischen Index (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) 58.9% Leflunomid- behandelter Patienten, jedoch nur 29.7% der mit Plazebo behandelten Patienten Responder ($P < 0.0001$). Ebenfalls signifikant unterschieden sich die beiden Gruppen nach modifizierten American College of Rheumatology (ACR) 20% Improvement Kriterien. Die Psoriasisläsionen heilten ebenfalls besser unter Therapie mit Leflunomid (92). In der RA-Studie von Smolen et al. traten als typische Nebenwirkungen unter Therapie mit Leflunomid Durchfall (17%), Übelkeit (10%), Alopezie (8%) und Hautekzem (10%) sowie eine bei 3 Patienten transiente Erhöhung der Transaminasen auf (91). (Tabelle 1).

- Anakinra

Interleukin-1 (IL-1) ist wie auch TNF-alpha ein proinflammatorisches Zytokin, das zu chronischer Entzündung und Gelenkdestruktion führt, indem es Makrophagen aktiviert und Osteoklasten- und Fibroblastenproliferation verursacht. Bei Patienten mit SpA ist IL-1 hochreguliert (93). Die Unterdrückung von IL-1 ist eine entscheidende Strategie, Entzündung und Knochenresorption zu unterdrücken (94). Anakinra (Kineret ®) ist der erste rekombinante humane Interleukin-1 Rezeptorantagonist. In Studien bei Patienten mit RA hat es eine effektive Unterdrückung der Krankheitsaktivität und der Gelenkdestruktion gezeigt (95, 96). In der Studie von Nuki et al. erreichten 51% der Patienten eine ACR 20 Response nach 24 Wochen und 48% nach 48 Wochen Therapie mit Anakinra. Nach 48 Wochen erreichten 18% der mit Anakinra behandelten Patienten eine ACR 50 und 3% ACR 70 Response. In dieser Studie wurde Anakinra sehr gut vertragen. Die einzige Nebenwirkung, die sich auf die Therapie zurückführen ließ, waren Hautreaktionen an der Einstichstelle (96) (Tabelle 1).

- Adalimumab

Adalimumab (Humira ®, D2E7), ist ein rekombinanter und vollständig aus menschlichen Sequenzen hergestellter monoklonaler TNF-alpha Antikörper. Adalimumab hat eine sehr hohe Affinität zu menschlichem TNF-alpha. In der Therapie der RA hat er eine hohe Effektivität und gute Sicherheit gezeigt. Durch die vollständig humanen Bestandteile wird

eine bessere und längere Verträglichkeit im Vergleich zu anderen TNF-alpha-Blockern, die nicht aus vollständig menschlichen Eiweißen hergestellt wurden, erwartet. Zusätzlich hat es den Vorteil der komfortableren Verabreichung als subkutane Injektion aller 14 Tage. Adalimumab wurde erstmals 1997 beim Menschen eingesetzt und bis heute sind mehr als 30.000 Patienten mit Adalimumab therapiert worden. Adalimumab ist seit 2003 im europäischen Raum für die Therapie der mittelschweren bis schweren RA sowie für die Psoriasisarthritis zugelassen.

Adalimumab zeigte eine hohe Effektivität und Sicherheit in klinischen Studien bei der RA. Hierbei erreichten in einer 24-Wochen-Studie mit 271 Patienten 55,2% der Patienten eine ACR 50- Response, während dies nur bei 8,1% der mit Plazebo behandelten Patienten der Fall war. Das Nebenwirkungsprofil der Adalimumabgruppe glich dem der Plazebogruppe (97). Zusätzlich zu der überzeugenden klinischen Antwort konnte in einer 52 Wochen dauernden plazebokontrollierten Studie mit 619 Patienten auch eine Verlangsamung der radiologischen Progression nachgewiesen werden. Mittels des für rheumatoide Arthritis gängigen Sharp-Scores betrug die radiologische Progression bei der Adalimumabgruppe $0,1 \pm 4,8$, während in der Plazebogruppe ein deutlichere Progression nachweisbar war ($2,7 \pm 6,8$). In dieser Studie fanden sich mehr schwerwiegende Infektionen bei den Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden (3,8%) im Gegensatz zu der mit Plazebo therapierten Gruppe (0,5%, $p \leq 0,02$) (98). Zwei kleinere offene Studien zeigten einen therapeutischen Effekt und Sicherheit bei Morbus Crohn (99) und Psoriasis bzw. Psoriasisarthritis (100, 101).

Tabelle 1: Effektivität krankheitsmodifizierender antirheumatischer Medikamente (DMARDs), unterteilt in Wirkung auf das Achsenskelett und auf periphere Gelenkbeteiligung, in der Therapie der ankylosierenden Spondylitis.

Medikament	Studie (Autor)	Studiendesign Dosis Studienmedikament Studiendauer Krankheitsdauer (Mittelwert)	Wirkung auf Achsen- skelett	Wirkung auf periph. Gelenke
Sulfasalazin	Clegg DO. et al. (48)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 2 g/Tag Studiendauer: 36 Wochen Krankheitsdauer: 18 Jahre	Nein	Ja
	Dougados M. et al. (59)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 3 g/Tag Studiendauer: 6 Monate Krankheitsdauer: 11 Jahre	Nein	Ja
	Nissila M. et al. (58)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 2,5 g/Tag Studiendauer: 26 Wochen Krankheitsdauer: < 6 Jahre	Ja	Ja
	Corkill MM. et al (49)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 2 g/Tag Studiendauer: 48 Wochen Krankheitsdauer: 14 Jahre	Nein	Nein
	Davis MJ. et al (50)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 2 g/Tag Studiendauer: 3 Monate Krankheitsdauer: 8,5 Jahre	Ja	Ja
	Dougados M. et al (51)	Doppelblind, Plazebokontrolliert. Dosis: 2g/Tag Studiendauer : 6 Monate Krankheitsdauer: 10 Jahre	Ja	Keine Aussage
	Feltelius N. et al (52)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 1 – 3 g/Tag Studiendauer: 3 Monate Krankheitsdauer: 11,3 Jahre	Ja	Keine Aussage
	Kirwan J. et al	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis : 2g/Tag Studiendauer : 3 Jahre Krankheitsdauer : 20,5 Jahre	Nein	Ja
	Krajnc I. (53)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis : 1 – 3 g/Tag Studiendauer : 24 Wochen	Ja	Ja

	Schmidt WA. et al (54)	Doppeblind, Plazebokontrolliert Dosis: 3g/Tag Studiendauer: 26 Wochen Krankheitsdauer: 16,7 Jahre	Nein	Ja
	Taggart A. et al (55)	Doppelblind, Paralleldesign Dosis : 2g/Tag Studiendauer : 26 Wochen Krankheitsdauer : 11,2 Jahre	Ja	Keine Aussage
	Taylor HG. et al (56)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 2g/Tag Studiendauer: 12 Monate Krankheitsdauer: 10,9 Jahre	Nein	Keine Aussage
	Winkler V. (57)	Single blind, Plazebokontrolliert Dosis: 2g/Tag Studiendauer: 24 Wochen Krankheitsdauer: 11 Jahre	Nein	Ja
Methotrexat	Sampaio-Barros PD. et al.(66)	Offene Studie Dosis: 12,5 mg/ Woche Studiendauer: 1 Jahr	Keine Aussage	Ja
	Biasi D. et al. (68)	Offene Studie Dosis: 7,5 – 10 mg Studiendauer: 3 Jahre Krankheitsdauer: 4,8 Jahre	Nein	Ja
	Creemers MC. et al. (67)	Offene Studie, Dosis: 7,5 – 15 mg/ Woche, Studiendauer: 36 Wochen	Keine Aussage	Ja
	Altan L. et al. (63)	Doppelblind, Plazebokontrolliert, Dosis: 7,5 mg/ Woche Studiendauer: 52 Wochen Krankheitsdauer: 9,5 Jahre	Keine Aussage	Nein
	Gonzalez-Lopez L. et al (65)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 7,5 mg/ Woche Studiendauer: 24 Wochen Krankheitsdauer: 7,6 Jahre	Ja	Keine Aussage
	Roychowdhury B. et al. (64)	Doppelblind, Plazebokontrolliert Dosis: 10 mg/Woche Studiendauer: 24 Wochen Krankheitsdauer: 17 Jahre	Nein	Nein
Cyclosporin	Geher P. et al. (69)	Fallbeschreibung Dosis: 4 mg/kg KG Therapiedauer: 6 Monate Krankheitsdauer: 34 Jahre	Ja	Nein

Quinin	Williamson L et al. (75)	Randomisiert, Plazebokontrolliert Dosis: 200 mg Therapiedauer: 14 Wochen Krankheitsdauer: unbekannt	Nein	Nein
Gold	Grasedyck K. et al (71)	Doppelblind, plazebokontrolliert Dosis: 6 - 9 mg/Tag Therapiedauer: 12 Monate Krankheitsdauer: unbekannt	Nein	Ja
Azathioprin	Durez P et al. (70)	Fallbeschreibung Dosis: 40mg/kg KG 36 h, dann 2 mg/kg KG Therapiedauer: 3 Monate Krankheitsdauer 11 Jahre	Ja (Hüfte)	Ja
Leflunomid	van Denderen JC. et al. (102)	Randomisiert, Doppelblind Dosis: 20 mg Therapiedauer: 6 Monate Krankheitsdauer: 7,5 Jahre	Ja	Keine Aussage
Pamidronat	Maksymowych WP. et al. (84)	Offene Studie Dosis: 30/ 60 mg Therapiedauer: 6 Monate Krankheitsdauer: 12,3 Jahre	Ja	Ja
	Maksymowych WP. et al. (85)	Offene Studie Dosis: 60 mg Therapiedauer: 3 Monate Krankheitsdauer: 5,5 Jahre	Ja	Ja
	Maksymowych WP. et al. (86)	Doppelblinde Dosisvergleichsstudie Dosis: 60 vs. 10mg/ Monat Studiendauer: 6 Monate Krankheitsdauer: 14 Jahre	Ja	Ja (60 mg)
	Haibel H. et al. (103)	Offene Studie Dosis: 60 mg Studiendauer: 3 Monate Krankheitsdauer: 20 Jahre	Nein	Nein
Thalidomid	Breban M. et al. (72)	Fallbeschreibung 2 Patienten Dosis: 100 - 300 mg/Tag Therapiedauer: 6 – 9 Monate Krankheitsdauer: 6 Jahre	Ja	ja
	Huang F. et al. (73)	Offene Studie Dosis: 200-300mg/Tag Studiendauer: 12 Monate Krankheitsdauer:5,7 Jahre	Keine Aussage	ja
	Wei JCC. et al. (74)	Offene Studie Dosis: 200mg/Tag Studiendauer: 6 Monate Krankheitsdauer: 13,8 Jahre	Ja	Ja
Anakinra	Tan AL. et al. (104)	Offene Studie Dosis: 100 mg/Tag Studiendauer: 3 Monate Krankheitsdauer: 18,6 Jahre	ja	Keine Aussage

1.5. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, neue effektive krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente für Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis zu finden. Grundlage hierfür bilden offene Pilotstudien (Phase II), mit deren Hilfe bei einer entsprechend kleinen Patientengruppe explorativ untersucht wird, ob das eingesetzte Medikament wirksam und sicher eingesetzt werden kann. Es wurden drei krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, die bei anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis erfolgreich eingesetzt werden, bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis untersucht.

Eine weitere Grundlage für die Durchführung dieser Studien bilden neu etablierte, moderne klinische und bildgebende Messinstrumente bei der AS, die in den letzten Jahren entwickelt und evaluiert wurden.

Nur wenn die Medikamente im Rahmen der Pilotstudie eine gute Wirksamkeit bei entsprechender Sicherheit zeigen, wäre es lohnenswert, größere multizentrische plazebo-kontrollierte klinische Studien (Phase IIb, III) durchzuführen und auf diese Weise die notwendigen Schritte zur Zulassung des Medikaments für die untersuchte Diagnose einzuleiten.

2. Patienten und Methoden

Im Folgenden wird zunächst allgemein auf das angewendete Studiendesign und auf die eingesetzten Messinstrumente zur Einschätzung der Krankheitsaktivität eingegangen. Anschließend erfolgt eine genauere Schilderung der Auswahl der Patienten in den drei Studien und des jeweiligen Studiendesigns.

2.1. Allgemeines Studiendesign

Alle drei in dieser Arbeit vorgestellten klinischen Studien sind offene Pilotstudien. Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Medikamente untersucht wurden, die bislang bei der AS noch nicht überprüft worden waren, ist es aus ökonomischer Sicht sinnvoll, zunächst an kleinen Patientengruppen die Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente zu überprüfen. Insbesondere ist dies möglich, wenn aus plazebokontrollierten Studien an ähnlichen Patientenpopulationen die zu erwartende Plazeboresponserate bekannt ist. Vom Design her entsprechen diese Studien Interventionsstudien, das heißt einer durch Ein- und Ausschlusskriterien eindeutig definierte Patientengruppe bekommt unter Studienbedingungen in einer experimentellen Situation das Studienmedikament verabreicht, um Effektivität und Sicherheit des Medikaments zu überprüfen (105). Um eine ausreichende Anzahl von Patienten zu ermitteln, wurden je nach erwarteter Wirksamkeit statistische Powerkalkulationen vorgenommen. Im Rahmen meiner Arbeit habe ich die Prüfpläne und die „Case Report Forms“ (CRF) als „Investigator Driven Studies“ erstellt und die Röntgenbilder sowie MRT-Aufnahmen in Zusammenarbeit mit unserer Arbeitsgruppe sowie der radiologischen Abteilung unseres Hauses ausgewertet. Die Patienten wurden von mir und den Ärzten der rheumatologischen Poliklinik unseres Hauses rekrutiert und von mir und dem Studienteam unter der Leitung von Professor Dr. J. Sieper als Leiter der klinischen Prüfungen während der Studien betreut. Sollte sich ein Medikament als vielversprechend sicher und wirksam in einer solchen Pilotstudie erweisen, können daraufhin größere, multizentrische plazebokontrollierte Studien (Phase II und III) durchgeführt werden, die diesen Effekt be- oder widerlegen würden.

2.2. Eingesetzte Messinstrumente zur Evaluation der Ankylosierenden Spondylitis

Die Basis für die heutige Durchführung klinischer Studien im Bereich der AS wurde erst möglich, nachdem die ASsessment in AS (ASAS) Workig Group, eine internationale Expertengruppe, Haupt-Outcomeparameter für Therapiestudien bei AS festgelegt hatte (106, 107). Hierbei wurden Instrumente, die die verschiedenen Dimensionen der Erkrankung, die Ziel der therapeutischen Intervention sind, wie körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerz, Krankheitsaktivität, Wirbelsäulenbeweglichkeit, Wirbelsäulensteifigkeit/-entzündung und Müdigkeit, definiert. Von der Gruppe um A. Calin sind patientenbasierte Fragebögen und Evaluationsinstrumente eingebracht worden, die im Folgenden einzeln vorgestellt werden. In der Definition des Gesundheitsbegriffs der World Health Organisation (WHO) spielt neben der körperlichen Funktionsfähigkeit auch die Lebensqualität als wichtige Komponente eine Rolle. Um dem Rechnung zu tragen, wurde in den verschiedenen in dieser Arbeit vorgestellten Studien unter anderem der Einfluss der Therapien auf die Lebensqualität gemessen. Es wurde der Short Form-36 (SF-36), ein krankheitsübergreifender Lebensqualitätsfragebogen, genutzt (108). Zusätzlich wurden Messinstrumente zur Erfassung des Ausmaßes von Veränderungen durch die AS im Röntgenbild und in MRTs zur Erfassung der akuten Entzündung vor und unter der Therapie für MRT eingesetzt.

BASDAI

Der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI (89), ist ein krankheitsspezifischer Aktivitätsindex, der durch den Patienten auszufüllen ist (Abbildung 4), bestehend aus 6 Fragen, die sich auf verschiedene Ausprägungen der AS, Müdigkeit, Rückenschmerz, Gelenkschmerzen, enthesitische Lokalisationen sowie eine qualitative und eine quantitative Frage zur Morgensteifigkeit des Patienten, beziehen. Die Graduierung erfolgt jeweils auf numerischen Ratingskalen (NRS), wobei 0 keine Krankheitsaktivität und 10 maximale Krankheitsaktivität bedeutet. Es wird zunächst aus den Fragen 5 und 6 zur Morgensteifigkeit der Mittelwert errechnet. Dann wird aus den Fragen 1 bis 4 und dem Mittelwert der Fragen 5 und 6 der Gesamtmittelwert errechnet. Die Adaption und Validierung für den deutschen Sprachraum erfolgte durch Brandt et al. (109).

Abbildung 4: Fragebogen zur Erfassung des Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI (89, 109).

(BASDAI)
Wie ist es Ihnen in den letzten 7 Tagen ergangen?

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden Skalen jeweils eine Zahl an. Auch wenn die Beschwerden (Schmerzen, Müdigkeit) geschwankt haben, entscheiden Sie sich **bitte für eine Zahl** als Angabe für die durchschnittliche Stärke der Beschwerden.

1. Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung beschreiben?

keine Müdigkeit/
Erschöpfung 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 sehr starke Müdigk./Ersch.

2. Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte?

keine Schmerzen 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 sehr starke Schmerzen

3. Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken?

keine Schmerzen 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 sehr starke Schmerzen

4. Wie unangenehm waren für Sie besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen?

gar nicht 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 sehr stark

5. Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen?

gar nicht 0—1—2—3—4—5—6—7—8—9—10 sehr stark

6. Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im allgemeinen?

in Stunden 0—1/4—1/2—3/4—1—1—1—1—≥2
 hatte keine

BASFI

Der Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI (110), ist ein AS-spezifischer Funktionsindex, der durch den Patienten auszufüllen ist. Er besteht aus 10 Fragen zu Funktionseinschränkungen von AS Patienten, die wiederum auf numerischen Skalen einzuschätzen sind (Abbildung 5). Aus den Ergebnissen der 10 Fragen wird ein Mittelwert gebildet, wobei 0 = beste und 10 = schlechteste Funktionsfähigkeit bedeutet. Eine deutsche Fragebogenversion wurde durch Ruof et al. (111) evaluiert.

Abbildung 5: Fragebogen zur Erfassung des Bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI (110, 111).

(BASFI)
 Kreuzen Sie bitte an, wie gut Sie während der letzten Woche die jeweiligen Tätigkeiten allein, also **ohne fremde Hilfe oder Hilfsmittel** ausführen konnten. Entscheiden Sie sich **bitte für eine Zahl** als Angabe für die durchschnittliche Schwierigkeit, die Sie mit der Tätigkeit hatten.

1. Ohne Hilfe und Hilfsmittel (z.B. Strumpfanzieher) Socken oder Strümpfe anziehen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

2. Ohne Hilfe von der Hüfte aus nach vorn beugen, um einen Kugelschreiber vom Boden aufzuheben

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

3. Ohne Hilfe (z.B. Greifzange) etwas von einem hohen Regal herunternehmen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

4. Von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen, ohne dabei die Hände oder andere Hilfe zu benutzen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

5. Ohne Hilfe vom Boden aufstehen, wenn Sie auf dem Rücken liegen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

6. Ohne Beschwerden 10 Minuten stehen, ohne sich anzulehnen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

**7. 12-15 Treppenstufen steigen ohne Benutzung des Geländers oder von Gehhilfen.
 1 Schritt pro Stufe**

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

8. Über die Schulter sehen, ohne den Oberkörper zu drehen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

9. Körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten (z.B. krankengymnastische Übungen, Gartenarbeit oder Sport)

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

10. Zu Hause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

BASMI

Der Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI (112) erfasst die Beweglichkeit des Patienten und setzt sich zusammen aus der zervikalen Rotation, dem Abstand des Ohrtragus zur Wand, der lumbalen Flexion (Schober Test), der lateralen lumbalen Flexion (lateraler Schober) und dem intermalleolaren Abstand. Die absoluten Werte der 5 verschiedenen Parameter werden jeweils in ein Graduierungssystem vom 0 bis 2 eingetragen und addiert, so dass ein Gesamtwert zwischen 0 (sehr gute Beweglichkeit) und 10 (sehr eingeschränkte Beweglichkeit) resultiert (Abbildung 6).

Abbildung 6: Erfassungsbogen zur spinalen Beweglichkeit des Patienten: Bath ankylosing spondylitis metrology index, BASMI (112).

Punktwert	0		1		2	
Tragus-Wand-Abstand ¹	< 15 cm	○	15-30 cm	○	> 30 cm	○
Lumbale Flexion ²	> 4 cm	○	2-4 cm	○	< 2 cm	○
Cervicale Rotation ³	> 70°	○	20-70°	○	< 20°	○
Laterale lumbale Flexion ⁴	> 10 cm	○	5-10 cm	○	< 5 cm	○
Intermalleoläre Distanz ⁵	> 100 cm	○	70-100 cm	○	< 70 cm	○

¹ Kopf max. zur Wand geführt, normale Kinnhaltung

² Anteriore Flexion (Spina iliaca posterior 10 cm nach kranial gemessen in aufrechter Körperhaltung); Zunahme nach Flexion ergibt den Wert (Schober Test)

³ Bestimmung des Wertes durch Mittelwertbildung aus re. und li. Rotation

⁴ Herunterfahren der Mittelfinger am Oberschenkel, die Differenz aus Start- und Endpunkt ist beidseitig zu messen, der Mittelwert ist anzugeben

⁵ Der stehende Pat. soll bei gestreckten Knien die Beine max. spreizen

Allgemeines Arzturteil, allgemeines Patientenurteil, Schmerz, nächtlicher Schmerz:

Die Angaben zu dem allgemeinen Arzturteil, allgemeinen Patientenurteil, Schmerz und nächtlichem Schmerz werden ebenfalls in numerischen Ratingskalen erfasst, wobei 0 der bestmögliche und 10 der schlechtestmögliche Zustand bedeutet (Abbildung 7). Die Fragebögen kamen bereits in verschiedenen Studien zum Einsatz (11, 12).

Abbildung 7: Fragebögen zur Erfassung des Arzt-, Patientenurteils, des Schmerzes allgemein und des nächtlichen Schmerzes bei ankylosierender Spondylitis (11, 12) .

(Globales Arzturteil)		
Wie aktiv ist die Krankheit im Augenblick?		
inaktiv	<input type="checkbox"/> 0— <input type="checkbox"/> 1— <input type="checkbox"/> 2— <input type="checkbox"/> 3— <input type="checkbox"/> 4— <input type="checkbox"/> 5— <input type="checkbox"/> 6— <input type="checkbox"/> 7— <input type="checkbox"/> 8— <input type="checkbox"/> 9— <input type="checkbox"/> 10	hoch aktiv

(NRS-Schmerz)		
Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen insgesamt in <u>den letzten 7 Tagen</u> einschätzen?		
keine Schmerzen	<input type="checkbox"/> 0— <input type="checkbox"/> 1— <input type="checkbox"/> 2— <input type="checkbox"/> 3— <input type="checkbox"/> 4— <input type="checkbox"/> 5— <input type="checkbox"/> 6— <input type="checkbox"/> 7— <input type="checkbox"/> 8— <input type="checkbox"/> 9— <input type="checkbox"/> 10	sehr starke Schmerzen

(NRS-Nächtlicher Schmerz)		
Wie aktiv ist die Krankheit im Augenblick?		
keine Schmerzen	<input type="checkbox"/> 0— <input type="checkbox"/> 1— <input type="checkbox"/> 2— <input type="checkbox"/> 3— <input type="checkbox"/> 4— <input type="checkbox"/> 5— <input type="checkbox"/> 6— <input type="checkbox"/> 7— <input type="checkbox"/> 8— <input type="checkbox"/> 9— <input type="checkbox"/> 10	sehr starke Schmerzen

Globales Patientenurteil)		
Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen in der Nacht insgesamt in den letzten 7 Tagen einschätzen?		
inaktiv	<input type="checkbox"/> 0— <input type="checkbox"/> 1— <input type="checkbox"/> 2— <input type="checkbox"/> 3— <input type="checkbox"/> 4— <input type="checkbox"/> 5— <input type="checkbox"/> 6— <input type="checkbox"/> 7— <input type="checkbox"/> 8— <input type="checkbox"/> 9— <input type="checkbox"/> 10	hoch aktiv

Lebensqualität (SF-36)

Der Short Form-36, SF-36 (108) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität unabhängig von der Erkrankung und ermöglicht daher auch den Vergleich der Lebensqualität zwischen anderen Erkrankungen und der Normalbevölkerung. Er umfasst 2 Hauptkomponenten, körperliche und mentale Gesundheit, die sich wiederum aus je 4 Unterkomponenten (körperliche Gesundheit: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung, Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand; mentale Gesundheit: Vitalität und körperliche Energie, soziale Funktionsfähigkeit, Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung, seelische (psychische) Funktionsfähigkeit und Änderung des Gesundheitszustandes) zusammensetzen. Die Deutsche Übersetzung des Fragebogens wurde im Rahmen des International Quality of Life Assessment (IQOLA)-Projekts validiert (113).

Abbildung 8: Fragebogen Short Form (SF)- 36 (108, 113).

(SF 36)

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres **Gesundheitszustandes**. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten **die Zahl ankreuzen**, dass am **besten auf Sie zutrifft**

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?

- ₁ Ausgezeichnet ₂ Sehr gut ₃ Gut ₄ Weniger gut ₅ Schlecht

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

- ₁ Derzeit viel besser
₂ Derzeit etwas besser
₃ Etwa wie vor einem Jahr
₄ Derzeit etwas schlechter
₅ Derzeit viel schlechter

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben

3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, nicht eingeschränkt
a. <u>anstrengende Tätigkeiten</u> , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
b. <u>mittelschwere Tätigkeiten</u> , z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
d. <u>mehrere</u> Treppenabsätze steigen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
e. <u>einen</u> Treppenabsatz steigen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
f. sich beugen, knien, bücken	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
g. <u>mehr als 1 Kilometer</u> zu Fuß gehen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
h. <u>mehrere</u> Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
i. <u>eine</u> Straßenkreuzung zu Fuß weit gehen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃
j. sich baden oder anziehen	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein ₁ ja ₂ nein
 b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte ₁ ja ₂ nein
 c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun ₁ ja ₂ nein
 d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung ₁ ja ₂ nein

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

- a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein ₁ ja ₂ nein
 b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte ₁ ja ₂ nein
 c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten ₁ ja ₂ nein

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

- ₁ überhaupt nicht ₂ etwas ₃ mäßig ₄ ziemlich ₅ sehr

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

- ₁ Ich hatte keine Schmerzen
₂ Sehr leicht
₃ Leicht
₄ Mäßig
₅ Stark
₆ Sehr stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

- ₁ überhaupt nicht ₂ ein bisschen ₃ mäßig ₄ ziemlich ₅ sehr

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Feld an, dass Ihrem Befinden am ehesten entspricht)

Wie oft waren Sie in den immer <u>vergangenen 4 Wochen</u> ...	den immer	meistens	Ziemlich oft	manchm al	selten	nie
a. voller Schwung?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
b. sehr nervös?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
c. so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
d. ruhig und gelassen?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
e. voller Energie?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
f. entmutigt und traurig?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
g. erschöpft?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
h. glücklich?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆
i. müde?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅	<input type="radio"/> ₆

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

₁ immer ₂ meistens ₃ manchmal ₄ selten ₅ nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅
c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂	<input type="radio"/> ₃	<input type="radio"/> ₄	<input type="radio"/> ₅

ASsessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) - Kriterien

Um die Kurzzeiteffektivität von NSAR zu beurteilen, wurden von der ASAS Working Group Effektivitätskriterien zusammengestellt (114). Hierfür wurden 4 Domänen, die für die Beurteilung der AS von Wichtigkeit und im Einzelnen bereits etabliert sind, zusammengestellt. Es wurden körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI), Schmerz, Morgensteifigkeit der Wirbelsäule als Ausdruck der Entzündung (Mittelwert aus Frage 5 und 6 zur Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit aus dem BASDAI), und das allgemeine Patientenurteil zur allgemeinen Krankheitsaktivität herangezogen. Als Responsekriterium wurde eine 20%-ige Verbesserung wie folgt definiert: Es soll eine mindestens 20%-ige Verbesserung von 3 der 4 Kriterien und eine absolute Verbesserung um mindestens 10 auf einer 0 – 100-Skala sowie Abwesenheit einer Verschlechterung in der verbleibenden vierten Domäne um mehr als 10 Einheiten auf einer 0 – 100-Skala vorliegen (ASAS 20) (Abbildung 8). Eine partielle Remission wurde definiert als ein

Absolutwert von < 20 auf einer 0 – 100-Skala in allen 4 Domänen (Abbildung 9). Zur besseren Beurteilbarkeit und sichereren Diskriminierung der potentiell deutlich effektiveren TNF-alpha-Blocker wurden noch weitere Abstufungen evaluiert. Am besten diskriminierte hierbei zwischen Plazebo und Verum der ASAS 40 (mindestens 40%-ige Verbesserung in 3 der 4 Domänen und absolute Verbesserung um mindestens 20 auf einer 0 – 100-Skala sowie keine Verschlechterung in der verbleibenden Domäne) (115). In Anlehnung an die American College of Rheumatology (ACR) Kriterien für RA wurde auch ASAS 70 (70%ige Verbesserung in 3 der 4 Domänen und absolute Besserung um 2 auf einer 0 – 10-Skala sowie keine Verschlechterung in der 4. Domäne) eingesetzt (Abbildung 8).

Abbildung 8: ASAS20%, 40% und 70%- Response Kriterien (114, 115).

Verbesserung um $\geq 20\%$ ($\geq 40\%^*$, $\geq 70\%^*$) und absolute Verbesserung um ≥ 1 (2*, 3*) Einheiten (auf einer 0 – 10-Skala) in ≥ 3 folgender 4 Domänen:

- *Allgemeines Patientenurteil*
- *Schmerz*
- *Funktion (BASFI)*
- *Entzündung (Frage 5 und 6 aus BASDAI)*

Keine Verschlechterung um mehr als 20% (*Keine Verschlechterung) in der potentiell verbleibenden Domäne.

Abbildung 9: ASAS Kriterien für partielle Remission(114, 115).

Wert unter 2 (auf einer 0 – 10-Skala) in jeder der folgenden Domänen:

- *Allgemeines Patientenurteil*
- *Schmerz*
- *Funktion (BASFI)*
- *Entzündung (Frage 5 und 6 aus BASDAI)*

Radiologische Evaluation

Beurteilung der Sakroiliakalgelenke

Die radiologischen Veränderungen der Sakroiliakalgelenke wurden entsprechend den modifizierten New York Kriterien (15) ausgewertet. Hierbei wurde eine Graduierung von 0 bis 4 verwendet, wobei 0 – keine, 1 – verdächtige, 2 – minimale Veränderungen, das heißt umschriebene Erosion oder Sklerosierung ohne wesentliche Gelenkspalterweiterung oder –einengung, 3 – eindeutige Veränderungen (Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterungen oder –einengungen, partielle Ankylose) eindeutige Gelenkspaltveränderungen mit Erosionen und partieller Ankylose und 4 – komplette Ankylose bedeuten. Eine AS liegt vor, wenn entweder Grad 2 beidseits oder Grad 3 unilateral vorliegen.

BASRI

Der Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index, BASRI (116), dient der Auswertung der Wirbelsäulenröntgenbilder und wird für die Halswirbelsäule und Lendenwirbelsäule separat ausgewertet, wobei ein Score von 0 = keine Veränderungen und ein Score von 4 = maximale Veränderungen (Fusion mindestens dreier Wirbelkörper) bedeutet (Abbildung 10).

Abbildung 10: Graduierung der Wirbelsäulenveränderungen nach dem Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index, BASRI (116).

BASRI-Score	Grad	Morphologische Veränderungen der lumbalen bzw. zervikalen Wirbelsäule*
0	Normal	Keine Veränderung
1	Verdächtig	Keine sichere Veränderung
2	Leicht	Beliebig viele Erosionen, Quader oder Sklerosierungen, mit oder ohne Syndesmophyten, an höchstens 2 Vertebrae
3	Mittel	Syndesmophyten an mindestens 3 Vertebrae, mit oder ohne Fusion zweier Vertebrae
4	Schwer	Fusion von mindestens 3 Vertebrae

Magnetresonanztomographie

Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen wurden mit Short Tau Inversion Recovery (STIR)-Technik vor Therapiebeginn und nach Studienende bei den Patienten durchgeführt.

Ein modifiziertes Scoringssystem für akute entzündliche Veränderungen, wobei Erosionen nicht berücksichtigt werden und pro vertebraler Einheit ein Score zwischen 0 und 3 vergeben werden kann, wurde zur Auswertung der MRT-Bilder der Wirbelsäule herangezogen. Insgesamt konnte so ein Wert zwischen 0 und 72 für die Wirbelsäule erreicht werden (Abbildung 11) (117). Für die Sakroiliakalgelenke erfolgte die Auswertung separat für Os ilium und Os sacrum jeder Seite nach folgendem System: 0 = normal, 1 = weniger als 25%, 2 = 25 – 50% und 3 = mehr als 50% Ödem der Knochenoberfläche, wobei der Gesamtscore einen Wert zwischen 0 und 12 erreichen konnte (Abbildung 12).

Abbildung 11: Modifiziertes Scoringssystem zur Beurteilung akut entzündlicher Wirbelsäulenveränderungen im MRT bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (117).

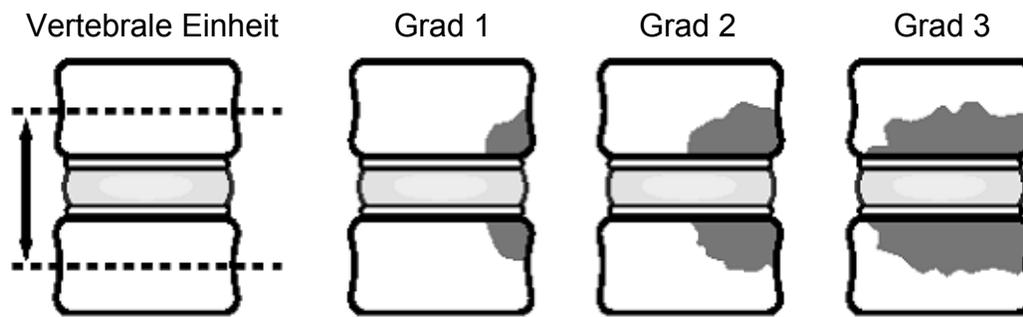
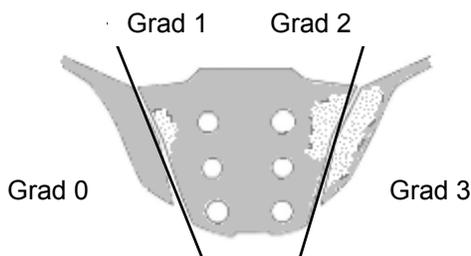


Abbildung 12: Scoringssystem akut entzündlicher ISG-Veränderungen im MRT bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis.



2.2. Leflunomidstudie

Medikament

Leflunomid (Arava™) wurde von der Firma Aventis Pharma GmbH, Bad Soden, Deutschland bereitgestellt. Es wurde in Anlehnung an die Standardtherapie bei der rheumatoiden Arthritis als 100 mg Tablette Startdosis in den ersten 3 Tagen gefolgt von 20 mg pro Tag über 24 Wochen verabreicht.

Sein aktiver Metabolit A77 1726 hat eine Halbwertszeit von zirka 2 Wochen. Ein therapeutischer Effekt ist bereits nach 4 bis 6 Wochen zu erwarten und kann sich in den nächsten 4 bis 6 Monaten noch steigern. Bei täglicher Einnahme von 20 mg/ Tag im Steady State findet man eine durchschnittliche Plasmakonzentration A77 1726 von etwa 35 µg/ml. Es liegt in hohem Maß an Protein (Albumin) gebunden vor, die nichtgebundene Fraktion beträgt ca. 0.62%. Da Leflunomid hauptsächlich über den enterohepatischen Kreislauf ausgeschieden wird, darf Leflunomid nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eingesetzt werden. Weitere Gegenanzeigen sind Knochenmarks-funktionsstörungen, schwere Infektionen, mittlere bis schwere Niereninsuffizienz, schwere Hypoproteinämie, Schwangerschaft und Stillzeit.

Patienten und Therapieprotokoll

In diese offene Pilotstudie wurden 20 Patienten mit trotz Einnahme maximal tolerierter Dosierungen von NSAR aktiver AS entsprechend den modifizierten New York-Kriterien (15), eingeschlossen. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt. Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente und Steroide entsprechend Prednisolon > 7,5 mg waren nicht erlaubt und mussten mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt worden sein.

Um eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten eine deutliche Krankheitsaktivität, definiert durch einen BASDAI > 3, aufweisen. Zusätzlich sollte ein deutlicher entzündlicher Rückenschmerz vorhanden sein, so dass die Frage 2 des BASDAI (Rückenschmerzfrage) > 3 angegeben worden sein musste. Ein lokales Ethikvotum wurde eingeholt. Vor Einschluss wurden Screening- Untersuchungen durchgeführt, Begleiterkrankungen und –medikamente wurden dokumentiert. Patientinnen, die schwanger waren oder stillten, Patienten mit unkontrollierten Begleiterkrankungen oder bei denen die klinische

Untersuchung klinisch signifikante, relevante Veränderungen zeigte, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen (Tabelle 3). Eine detaillierte Patienteninformation mit Erläuterung der Zielsetzung, dem Zweck, der Tragweite und dem Studienablauf wurde den Patienten mindestens 24 Stunden vor Einschluss in die Studie ausgehändigt. Es erfolgte weiterhin eine ausführliche Erläuterung durch den Studienarzt. Die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten wurde zum Screeningzeitpunkt eingeholt. Ein Exemplar der Einwilligungserklärung wurde dem Patienten ausgehändigt.

Die Gesamtstudiendauer betrug 24 Wochen. Klinische Outcomeparameter wurden jeden Monat untersucht und schlossen Aktivitätsindex BASDAI, Funktionsindex BASFI, den Beweglichkeitsindex BASMI, das allgemeine Patienten- und Arzturteil (NRS), die Anzahl der geschwollenen Gelenke, die Anzahl von enthesitischen Lokalisationen (Berlin Score) (11), Rezidive einer Iritis und die Lebensqualität anhand des SF-36 ein (siehe Studienzeitplan). Folgende Blutentnahmen wurden alle 14 Tage durchgeführt: Blutbild, Transaminasen, Kreatinin, Urinstatus; alle 4 Wochen wurden Urinschwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-Reaktives Protein (CRP) gemessen (Tabelle 3). Eine Dosisreduktion der nichtsteroidalen Antirheumatika war erlaubt und wurde erfasst.

Röntgen / MRT

Zur Baseline wurden Röntgenbilder der Wirbelsäule und der Sacroiliakgelenke (SIG) angefertigt, sofern dies nicht innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn geschehen war, und nach dem BASRI ausgewertet. Alle Patienten zeigten eindeutige radiologische Veränderungen der SIG entsprechend einem Grad II – IV bilateral oder Grad III – IV unilateral, wie es im Rahmen der modifizierten New York-Kriterien (15) für die Diagnose der AS definiert ist. Bei 80% der Patienten fand sich eine Wirbelsäulenbeteiligung im Röntgenbild der Hals- und Lendenwirbelsäule. Keiner der Patienten hatte eine komplette Ankylose.

MRT-Aufnahmen wurden vor Therapiebeginn bei 10 von 20 Patienten durchgeführt. Eine Folgeuntersuchung nach 24 Wochen Therapie erfolgte bei 5 von diesen 10 Patienten.

Primärer Outcomeparameter

Als Responder wurden Patienten definiert, die eine mindestens 25%-ige Verbesserung ihres initialen BASDAI erreichten.

Statistik

Auswertungen wurden als Intention to treat-Analysen und Analysen derjenigen Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen hatten (Completer-Analyse) durchgeführt. Der "Wilcoxon signed rank Test" wurde zum Vergleich der Änderungen zwischen Baseline und Ergebnissen nach Therapie herangezogen. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 2: Patientencharakteristika der offenen Pilotstudien mit Leflunomid, Anakinra und Adalimumab. Angaben zu Anakinra und Adalimumab werden bereits an dieser Stelle gegeben, um einen besseren Vergleich der Patientenpopulationen zu ermöglichen.

	Leflunomid	Anakinra	Adalimumab
Anzahl der Patienten, n	20	20	15
Männlich / Weiblich	14 / 6	14 / 6	9 / 6
Mittleres Alter, Jahre (Spanne)	42 (19 – 65)	39 (27 – 54)	40 (19 – 55)
Mittlere Krankheitsdauer, Jahre (Spanne)	14 (1 - 38)	16 (3 - 31)	10,6 (2 - 33)
BASDAI, Mittelwert (Spanne)	5.0 (3.2 – 7.4)	5.8 (4.3 – 7.6)	6,6 (4.7 – 8,5)
HLA-B27 positiv	85%	100%	86%
CRP > 10mg/l, n	11	16	8
Periphere Arthritis, n	10	5	6
Anamnese von Uveitis, n	5	5	4
Enthesitis, n	9*	5*	13**
Psoriasis, n	7	1	3
Psoriasis und periphere Arthritis, n	4	1	1
CED, n	0	2	1
Rückenschmerz (BASDAI Frage 2) > 4, n	17	nicht erfasst	15

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CRP – C- reaktives Protein

CED – Chronisch entzündliche Darmerkrankung

* Enthesitis Berlin Score (11)

** Enthesitis Maastricht Score (MASES) (118)

Tabelle 3: Zeitplan Leflunomidstudie:

	Screening (≤ 2 Wochen vor Baseline)	Baseline	Monat 1	2	3	4	5	6
Anamnese	x							
Körperliche Untersuchung	x							x
BASDAI	x	x	x	x	x	x	x	x
BASFI		x	x	x	x	x	x	x
BASMI		x	x	x	x	x	x	x
Allgemeines Patientenurteil		x	x	x	x	x	x	x
Allgemeines Arzturteil		x	x	x	x	x	x	x
Anzahl geschwollener Gelenke		x	x	x	x	x	x	x
Schmerz (NRS)		x	x	x	x	x	x	x
SF-36		x			x			x
MRT		x						x
Labor	x		Jede zweite Woche					
Erfassung von UEs		x	x	x	x	x	x	x
Blutdruck und Puls	x	x	x	x	x	x	x	x
NSAR Einnahme	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinstatus	x	x	x	x	x	x	x	x
Schwangerschaftstest	x		x	x	x	x	x	x
Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x	x	x
Zurückgebrachte Medikamente		x	x	x	x	x	x	x

BASDAI Bath ankylosing spondylitis disease activity index
 BASFI Bath ankylosing spondylitis functional index
 BASMI Bath ankylosing spondylitis metrology index
 NRS Numerische Ratingskala
 SF-36 Short Form - 36
 UE Unerwünschte Ereignisse
 MRT Magnet Resonanz Tomographie
 NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika

2.2. Anakinrastudie

Medikament

Anakinra (Kineret™) wurde von der Firma Amgen, München, Deutschland bereitgestellt. Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin (IL)1 alpha und Interleukin (IL1) Beta, indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin 1 Typ I Rezeptor (IL1RI) hemmt. Ein klinisches Ansprechen auf Anakinra setzt im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und hält bei kontinuierlicher Gabe an. Ein maximales klinisches Ansprechen ist normalerweise innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu erwarten. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Bolusinjektion von 70 mg liegt bei 95%. Es erreicht nach zirka 3 bis 7 Stunden eine Plasmakonzentration von ungefähr 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 4 bis 6 Stunden. Bei stark beeinträchtigter Nierenfunktion sollte Anakinra nicht eingesetzt werden. Anakinra wurde in dieser Studie als subkutane Injektion 100 mg pro Tag, wie es in der Therapie der rheumatoiden Arthritis erprobt und zugelassen ist, über 24 Wochen verabreicht.

Patienten und Therapieprotokoll

In dieser offenen Pilotstudie wurden 20 Patienten mit aktiver AS entsprechend den modifizierten New York Kriterien (15) trotz Einnahme maximal tolerierter Dosierungen von NSAR eingeschlossen. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Begleitende krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente und Steroide entsprechend Prednisolon > 7,5 mg waren nicht erlaubt und mussten mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt worden sein.

Die Patienten mussten eine deutliche Krankheitsaktivität, definiert durch den BASDAI ≥ 4 , aufweisen. Ein lokales Ethikvotum wurde eingeholt. Vor Einschluss wurden Screening-Untersuchungen durchgeführt (Tabelle 4), Begleiterkrankungen und –medikamente wurden dokumentiert. Patientinnen, die schwanger waren oder stillten, Patienten mit unkontrollierten Begleiterkrankungen oder bei denen die klinische Untersuchung klinisch signifikante, relevante Veränderungen zeigte, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Wiederum wurde den Patienten eine detaillierte Patienteninformation mit Erläuterung der Zielsetzung, dem Zweck, der Tragweite und dem Studienablauf

mindestens 24 Stunden vor Einschluss in die Studie ausgehändigt und durch den Studienarzt erläutert. Zum Zeitpunkt der Screeningvisite erfolgte die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten, von der ein Exemplar dem Patienten ausgehändigt wurde.

Die Gesamtstudiendauer betrug 24 Wochen. Klinische Outcomeparameter wurden jeden Monat untersucht und schlossen Krankheitsaktivität (BASDAI), Funktion (BASFI), den Beweglichkeitsindex (BASMI), allgemeines Patienten- und Arzturteil (NRS) sowie Lebensqualität anhand des SF-36 ein. Es wurde die Anzahl geschwollener Gelenke, die Anzahl enthesitischer Lokalisationen (11) und ein eventuelles Rezidiv einer Iritis erfasst. Zu jeder Visite wurden die Vitalparameter (Blutdruck und Herzfrequenz) gemessen. Neben monatlich durchgeführten Blutentnahmen (Blutbild, Transaminasen, Kreatinin, Urinstatus) wurden BSG und CRP gemessen. Eine Dosisreduktion der NASR war erlaubt und wurde erfasst. Der Studienzeitplan ist in Tabelle 4 dargestellt.

Primärer Outcomeparameter

Als primärer Outcomeparameter wurden eine Verbesserung der ASAS-Verbesserungskriterien (114) und eine Verbesserung des BASDAI nach 6 Monaten herangezogen.

Röntgen/ MRT

Zu Studienbeginn wurden Röntgenbilder der Wirbelsäule und der ISG angefertigt, sofern dies nicht in den letzten 12 Monaten vor der Studie geschehen war, und nach dem BASRI ausgewertet. Bei allen Patienten waren eindeutige radiologische Veränderungen der ISG, entsprechend einem Grad II – IV bilateral oder Grad III – IV, unilateral vorhanden. Bei 79% Patienten fand sich eine Wirbelsäulenbeteiligung in den Röntgenaufnahmen der Hals- und Lendenwirbelsäule. Auch in dieser Studie hatte keiner der Patienten eine komplette Ankylose der Wirbelsäule. MRT-Aufnahmen wurden vor Therapiebeginn und zu Studienende durchgeführt.

Statistik

Auswertungen erfolgten als Intention to treat-Analyse und als Analysen derjenigen Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen hatten (Completer-Analysen). Der

Wilcoxon signet rank-Test wurde zum Vergleich der Änderungen zwischen Baseline und Ergebnissen nach Therapie herangezogen. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 4: Zeitplan Anakinrastudie

	Screening (≤ 2 Wochen vor Baseline)	Base- line	Monat 1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anamnese	x										
Körperliche Untersuchung	x							x			
Röntgen-Thorax	x										
Röntgen - ISG/ WS	x										
Schwangerschaftstest	x										
MRT – SIG/ WS	x							x			
Blutdruck/ Puls	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
NRS Schmerz ⁽¹⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BASDAI ⁽²⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BASFI ⁽³⁾		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BASMI ⁽⁴⁾		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Globales Patientenurteil		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Globales Arzturteil	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Anzahl geschwollener Gelenke	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Enthesitis-Score	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
SF-36 ⁽⁵⁾		x			x			x			x
Labor	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x
NSAR-Einnahme	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Studienmedikation		x	x	x	x	x	x	x			

NRS Numerische Rating Skala
 BASDAI Bath ankylosing spondylitis activity index
 BASFI Bath ankylosing spondylitis functional index
 BASMI Bath ankylosing spondylitis metrology index
 SF-36 Short Form 36
 SIG Sakroiliakalgelenke
 WS Wirbelsäule
 NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika

2.3. Adalimumabstudie

Medikament

Adalimumab (Humira™) wurde von der Firma Abbott, Wiesbaden, Deutschland bereitgestellt. Es ist der erste voll aus humanen Eiweißbausteinen hergestellte rekombinante TNF-alpha-Antikörper. Deswegen wird eine gute Verträglichkeit vermutet. Adalimumab sollte nicht, wie andere TNF-alpha-Blocker auch, bei schweren Infektionen, zum Beispiel aktiver Tuberkulose oder opportunistischen Infektionen, bei schwerer Herzinsuffizienz oder demyelinisierenden Erkrankungen eingesetzt werden. Die Resorption und Verteilung nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab ist langsam. Die maximale Serumkonzentration wird erst ca. 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer einzelnen Dosis 40 mg Adalimumab beträgt ca. 64%. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt etwa 2 Wochen. Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab Monotherapie jede zweite Woche beträgt die „steady state“ - Talkonzentration zirka 5 µg/ml. Es wurde in dieser Studie als subkutane Injektion 40 mg alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.

Patienten und Therapieprotokoll:

In dieser zweizentrischen offenen Pilotstudie wurden 15 Patienten mit aktiver AS, die die modifizierten New York-Kriterien von 1984 für AS (15) erfüllten, trotz Einnahme maximal tolerierter Dosierungen von NSAR, eingeschlossen. Die Einnahme von DMARDs und/ oder Steroiden entsprechend Prednisolon ≤ 10 mg war erlaubt und musste mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn stabil gehalten worden sein. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Um eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten eine deutliche Krankheitsaktivität definiert durch den BASDAI ≥ 4 aufweisen. Ein lokales Ethikvotum wurde eingeholt. Vor Einschluss wurden Screening-Untersuchungen durchgeführt (Tabelle 5), Begleiterkrankungen und –medikamente wurden dokumentiert. Patientinnen, die schwanger waren oder stillten, Patienten mit unkontrollierten Begleiterkrankungen oder bei denen die klinische Untersuchung klinisch signifikante, relevante Veränderungen zeigten, wurden von der Teilnahme der Studie ausgeschlossen.

Die hier vorgestellte Studiendauer betrug insgesamt 12 Wochen. Klinische Outcomeparameter wurden zu Baseline, Woche 2, 4, 8, 12 untersucht und schlossen Krankheitsaktivität (BASDAI), Funktion (BASFI), den Vermessungsindex (BASMI), nächtlichen und globalen Schmerz, allgemeines Patienten- und Arzturteil und Lebensqualität anhand des SF-36 ein. Es wurden die Anzahl geschwollener Gelenke, Enthesitispunkte (118) und gegebenenfalls aufgetretene Rezidive einer Iritis erfasst (Tabelle 5).

Zu jeder Visite wurden Vitalparameter (Blutdruck und Herzfrequenz) gemessen. Neben Blutentnahmen (Blutbild, Transaminasen, Kreatinin, Urinstatus) wurden BSG und CRP gemessen. Eine Dosisreduktion der NSAR war erlaubt und wurde dokumentiert.

Röntgen / MRT

Zu Studienbeginn wurden Röntgenbilder der Wirbelsäule und der ISG angefertigt, sofern dies nicht in den letzten 12 Monaten vor der Studie geschehen war, und nach dem BASRI ausgewertet. Bei allen Patienten waren signifikante radiologische Veränderungen der ISG, entsprechend einem Grad II – IV bilateral, vorhanden. In den Röntgenaufnahmen der Hals- und Lendenwirbelsäule fanden sich bei 71% Patienten typische Röntgenveränderungen. Auch in dieser Studie hatte keiner der Patienten eine komplette Ankylose der Wirbelsäule.

MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule und der ISG wurden vor Beginn der Therapie und nach 3 Monaten Therapiedauer durchgeführt.

Primärer Outcomeparameter

Der primäre Outcomeparameter war eine Verbesserung des BASDAI um $\geq 50\%$ nach 12 Wochen.

Statistik

Statistikuntersuchungen wurden als Intention to treat-Analysen und Analysen der Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen hatten (Completer-Analyse), durchgeführt. Der Wilcoxon signet rank-Test wurde zum Vergleich der Änderungen zwischen Baseline und Ergebnissen nach Therapie herangezogen. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant bewertet.

Tabelle 5: Zeitplan der Adalimumabstudie

Prozeduren	Screening Periode	Therapiephase										
	≤ 5 Tage vor Baseline	Base-line Tag 1	Woche 2*	Woche 4*	Woche 8*	Woche 12*	Woche 16*	Woche 20*	Woche 28*	Woche 36*	Woche 44*	Woche 52*/ET ^a
Einverständniserklärung	X											
Ein- und Ausschlusskriterien	X											
Demographie	X											
Anamnese	X	X ^b										
Körperliche Untersuchung	X			X		X		X	X	X	X	X
Enthesitis Index (MASES Index)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anzahl geschw. Gelenke		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitalzeichen, Gewicht	X			X		X		X	X	X	X	X
Rö-Thorax Interpretation ^c	X											
EKG	X											
Urinschwangerschaftstest	X											
Tuberkulintest 10 TE	X	ablesen										
GOT/GPT	X			X		X			X			X
Sonstige klinische Chemie	X								X			X
Hämatologie	X					X			X			X
BSG, CRP	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ANA	X					X						X
Urinstatus	X								X			X
HLA-B27 ^j	X											

Studienprozeduren	Screening Periode	Therapiephase										
	≤ 5 Tage vor Baseline	Base-line Tag 1	Woche 2*	Woche 4*	Woche 8*	Woche 12*	Woche 16*	Woche 20*	Woche 28*	Woche 36*	Woche 44*	Woche 52*/ET ^a
BASDAI	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BASFI	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BASMI, Thoraxexkursion	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-36™ Lebensqualität	X					X				X		X
Arzturteil (NRS)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patientenurteil (NRS)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schmerz (NRS)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nachtschmerz (NRS)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MRT WS / SIG	X					X						X ⁱ

- * Wochen nach erster Adalimumab-Gabe
- a Für Patienten, die die Studie vorzeitig beenden.
- b. Zwischenanamnese.
- c. Röntgen-Thorax innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening
- i. nur durchzuführen, wenn der Patient die Studie bis Woche 52 durchlaufen hat
- j. nur durchzuführen, wenn nicht bekannt
- Rö-Thorax Röntgen Thorax
- EKG Elektrokardiogramm
- BASDAI Bath ankylosing spondylitis disease activity index
- BASFI Bath ankylosing spondylitis functional index
- BASMI Bath ankylosing spondylitis metrology index
- SF-36 Short From - 36
- NRS Numerische Ratingskala
- MRT WS/ SIG Magnetresonanztomographie Wirbelsäule/ Sakroiliakalgelenke

3. Ergebnisse

3.1. Leflunomid

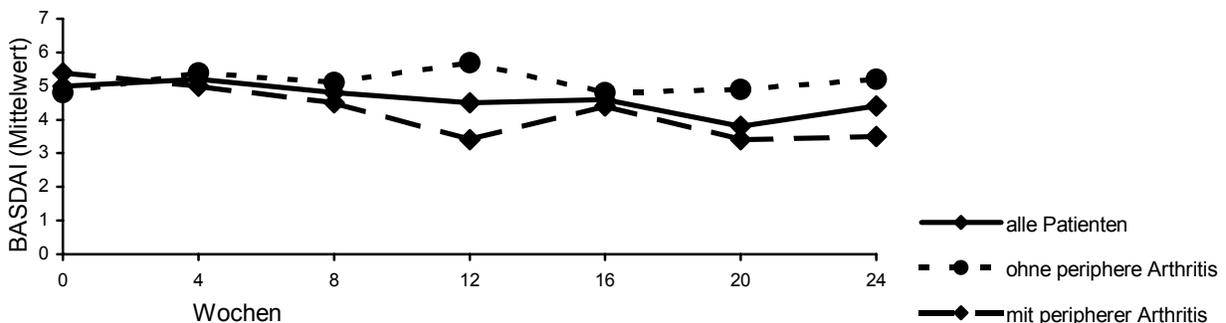
Zehn der zwanzig (50%) eingeschlossenen Patienten beendeten die Studie planmäßig nach 24 Wochen. 10 Patienten brachen die Studie vorzeitig wegen Ineffektivität, Nebenwirkungen oder Noncompliance ab.

Primärer Outcomeparameter

Eine Intention to treat-Analyse zugrundegelegt, fand sich im Vergleich zu Studienbeginn eine 25% Verbesserung des BASDAI nach 3 Monaten bei 35% der Patienten (n = 7) und nach 6 Monaten bei 25% (n = 5) der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen 20 Patienten. Eine Verbesserung des BASDAI um 50% fand sich bei 25% der Patienten (n = 5) nach 3 Monaten und bei 20% der Patienten (n = 4) nach 6 Monaten Therapie.

fand sich für die Gesamtgruppe der Patienten weder nach 3 noch nach 6 Monaten Therapie mit Leflunomid eine signifikante Verbesserung des BASDAI. Der mittlere BASDAI zu Studienbeginn betrug 5,0, nach 3 Monaten 4,6 (p = n.s.) und 4,0 nach 6 Monaten (p = n.s.) (Abbildung 13).

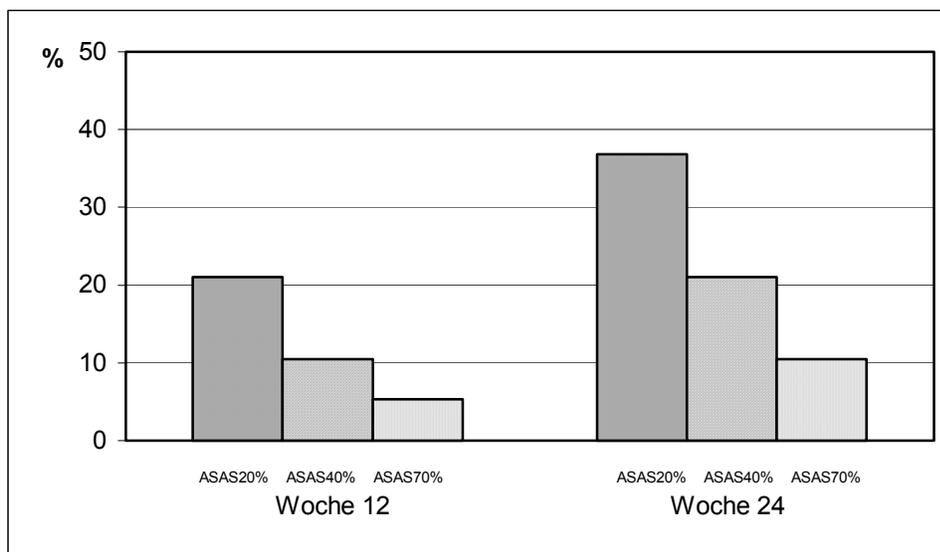
Abbildung 13: Verlauf des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) vor, während und am Ende der Therapie mit Leflunomid 20 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), unterteilt in die Gesamtgruppe, die Gruppe der Patienten mit zusätzlicher peripherer Arthritis (n = 10) und die Gruppe ohne periphere Arthritis. P = n.s. im Vergleich zwischen Baseline und Woche 24 für alle 3 Subgruppen.



ASAS Kriterien

Die ASAS 20%– Kriterien wurden nach 12 Wochen Therapie mit Leflunomid von 21% der Patienten (n = 4), ASAS 40% von 10,5% der Patienten (n = 2) und ASAS 70% von 1 Patienten (5%) erfüllt. Nach 24 Wochen Therapie erreichten 36,8% der Patienten (n = 7) ASAS 20%, 21% der Patienten (n = 4) ASAS 40% und 10,5% der Patienten ASAS 70% (Abbildung 14).

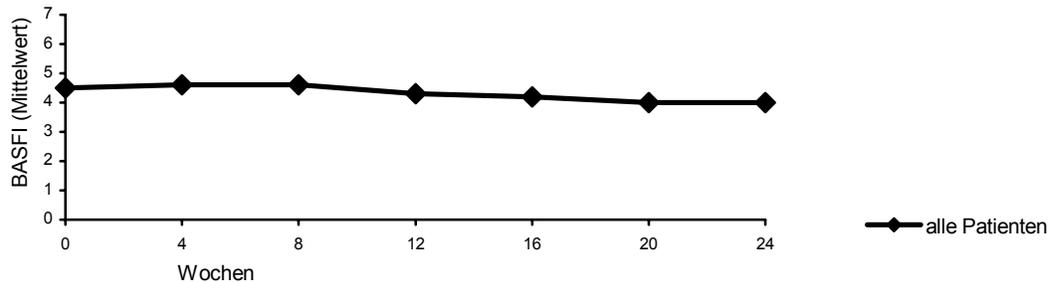
Abbildung 14: ASsessment of Anklyosing Spondylitis (ASAS)–Response-Kriterien nach 12 und 24 Wochen der Therapie mit Leflunomid 20 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).



Übrige Outcomeparameter

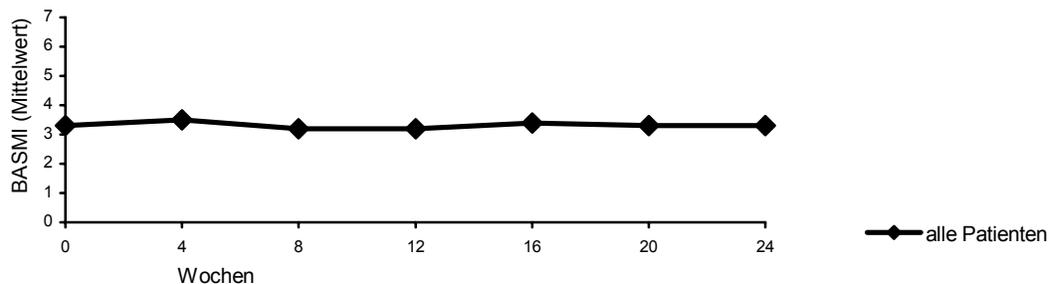
Keiner der übrigen Outcomeparameter erreichte im Mittel statistische Signifikanz für die Gesamtgruppe der untersuchten Patienten. Der Mittelwert des Funktionsindexes BASFI betrug zu Studienbeginn 4,5, nach 3 Monaten Therapie 4,3 und nach 6 Monaten 4,0 (Abbildung 15).

Abbildung 15: Verlauf des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) vor, während und am Ende der Therapie mit Leflunomid 20 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.



Für den BASMI (Messung der Wirbelsäulenbeweglichkeit) betrug der Mittelwert zu Baseline und zu Studienende jeweils 3,3 (Abbildung 16).

Abbildung 16: Verlauf des Bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI) vor, während und am Ende der Therapie mit Leflunomid 20 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS) $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.

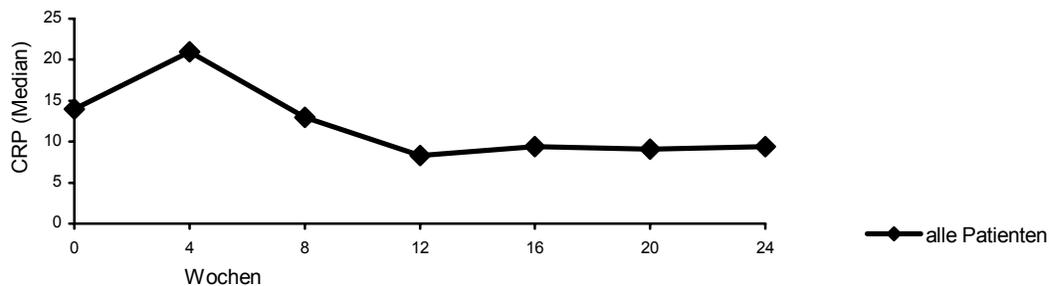


Das mittlere allgemeine Patientenurteil betrug zu Studienbeginn 5,6 nach 12 Wochen 5,3 und zum Ende der Studie 4,7. Das mittlere allgemeine Arzturteil verhielt sich ähnlich und war 5,7 zu Baseline, 5,4 zu Studienmitte und 4,9 nach 6 Monaten Therapie. Das allgemeine Schmerzurteil zeigte zu Studienanfang mit einem Mittelwert von 6,3, nach 12 Wochen 5,2 und nach 24 Wochen 4,7 eine tendenzielle Besserung, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Die körperliche Summenskala des SF-36 verbesserte sich tendenziell von 32,0 zu Baseline auf 36,4 in Studienmitte und 37,9 nach 6 Monaten Therapie, die mentale Summenskala zeigte zu

Studienbeginn einen Wert von 47,8, nach 12 Wochen 46,2 und nach 24 Wochen Therapie einen Wert von 46,9, wiederum ohne statistische Signifikanz.

Elf der 19 eingeschlossenen Patienten hatten ein erhöhtes CRP zu Studienbeginn. Das CRP, hier im Median dargestellt (Abbildung 17), als Parameter, der Ausreißer in dieser Gruppe unberücksichtigt lässt, zeigte keine signifikante Änderung im Studienverlauf und zu Studienende (Median CRP zu Baseline: 14,0 mg/l, Woche 12: 8,3 mg/l, Woche 24: 9,5 mg/l, p jeweils n.s.).

Abbildung 17: Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP, mg/l) vor, während und am Ende der Therapie mit Leflunomid 20 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). P = n.s., Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.

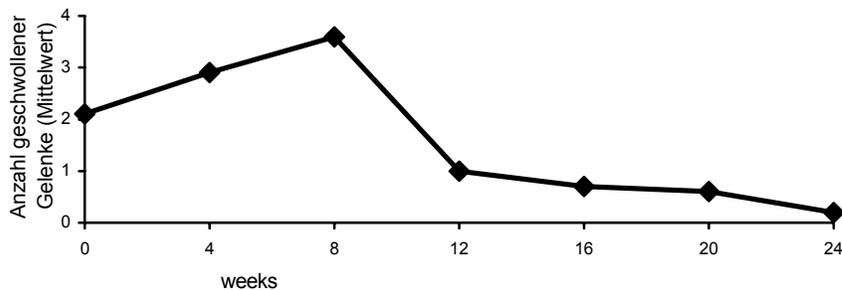


Eine Reduktion bzw. Absetzen der NSAR wurde bei den 5 Patienten beobachtet, die sich auch in ihrem BASDAI deutlich gebessert hatten.

Subgruppe der Patienten mit Psoriasis und mit peripherer Arthritis

Im Kontrast zu der Gesamtgruppe der behandelten Patienten fand sich eine signifikante Besserung der peripheren Arthritis. Bei den 10 AS-Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung verringerte sich die mittlere Anzahl entzündeter Gelenke von 1,7 zu Baseline auf 0,9 nach 12 Wochen Therapie ($p = 0.034$) und auf 0,2 nach 24 Wochen Therapie mit Leflunomid ($p = 0.039$) (Abbildung 18).

Abbildung 18: Anzahl geschwollener Gelenke bei der Subgruppe der Patienten mit peripherer Arthritis (n = 10) vor, während und nach Therapie mit Leflunomid 20 mg/ Tag bei aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). P = 0.039, Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.



Wieder eine Intention to treat-Analyse zugrundegelegt, fand sich bei diesen 10 Patienten mit peripherer Arthritis eine nichtsignifikante Reduktion des BASDAI von 5,0 zu Baseline auf 3,6 sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen, während in der Gruppe der Patienten ohne periphere Arthritis der BASDAI unverändert von 4,9 zu Baseline bei 5,1 in Woche 12 und 4,5 in Woche 24 blieb (Abbildung 13).

Von den 4 Patienten, die eine 50%-ige Besserung des BASDAI nach 24 Wochen erreichten, hatten vor Studienbeginn 3 Patienten periphere Arthritis, 3 Patienten Psoriasis und 2 Patienten beides.

MRT-Befunde

Bei 10 der 20 Patienten wurden vor Studienbeginn MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule und/oder der SIG angefertigt. Bei 5 in der Studie verbliebenen Patienten wurden Follow-up-Aufnahmen der jeweils entsprechenden Region durchgeführt. In 9 von 10 MRT-Untersuchungen vor Studienanfang fanden sich akut-entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule und/oder der SIG. In den 5 Follow-up- Untersuchungen fanden sich keine signifikanten Verbesserungen. Der mittlere Score für die Wirbelsäule betrug zu Baseline 5.6 und 4.8 nach 24 Wochen (p = n.s.). Für die SIG betrug der mittlere Score zu Studienbeginn 3.6 und 3.4 nach 24 Wochen (p = n.s.).

Tabelle 6: Scores für akut entzündliche Veränderungen anhand von Magnet Resonanz Tomographie (MRT) – Untersuchungen der Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenke zu Baseline und nach 24 Wochen bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis unter Therapie mit Leflunomid 20mg/Tag

	Baseline	Woche 24	Signifikanz
Sakroiliakalgelenke	5,6	4,8	p = n.s.
Wirbelsäule	3,6	3,4	p = n.s.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen waren häufig: 6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Nebenwirkungen, 5 wegen Ineffektivität und 3 Patienten nannten als Grund für das vorzeitige Beenden der Studie beides, Nebenwirkungen und Ineffektivität (Tabelle 6). Ein Patient hatte 8 Wochen nach Studienbeginn ein Rezidiv einer Uveitis.

Tabelle 7: Gründe für den Studienabbruch und Abbruchzeitpunkt einer Therapie mit Leflunomid 20mg/ Tag über 24 Wochen bei 10 von 20 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).

Grund des Studienabbruchs	Anzahl der Patienten*	Woche des Studienabbruchs
<u>Ineffektivität</u>	5	
<u>Nebenwirkungen</u>	6	
<i>Patient 1: systemische allergische Hautreaktion</i>		20
<i>Patient 2: Diarrhoe, Übelkeit, Impotenz, Tachykardie</i>		16
<i>Patient 3: allergische Hautreaktion, Durchfall</i>		12
<i>Patient 4: Transaminasenanstieg</i>		12
<i>Patient 5: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen</i>		02
<i>Patient 6: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen</i>		08
<u>Incompliance</u>	2	

* Bei 3 Patienten führte beides, Ineffektivität und Nebenwirkungen, zum Studienabbruch.

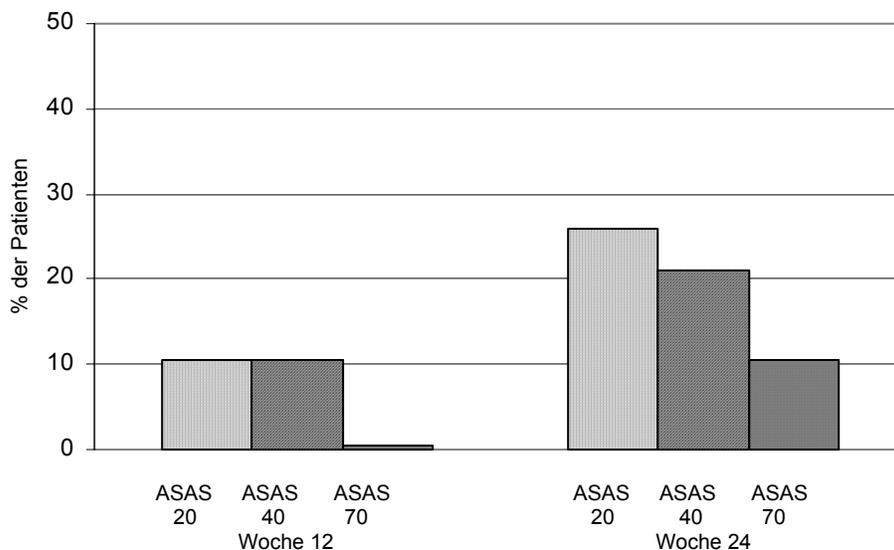
3.2. Anakinra

13 von 20 (65%) Patienten beendeten die Studie protokollgemäß nach 24 Wochen. 7 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Ineffektivität beziehungsweise Intoleranz gegenüber Nebenwirkungen an der Injektionsstelle.

Primärer Outcomeparameter

Wieder eine Intention-to-treat-Analyse zugrundegelegt, verbesserten sich hinsichtlich der ASAS-Response-Kriterien nach 12 Wochen Therapie mit Anakinra 10,5% der Patienten um 20% und der gleiche Prozentsatz um 40%. Kein Patient erreichte eine Besserung um 70%. Nach 24 Wochen Therapie erreichten 26% der Patienten (n = 5) ASAS 20%, 21% der Patienten ASAS 40% (n = 4) und 10,5% der Patienten (n = 2) ASAS 70% (Abbildung 19).

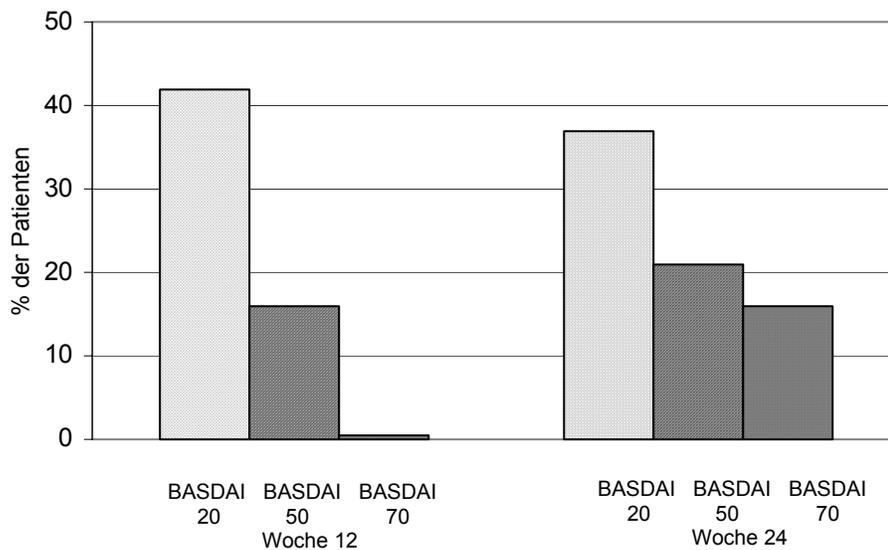
Abbildung 19: ASsessment of Anklyosing Spondylitis (ASAS) – Response-Kriterien nach 12 und 24 Wochen der Therapie mit Anakinra 100 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).



Bezüglich des Aktivitätsindex BASDAI fand sich nach 12 Wochen eine Besserung um 20% bei 42% der Patienten, nach 24 Wochen bei 37%. Eine Besserung um 50% des BASDAI fand sich bei 16% der Patienten nach 12 Wochen Therapie und bei 21% der Patienten zu Studienende.

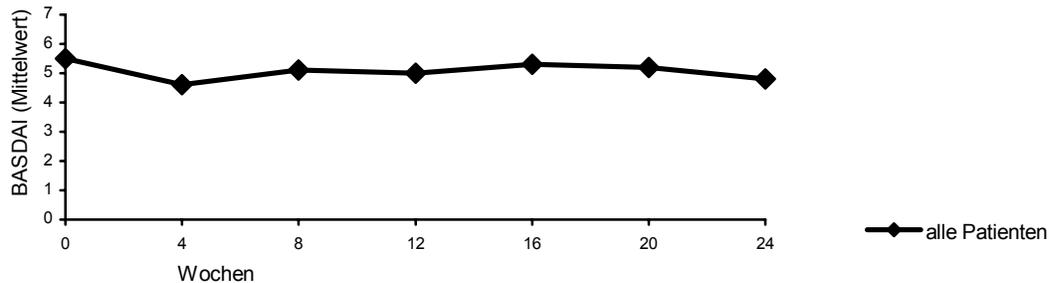
Eine Besserung um mindestens 70% des BASDAI fand sich bei keinem Patienten nach 12 Wochen, jedoch bei 16% der Patienten (n = 3) nach 24 Wochen Therapie (Abbildung 20).

Abbildung 20: Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) nach 12 und 24 Wochen Therapie mit Anakinra 100 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).



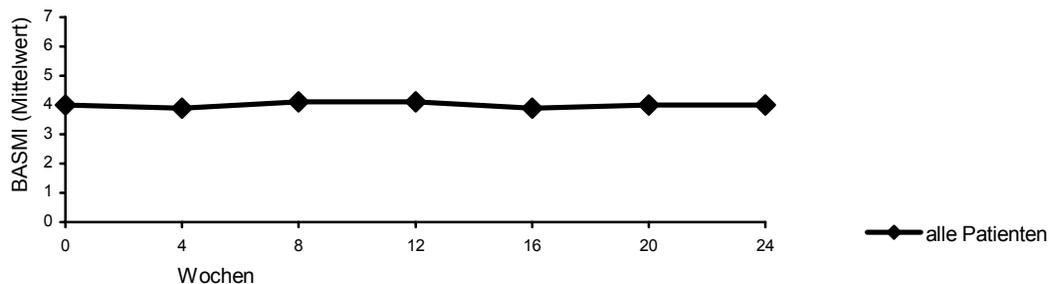
Insgesamt fand sich eine nicht signifikante Besserung des Gesamt - BASDAI über den Studienzeitraum von 6 Monaten von 5,8 zu Baseline, zu 5,0 in Woche 12, $p = n.s.$, zu 4,8 in Woche 24, $p = n.s$ (Abbildung 21). Keine der Einzelkomponenten des BASDAI außer der kombinierte Score für Morgensteifigkeit (Mittelwert der BASDAI Fragen 5 und 6) besserte sich signifikant (6,5 zu Baseline versus 5,0 in Woche 12, $p = 0.037$, versus 4,6 in Woche 24, $p = 0.006$).

Abbildung 21: Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) vor, während und nach 24 Wochen Therapie mit Anakinra 100 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.



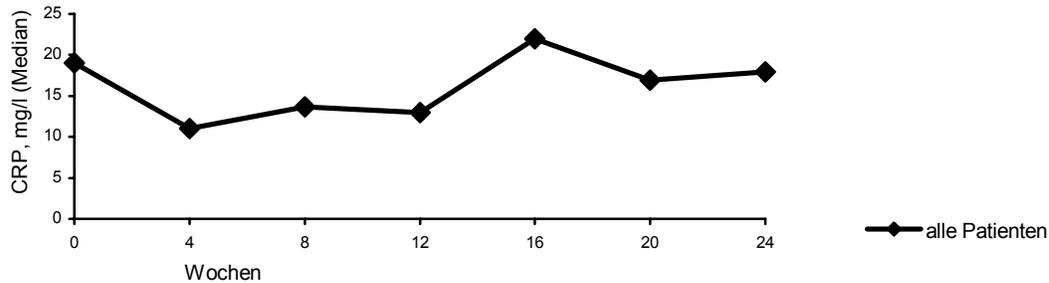
Es fanden sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Änderungen für BASFI, BASMI (Abbildung 22), allgemeines Patienten- oder – Arzturnteil sowie allgemeinen Schmerz (jeweils NRS).

Abbildung 22: Bath ankylosing spondylitis mobility index (BASMI) vor, während und nach 24 Wochen Therapie mit Anakinra 100 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.



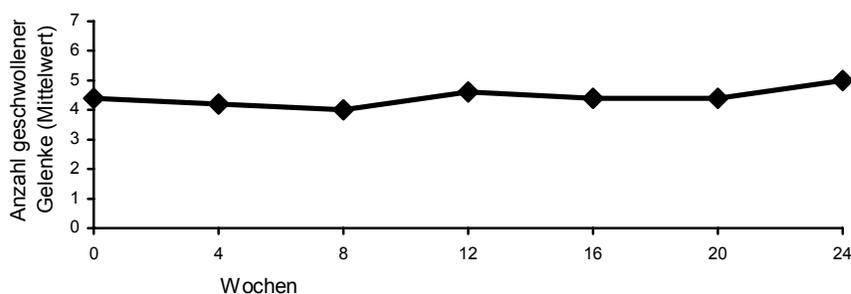
Das mittlere CRP fiel signifikant nach 12 Wochen Therapie von 22,3 mg/l auf 14,9 mg/l, $p = 0.016$. Dieser Effekt hielt jedoch nicht über den Studienzeitraum von 24 Wochen an (in Woche 24 mittleres CRP 33,1 mg/l, $p = n.s.$) (Abbildung 23).

Abbildung 23: Verlauf des C-reaktiven Proteins im Median vor, während und nach 24 Wochen Therapie mit Anakinra 100 mg/ Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.



Bei den 5 Patienten, die zu Beginn der Studie eine periphere Arthritis aufwiesen, war keine Verringerung der Anzahl geschwollener Gelenke nachweisbar (mittlere Anzahl geschwollener Gelenke 1,2 zu Baseline und Woche 24) (Abbildung 24).

Abbildung 24: Veränderung der Anzahl geschwollener Gelenke in der Subgruppe der Patienten mit peripherer Arthritis ($n = 5$) vor, während und nach 24 Wochen Therapie mit Anakinra 100 mg/Tag bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 24.



Bei den 4 Patienten, die nach 24 Wochen Therapie ASAS 40% erreichten, fiel der mittlere BASDAI signifikant von 6,2 zu Baseline auf 2,1 nach 24 Wochen. Bei zwei dieser 4 Patienten sank das initial erhöhte CRP auf Normalwerte ab. Die klinische Besserung bei diesen 4 Patienten trat nach 8 bis 12 Wochen Therapie mit Anakinra ein.

MRT Befunde

Bei 14 der 15 MRT Aufnahmen, die vor Beginn der Studie vorhanden waren, zeigten sich akute entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule oder der SIG. In den 10 Folgeuntersuchungen zu Studienende fand sich keine Besserung der akut-entzündlichen Läsionen (WS: mittlerer Score zu Baseline 9 im Vergleich zu 8 nach 24 Wochen, $p > 0.05$; ISG: mittlerer Score 2 zu Baseline im Vergleich zu 2 in Woche 24, $p > 0.05$), Tabelle 8. Auch bei den Patienten, die eine klinisch signifikante Verbesserung erreicht hatten, fand sich keine Besserung der akut entzündlichen Veränderungen in den MRT-Aufnahmen.

Tabelle 8: Scores für akut entzündliche Veränderungen anhand von Magnet Resonanz Tomographie (MRT) – Untersuchungen zu Baseline und nach 24 Wochen von Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenken bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis unter Therapie mit Anakinra 100 mg/Tag

	Baseline	Woche 24	Signifikanz
Sakroiliakalgelenke	2	2	$p = \text{n.s.}$
Wirbelsäule	9	8	$p = \text{n.s.}$

Nebenwirkungen/ Gründe für den Studienabbruch

Anakinra wurde von den Patienten gut vertragen. Am häufigsten kam es zu Injektionsreaktionen an der Einstichstelle, die bei 90% der Patienten auftraten. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, keine schweren oder opportunistischen Infektionen. 6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Ineffektivität, ein Patient wegen Injektionsreaktionen der Haut (Tabelle 9).

Tabelle 9: Gründe für den Studienabbruch und Abbruchzeitpunkt einer Therapie mit Anakinra 100mg/ Tag über 24 Wochen bei 7 von 20 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).

Grund des Studienabbruchs	Anzahl der Patienten (n)	Woche des Studienabbruchs
<u>Gesamt</u>	7	Woche 8 - 16
<u>Ineffektivität</u>	6	Patient 1 – Woche 8 Patient 2 bis 3 – Woche 12 Patient 4 bis 6 - Woche 16
<u>Nebenwirkungen</u> (lokale Hautreaktion)	1	Woche 8

3.3. Adalimumab

Insgesamt haben 14 von 15 (93%) Patienten den Zeitpunkt Woche 12 durchlaufen.

Primärer Outcomeparameter

Im Kontrast zu den beiden weiter oben beschriebenen Studien fand sich eine signifikante Verbesserung fast aller Outcomeparameter. Es wurde eine intention to treat-Analyse der 15 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, zugrundegelegt. Nach Woche 12 fand sich eine Verbesserung des BASDAI um 20% bei 66,6% der Patienten, eine Verbesserung des BASDAI um 50% bei 46,6% der Patienten und eine Verbesserung des BASDAI um 70% bei 13,3% der Patienten (Abbildung 25). Es fand sich ebenfalls eine signifikante Besserung des mittleren BASDAI bereits von Woche 2 an (mittlerer BASDAI zu Baseline 6,6 versus 4,7 in Woche 2, $p = 0,000$, versus 3,9 in Woche 12, $p = 0,000$) (Abbildung 26). Gleiches gilt für die Einzelkomponenten des BASDAI. Alle Parameter besserten sich bereits nach Woche 2 signifikant.

Abbildung 25: Verbesserung des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) um 20%, 50% und 70% nach 2 und 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).

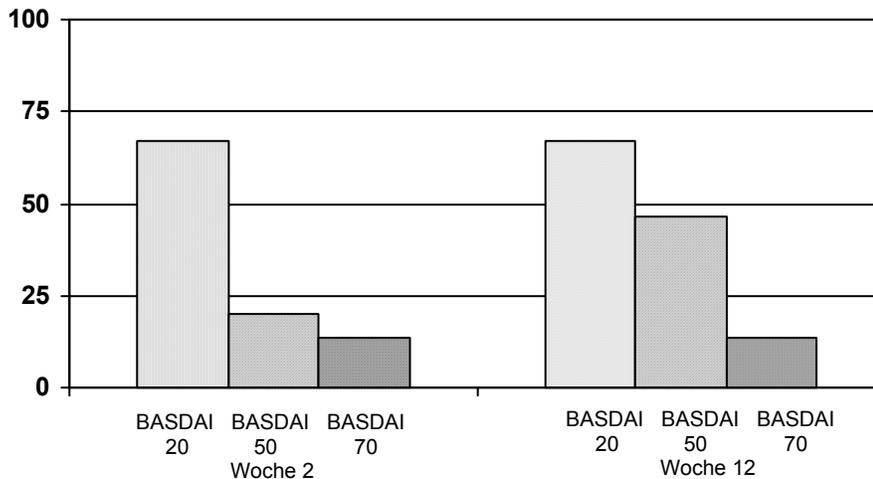
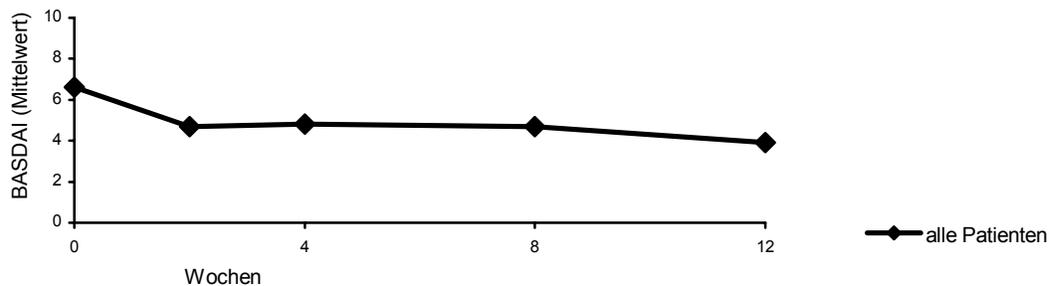


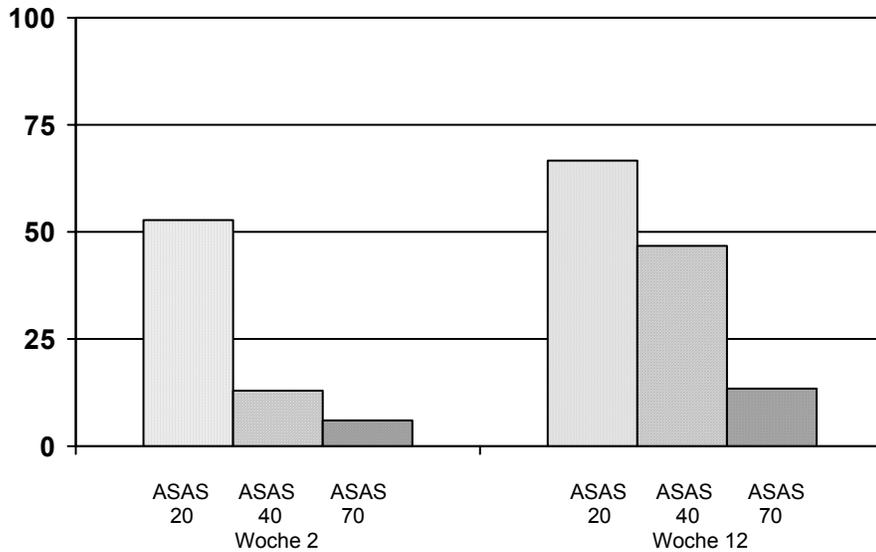
Abbildung 26: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) vor, während und nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P < 0.001$, Vergleich Baseline, Woche 12.



Übrige Outcomeparameter:

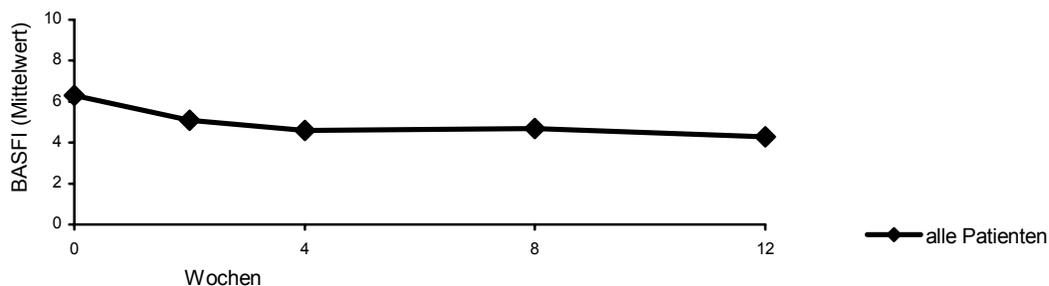
Die ASAS-Kriterien verhielten sich sehr ähnlich zum BASDAI. In Woche 12 wurde ASAS 20 von 66,6% der Patienten, ASAS 40 von 46,7% der Patienten und ASAS 70 von 13,3% der Patienten erreicht (Abbildung 27).

Abbildung 27: 20%, 40% und 70% ASAssessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS)– Response-Kriterien nach 2 und 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 14 Tage bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).



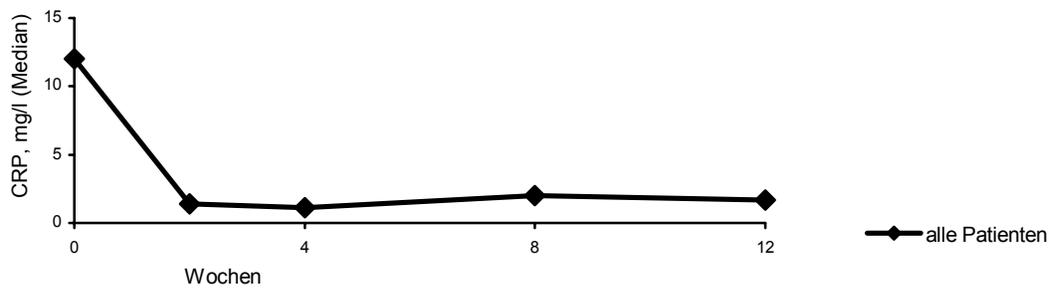
Eine ebenfalls signifikante Besserung fand sich für die Mittelwerte des BASFI (Baseline 6,3 versus 4,3 in Woche 12, $p = 0,001$) (Abbildung 28), das allgemeine Schmerzurteil (Baseline 7,4 versus 4,1 in Woche 12, $p = 0,000$), den Score für nächtlichen Schmerz (Baseline 7,3 versus 4,0 in Woche 12, $p = 0,000$) sowie für das allgemeine Patientenurteil (Baseline 7,3 versus 4,3 in Woche 12, $p = 0,000$).

Abbildung 28: Verlauf des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) vor, während und nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 14 Tage bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = 0.001$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 12.



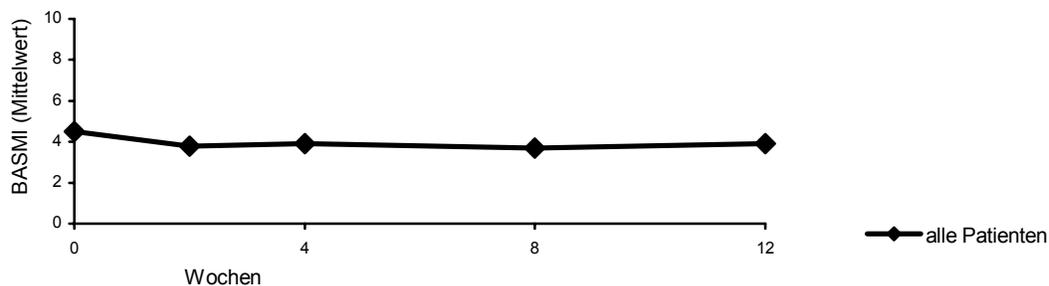
Gleiches gilt für die Entzündungsparameter CRP und BSG. Bereits von Woche 2 an fielen diese im Mittel signifikant in Normalbereiche ab (CRP: Baseline 15,1 mg/l versus 2,5 mg/l in Woche 2, $p = 0,000$, versus 7,8 mg/l in Woche 12, $p = 0,015$ (Abbildung 29). BSG: Baseline 25,9 mm/h versus 9,2 mm/h in Woche 2, $p = 0,000$, versus 6,9 mm/h in Woche 12, $p = 0,000$).

Abbildung 29: Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) vor, während und nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 14 Tage bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P < 0.001$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 12.



Lediglich der BASMI zeigte nur eine tendenzielle Besserung ohne statistische Signifikanz in Woche 12 (Baseline 4,5 versus 3,9 in Woche 12, $p = n.s.$) (Abbildung 30).

Abbildung 30: Verlauf des Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) vor, während und nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 14 Tage bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 12.

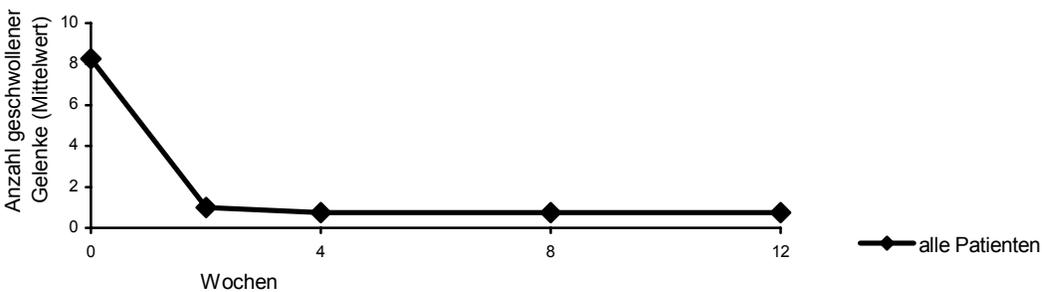


Die körperliche Summenskala des SF36 zeigte eine signifikante Verbesserung gegenüber Baseline, die mentale Summenskala verbesserte sich ebenfalls, jedoch ohne statistische

Signifikanz (körperliche Summenskala zu Baseline: 27,6 versus 36,4 in Woche 12, $p = 0,003$, mentale Summenskala zu Baseline 46,5 versus 49,9 in Woche 12, $p = n.s.$).

Vier Patienten hatten zu Studienbeginn eine periphere Arthritis. Die mittlere Anzahl der geschwollenen Gelenke dieser 4 Patienten betrug zu Studienbeginn 8,5 und ging bereits nach 2 Wochen auf 1 zurück. Dieser Rückgang hielt bis Woche 12 an (Abbildung 31). Eine statistische Signifikanz kann aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht angegeben werden.

Abbildung 31: Verlauf der Anzahl geschwollener Gelenke bei Patienten mit peripherer Arthritis vor, während und nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 14 Tage bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). $P = n.s.$, Vergleich zwischen Baseline und Woche 12.



Die Anzahl der enthesitischen Lokalisationen ging über den Beobachtungszeitraum nicht zurück. Insgesamt gaben 11 von 15 Patienten druckschmerzhafte Lokalisationen an.

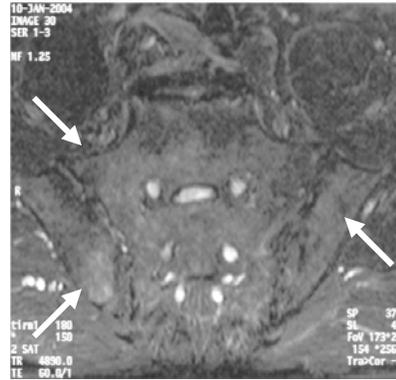
MRT Befunde

Bei 13 der 15 in die Studie eingeschlossenen Patienten war ein MRT der SIG vor Studienbeginn vorhanden. Hier zeigten sich bei 11 Patienten akut entzündliche Veränderungen. Nach 12 Wochen wurden bei 10 Patienten MRT-Aufnahmen der SIG wiederholt. Hierbei fand sich eine nicht signifikante Besserung der akut entzündlichen Läsionen (mittlerer Score bei Baseline 3,3 versus 1,8 in Woche 12, $p = n.s.$) (Tabelle 10, Abbildung 32).

Abbildung 32: Beispiel für die Reduktion akuter MRT-Veränderungen (TIRM) der Sakroiliakgelenke vor und nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 14 Tage bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). Die Pfeile markieren Lokalisationen mit Rückgang des Knochenmarködems (weiß) als MR-tomographisch nachweisbares Korrelat für Entzündung.



Baseline



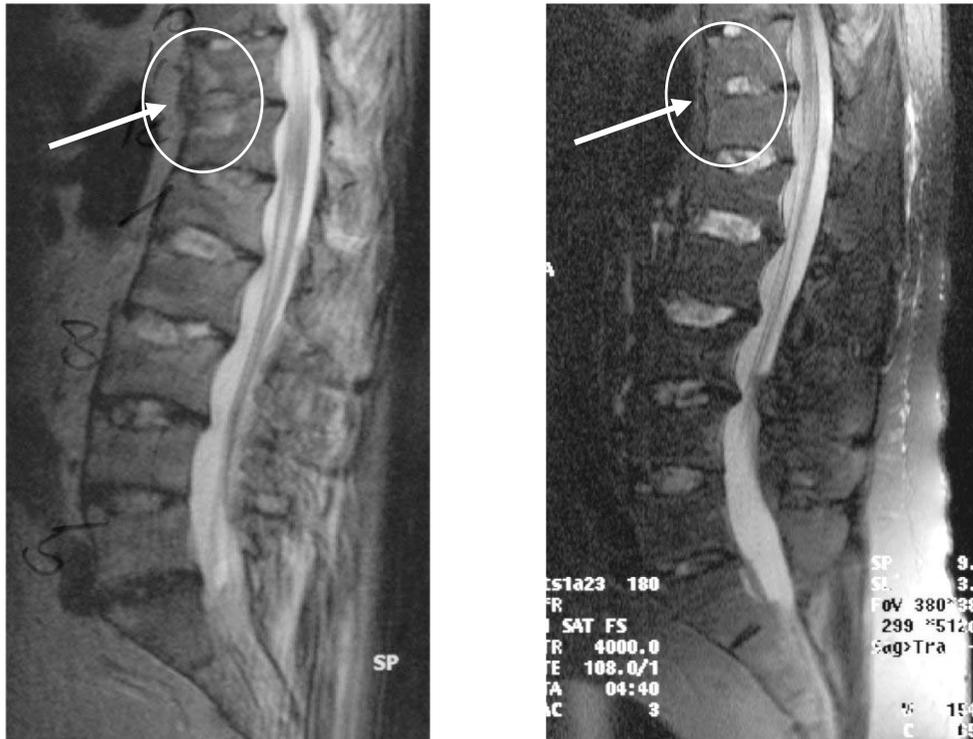
Woche 12

Bei 12 der 15 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule vor Studienbeginn vorhanden. Hierbei zeigten sich bei 10 Patienten akut entzündliche Veränderungen. Bei 8 Patienten wurden nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab MRT-Aufnahmen der Wirbelsäule wiederholt. Hierbei fand sich ebenfalls eine tendenzielle Verbesserung der akut entzündlichen Läsionen, jedoch wieder ohne statistische Signifikanz (mittlerer Score zu Baseline 3,9 versus 1,6 in Woche 12, $p = n.s.$) an (Tabelle 10, Abbildung 33).

Tabelle 10: Scores für akut entzündliche Veränderungen anhand von Magnet Resonanz Tomographie (MRT) – Untersuchungen von Wirbelsäule und Sakroiliakgelenken bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis unter Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen zu Baseline und nach 12 Wochen.

	Baseline	Woche 12	Signifikanz
Sacroiliakgelenke	3,3	1,8	p = n.s.
Wirbelsäule	3,9	1,6	p = n.s.

Abbildung 33: Beispiel für die Reduktion akuter MRT-Veränderungen der Wirbelsäule vor und nach 12 Wochen Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 14 Tage bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).



Nebenwirkungen/ Gründe für den Studienabbruch:

Es fand sich im Beobachtungszeitraum eine Reaktivierung einer Uveitis bei einem Patienten und ein Neuauftreten einer Uveitis bei einem Patienten, der zuvor nie unter Uveitis gelitten hatte. Innerhalb der 12 Wochen Therapie traten keine schwerwiegenden unerwünschten

Ereignisse auf. Es fanden sich im Beobachtungszeitraum insgesamt 45 unerwünschte Ereignisse, davon waren die meisten Infekte der oberen Atemwege (n = 10), Kopfschmerzen (n = 6) und gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe (n = 4) oder Magenschmerzen (n = 3). Von 2 Patienten wurden Reaktionen an der Einstichstelle berichtet, die jedoch nicht zum Abbruch der Studie führten. Ein Patient beendete die Studie vorzeitig nach Woche 4 aus persönlichen Gründen.

Tabelle 11: Gründe für den Studienabbruch und Abbruchzeitpunkt sowie Nebenwirkungen unter Therapie mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen über 12 Wochen bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS).

	Anzahl der Patienten (n)	Woche des Studienabbruchs
Studienabbruch (persönliche Gründe)	1	4
Nebenwirkungen	Anzahl der Ereignisse (n)	
Infekt der oberen Atemwege		10
Kopfschmerzen		6
Durchfall		4
Magenschmerzen		3
lokale Hautreaktion		2
Ineffektivität		0

3.4. Vergleich der drei Studien

Im Folgenden sind die Ergebnisse der drei Studien nochmals nebeneinander gestellt (Tabelle 12). Es wird klar, dass Leflunomid und Anakinra keine deutliche Wirksamkeit in der Therapie von Patienten mit aktiver AS zeigen. Im Gegensatz dazu finden sich bereits nach 12 Wochen Therapie eindeutige, statistisch signifikante Verbesserungen fast aller untersuchter Parameter bei Therapie mit Adalimumab. Der BASDAI verbesserte sich signifikant nur bei Patienten mit aktiver AS, die mit Adalimumab behandelt wurden, von 6,6 zu Baseline auf 3,9 in Woche 12. Über den längeren Beobachtungszeitraum fand sich keine signifikante Besserung des BASDAI in den beiden anderen Studien.

Gleichsinnig fand sich eine signifikante Verbesserung des BASFI, des Patienten- und Arzturteils, des allgemeinen Schmerzes und der beiden Hauptdomänen des SF-36 nur bei der Adalimumabstudie (Tabelle 12). Vergleicht man diese subjektiven Parameter mit den Auswertungen des CRP und dem Ausmaß akuter entzündlicher Veränderungen im MRT, so

finden sich wiederum gleichsinnig nur bei der Adalimumabstudie eindeutige, wegen der geringen Fallzahl teils jedoch nicht signifikante Verbesserungen.

Abzugrenzen ist die Verringerung der Anzahl der geschwollenen Gelenke. Hierbei konnte keine Verbesserung unter einer Therapie mit Anakinra, jedoch eindeutig bei den Medikamenten Leflunomid, hier auch signifikant, und Adalimumab festgestellt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Outcomeparameter der klinischen Studien mit Leflunomid, Anakinra und Adalimumab bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis im Vergleich.

Parameter	Leflunomid			Anakinra			Adalimumab		
	Wo 0	Wo 24	p	Wo 0	Wo 24	p	Wo 0	Wo 12	p
BASDAI ⁽¹⁾	5	4	n.s.	5,8	4,8	n.s.	6,6	3,9	0,000
ASAS 20	NA	36,8%	NA	NA	26%	NA	NA	66,6%	NA
ASAS 40	NA	21%	NA	NA	21%	NA	NA	46,7%	NA
ASAS 70	NA	10,5%	NA	NA	10,5%	NA	NA	13,3%	NA
BASFI ⁽¹⁾	4,5	4	n.s.	5,0	5,0	n.s.	6,3	4,3	0,001
BASMI ⁽¹⁾	3,3	3,3	n.s.	4,0	3,9	n.s.	4,5	3,9	n.s.
Patientenurteil ⁽¹⁾	5,6	4,7	n.s.	6,9	6,2	n.s.	7,3	4,3	0,000
Arzturteil ⁽¹⁾	5,7	4,9	n.s.	6,8	6,1	n.s.	7,7	4,2	0,000
Allg. Schmerz ⁽¹⁾	6,3	4,7	n.s.	7,2	5,9	n.s.	7,4	4,1	0,000
SF-36 KSK ⁽¹⁾	32,0	37,9	n.s.	31,6	34,5	n.s.	27,6	36,4	0,003
SF-36 PSK ⁽¹⁾	47,8	46,9	n.s.	40,7	44,6	n.s.	46,5	49,9	n.s.
CRP ⁽²⁾	14,0	9,5	n.s.	19,0	17,9	n.s.	11	1,4	0,000
Periph. Arthritis ⁽³⁾	1,7	0,2	0,039	1,2	1,2	n.s.	8,5	1	n.s.
MRT SIG ⁽¹⁾	3,6	3,4	n.s.	2	2	n.s.	3,3	1,8	n.s.
MRT WS ⁽¹⁾	5,6	4,8	n.s.	9	8	n.s.	3,7	2,9	n.s.

⁽¹⁾ Mittelwerte

⁽²⁾ Median (mg/l)

⁽³⁾ Anzahl geschwollener Gelenke bei Woche Patienten mit peripherer Arthritis (Leflunomidstudie n=10, Anakinrastudie n=5, Adalimumabstudie n=4)

Wo Woche

p p-Wert

BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

ASAS ASessments in Ankylosing Spondylitis

BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

SF-36 Short Form-36

KSK Körperliche Summenkomponente

PSK Psychische Summenkomponente

CRP C-Reatives Protein

MRT Magnet Resonanz Tomographie

WS Wirbelsäule

SIG Sakroiliakgelenke

NA not applicable

n.s. nicht signifikant

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden offene Pilotstudien (Phase II) zur Evaluation der Effektivität und Sicherheit verschiedener krankheitsmodifizierender Antirheumatika bei aktiver AS durchgeführt. Um bereits für andere Diagnosen zugelassene Medikamente auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit in einer anderen Indikation zu prüfen, stellt diese Methode einen sinnvollen und ökonomischen Weg dar. Eine Voraussetzung hierfür ist, eine Powerkalkulation vornehmen zu können, die sich auf die Erfahrungen bezüglich der zu erwartenden Placeboresponse in placebokontrollierten Studien einer gleichen Patientenpopulation stützt (105). Eine solche Placeboresponse sollte überschritten werden, um das Medikament als möglicherweise effektiv einstufen zu können. Sollten sich die Therapeutika als wirksam und sicher in einer entsprechenden offenen Pilotstudie herausstellen, können anschließend die Ergebnisse mittels größer angelegter, multizentrischer, placebokontrollierter Phase III - Studien evaluiert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die antirheumatischen krankheitsmodifizierenden Medikamente Leflunomid, Anakinra und Adalimumab auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit AS zu untersuchen. Dies ist besonders relevant vor dem Hintergrund, dass es kaum etablierte medikamentöse Therapien neben den NSAR für die AS gibt. Kürzlich ist ein entscheidender Durchbruch in der Therapie der AS mit den TNF-alpha-Blockern Infliximab und Etanercept gelungen (11, 12, 40, 41). Aber auch diese Medikamente haben einen entscheidenden Effekt (50% Verbesserung des initialen BASDAI) nur bei zirka der Hälfte der Patienten. Die andere Hälfte der Patienten profitiert weniger klar oder gar nicht. Es können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Zu bedenken ist auch ein sehr hoher Preis dieser Medikamente. Somit ist die Suche nach alternativen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika äußerst wichtig. Zusätzlich ist vor dem Hintergrund der immer wieder diskutierten Frage, ob, im Parallelschluss zu der Therapie der rheumatoiden Arthritis, Kombinationen mit TNF-alpha-Blockern und krankheitsmodifizierenden Antirheumatika zu noch besserer Effektivität bei tolerierbarer Sicherheit für den Patienten führen, die Suche nach effektiven Kombinationspartnern interessant. Den TNF-alpha-Blocker Adalimumab bei Patienten mit AS zu untersuchen liegt nahe, da die anderen beiden TNF-alpha-Blocker sehr wirksam sind, Adalimumab aber aus vollständig menschlichen Proteinen hergestellt ist, und somit angenommen wird, dass das Risiko für allergische Reaktionen geringer ist. Zusätzlich wird

Adalimumab als subkutane Injektion alle 14 Tage komfortabler als Infliximab und Etanercept verabreicht und könnte somit vom Patienten besser angenommen werden.

Die erwartete Wirksamkeit war bei den drei untersuchten Medikamenten verschieden, so dass der primäre Outcomeparameter entsprechend verschieden gewählt wurde. Initial war der BASDAI als primärer Outcomeparameter gewählt worden als Indikator für die Krankheitsaktivität. Von Leflunomid wurde erwartet, dass mindestens ein 25%-iges Ansprechen vorhanden sein soll, um eine Wirksamkeit sicher von einer Placeboantwort abzugrenzen. Gleichzeitig zeichnete sich im Verlauf über die letzten Jahre ab, dass die ASAS-Responsekriterien noch klarer zwischen Placebo und Verum differenzieren können (115), so dass in der Anakinrastudie diese Parameter herangezogen wurden. Im Parallelschluss zu den Responseraten bei den anderen Studien mit TNF-alpha-Blockern (11, 12, 40, 41) wurde von Adalimumab erwartet, dass eine gleich gute Response erreicht wird, um mit den anderen TNF-alpha-Blockern konkurrenzfähig zu sein. Daher wurde als primärer Outcomeparameter eine Verbesserung des BASDAI um mindestens 50% gefordert.

4.1. Leflunomid

Die Ergebnisse der offenen Studie mit Leflunomid bei 20 Patienten mit aktiver AS zeigten, dass Leflunomid bei der axialen Symptomatik der ankylosierenden Spondylitis nicht wirksam ist, jedoch möglicherweise Effekt auf die periphere Gelenkbeteiligung im Rahmen der AS hat.

Die Hälfte der Patienten hat die Studie wegen Ineffektivität, Nebenwirkungen oder aus beiden Gründen vorzeitig beendet. Den primären Outcomeparameter, eine mindestens 25% Verbesserung des BASDAI in Woche 24, haben 25% der Patienten erreicht. Dies entspricht in etwa der zu erwartenden Placeboresponse. In unserer randomisierten placebokontrollierten Studie mit Infliximab bei Patienten mit aktiver AS (11) erreichten 34,3% der Placebopatienten eine 25% Verbesserung des initialen BASDAI. Aus NSAR-Studien ist bekannt, dass ca. 25% der Placebopatienten Responder sind (114).

Es fand sich auch keine signifikante Verbesserung des mittleren BASDAI oder der anderen sekundären Outcomeparameter.

Unsere Ergebnisse sind sehr ähnlich denen aus den Therapiestudien mit Sulfasalazin (SSZ) bei AS. In zwei multizentrischen plazebokontrollierten Studien mit Patienten mit vergleichbarer Krankheitsaktivität und -dauer war SSZ nicht effektiver als Plazebo (48, 59).

Im Gegensatz zur axialen Symptomatik konnten wir jedoch eine Effektivität bei der peripheren Arthritis demonstrieren. Ähnlich wie bei der Therapie mit Sulfasalazin fand sich eine signifikante Reduktion der Anzahl geschwollener Gelenke bei den 10 Patienten mit peripherer Beteiligung. Bei 4 der 5 Patienten, die eine zumindest 25% Verbesserung des BASDAI zu Studienende erreichten, lag initial eine periphere Arthritis vor, so dass anzunehmen ist, dass die Besserung der peripheren Arthritis den Hauptanteil an der Verbesserung der Krankheitsaktivität hatte. Drei dieser 5 Patienten litten außerdem noch an Psoriasis. Dies entspricht Erfahrungen aus einer multizentrischen plazebokontrollierten Studie bei 190 Patienten mit Psoriasisarthritis, in der gezeigt werden konnte, dass eine Therapie mit Leflunomid zu einer signifikanten Besserung der Krankheitsaktivität gegenüber Plazebo führt (92). Ob Leflunomid hauptsächlich bei Psoriasisarthritis oder allgemein bei peripherer Arthritis bei Patienten mit AS effektiv ist, muss in zukünftigen Studien gezeigt werden.

In einer ebenfalls kürzlich veröffentlichten plazebokontrollierten Studie an 45 AS Patienten, bei der 30 Patienten Leflunomid und 15 Patienten Plazebo über 24 Wochen erhielten, zeigte sich ähnlich wie in unserer Studie keine signifikante Besserung im primären Outcomeparameter ASAS 20 und kein signifikanter Unterschied zu Plazebo (102). Um eine Subgruppenanalyse bezüglich peripherer Arthritis vorzunehmen, war die untersuchte Gruppe zu klein.

Verglichen mit Studien zu Leflunomid bei RA schieden etwas mehr Patienten vorzeitig wegen Nebenwirkungen, Ineffektivität oder Noncompliance in der vorliegenden Studie aus (50%) als erwartet. In den RA-Studien brachen ca. 28% bis 47% der Patienten vorzeitig die Studie ab (91). Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren jedoch denen bei RA-Patienten sehr ähnlich (Tabelle 6). Anders jedoch als bei den RA-Studien fand sich bei unseren Patienten kein Neuauftreten einer arteriellen Hypertonie. Möglicherweise ist dies auf Unterschiede in der Studienpopulation zurückzuführen, welche in unserer AS-Studie deutlich jünger und in besserem Gesundheitszustand war, als dies üblicherweise bei RA der Fall ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Leflunomid die axiale Symptomatik bei Patienten mit aktiver AS nicht beeinflusst, aber

möglicherweise ist Leflunomid, ähnlich wie andere DMARDs, die effektiv bei RA sind, eine neue Option für die SpA Patienten mit peripherer Arthritis. Dies sollte in größeren Studien, die sich auf diese Subgruppe konzentrieren, überprüft werden.

4.2. Anakinra

In dieser offenen Studie mit 20 NSAR- refraktären AS-Patienten zeigte die Therapie mit Anakinra nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten einen Effekt. Bei den Patienten, die gut auf die Therapie ansprachen, fand sich eine langsame und stabile Verbesserung der Beschwerden über 24 Wochen.

Die ASAS 20% Responserate lag jedoch mit 26% in unserer Studie mit Anakinra nicht höher als die erwartete Placeboresponse von 25%, wie sie aus NSAR-Studien bekannt ist (114).

Die Verbesserung bezüglich anderer ASAS-Kriterien war insgesamt aber höher als die erwartete Placeboresponserate, die in unserer placebokontrollierten Studie mit Infliximab gefunden wurde (11). Während in dieser Studie die Placeboresponse von ASAS 40% bei 5,7% lag, hatten 21% der mit Anakinra behandelten Patienten ASAS 40% nach 24 Wochen erreicht.

Wenn man von einer 50% Verbesserung des BASDAI ausgeht, fand sich ebenfalls ein höheres Ansprechen der Patienten, die mit Anakinra behandelt wurden, nämlich 16% der Patienten nach 12 Wochen und 21% der Patienten nach 24 Wochen Therapie verglichen mit der erwarteten Placeboresponserate von 8,5%, wie sie in den RCTs mit den TNF-alpha- Blockern Infliximab und Etanercept gefunden wurde (11, 12). Verglichen mit der Therapie mit Infliximab (11) und Etanercept (12), bei der 61,8% bzw. 61,6% der Patienten ASAS 40% erreichten, ist die Therapie mit Anakinra jedoch deutlich weniger effektiv.

Eine Intention to treat-Analyse zu Grunde gelegt, fand sich für die Gesamtgruppe der Patienten keine Verbesserung des mittleren BASDAI, BASMI, BASFI, des allgemeinen Schmerzurteils, des allgemeinen Patienten- und Arzturteils, CRP oder MRT-Scores. Das steht im Kontrast zu Studien bei RA, in denen ein signifikanter Rückgang des CRP rasch nach Therapiebeginn und anhaltend über zumindest 48 Wochen unter Therapie mit Anakinra zu beobachten war (96).

Bei den 4 Patienten, die ASAS 40% erreichten, fand sich keine parallele Änderung des mittleren CRP oder der akut entzündlichen Veränderungen im MRT nach 24 Wochen Therapie

im Vergleich zu vor Beginn der Studie. Dennoch scheint die Besserung bei einigen Patienten real. Ein Patient bereits 3 Tage nach Absetzen der Therapie ein Krankheitsrezidiv, bei 3 Patienten blieb die erreichte Verbesserung über zumindest 3 Monate ohne Weiterführung der Therapie stabil erhalten. Alle 4 Patienten vor Studienbeginn über lange Zeit eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen.

Die Anzahl und Ausprägung der unerwünschten Ereignisse war verglichen mit RA Studien nicht unterschiedlich (95, 96, 119).

Zusammenfassend fand sich eine Verbesserung der Krankheitsaktivität unter Therapie mit Anakinra nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten, diese war jedoch höher als die erwartete Plazeboresponserate.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie (104) mit 9 AS-Patienten unter Therapie mit Anakinra über 3 Monate, erreichten 67% der Patienten ASAS 20%, was deutlich höher liegt im Vergleich zu den bei uns beobachteten Zahlen. Die Studie zeigte auch einen positiven Einfluss auf die Funktionsfähigkeit (BASFI) und eine Reduktion im MRT sichtbarer, akut entzündlicher Veränderungen in Wirbelsäule und/ oder SIG.

Die Ergebnisse aus diesen beiden Studien einschließlich der hier vorgestellten eigenen, lassen eine gewisse Effektivität einer Anakinra-Therapie bei AS-Patienten möglich erscheinen, die aber sicherlich unterhalb der Effektivität einer TNF-alpha-Blocker-Therapie liegt.

Das genaue Ausmaß einer solchen Effektivität, sollte in einer plazebokontrollierten Studie überprüft werden.

4.3. Adalimumab

In der vorliegenden offenen Pilotstudie bei 15 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis zeigte sich eine deutliche Besserung der Krankheitsaktivität bei 46,6% der Patienten nach 12 Wochen Therapie mit dem TNF-alpha-Blocker Adalimumab, gemessen an dem primären Outcomeparameter einer BASDAI 50% Verbesserung. Dies entspricht den Beobachtungen aus den RCTs mit Etanercept (12) und Infliximab (11), in denen zirka 56% der Patienten nach 12 Wochen eine mindestens 50% Verbesserung des BASDAI erreichten. Die Ergebnisse hier lassen sehr stark vermuten, dass der monoklonale Antikörper gegen TNF-alpha Adalimumab eine ähnlich Wirksamkeit innerhalb von 12 Wochen bei Patienten mit aktiver ankylosierender

Spondylitis erreicht, wie dies von den TNF-alpha-Blockern Etanercept und Infliximab bekannt ist. Ähnlich wie bei Infliximab und Etanercept setzt die Wirkung von Adalimumab sehr rasch ein. Bereits nach 2 Wochen konnte eine signifikante Besserung der Krankheitsaktivität, gemessen mit dem BASDAI, beobachtet werden.

Diese These wird dadurch unterstützt, dass bereits nach 2 Wochen Therapie BSG und CRP in Normbereiche abfielen. Auch dieser Effekt ist bereits von den anderen TNF-alpha-Blockern bekannt.

Zusätzlich untermauernd kommt hinzu, dass ebenfalls die Funktionsfähigkeit, gemessen anhand des BASFI, die Gesamt- und nächtliche Schmerzintensität, das globale Patienten- und Arzturteil sowie die körperliche Summenskala des SF-36 eine signifikante Besserung aufwiesen.

Adalimumab führte ebenfalls zur Reduktion der Anzahl geschwollener Gelenke bei Patienten mit peripherer Arthritis. Bei den 4 Patienten, die in dieser Studie zu Beginn der Therapie unter einer peripheren Arthritis litten, ging die Anzahl der entzündeten Gelenke von initial 4,7 bereits nach der ersten Injektion auf 1 zurück. Allerdings ist bei der geringen Anzahl betroffener Patienten eine statistische Aussage nicht zu treffen. Dieser Effekt sollte in größeren, plazebokontrollierten Studien überprüft werden.

Im Gegensatz zu Berichten, dass ebenfalls die Anzahl enthesitischer Lokalisationen bereits nach einer Infusion von Infliximab, gemessen mit dem Berlin Enthesitis-Score, signifikant zurückgehen (11), konnte dies in der vorliegenden Studie nicht belegt werden. Es wurde hier allerdings ein anderer Score, der Maastricht Anklyosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES) (118), verwendet, bei dem Lokalisationen nicht nur abgefragt, sondern jeweils palpatorisch ermittelt werden. Dies könnte eine falsch hohe Sensitivität bedingen. Inwieweit dies eine Rolle spielt, sollte ebenfalls in größeren Folgestudien untersucht werden.

Die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denen, wie sie von anderen Studien mit TNF-alpha-Blockern bei Patienten mit AS bekannt sind. Es fanden sich keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Bei einer Patientin traten Rötung und Juckreiz an der Einstichstelle auf, welche nicht zum Abbruch der Studie führten. Im Beobachtungszeitraum trat bei einem Patienten erstmals eine Uveitis, bei einem anderen

Patienten ein Rezidiv einer vorbekannten Uveitis auf. Ob Adalimumab einen Einfluss auf das Auftreten oder die Reaktivierung der Uveitis hat, bleibt abzuwarten.

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse der drei hier vorgestellten klinischen Prüfungen, dass die beiden krankheitsmodifizierenden Antirheumatika Leflunomid und Anakinra keine Wirksamkeit für den entzündlichen Rückenschmerz aufweisen, die über die erwartete Plazeboresponserate hinausgeht. Leflunomid könnte, im Gegensatz zu Anakinra, eine weitere Option für die periphere Arthritis darstellen. Weiterführende Studien wären zu erwägen, um die Effektivität von Leflunomid bei dieser Subgruppe genauer zu untersuchen. Einzelne Patienten wiederum scheinen von einer Therapie mit Anakinra zu profitieren. In einer britischen Studie (104) fanden sich ebenfalls Hinweise für eine gewisse Wirksamkeit von Anakinra, so dass hier weiterführende Studien bei axialer Spondyloarthritis zu erwägen wären.

Im Gegensatz dazu findet sich eine überzeugende Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil in der Therapie der axialen Symptomatik und der peripheren Gelenkbeteiligung mit dem TNF-alpha-Blocker Adalimumab. Sicherlich ist hier von einem Klasseneffekt der TNF-alpha-Blocker auszugehen. Zwei multizentrische internationale plazebokontrollierte Phase III - Studien bei aktiver AS sind gegenwärtig im Gange, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab untermauern sollen. Sollte sich in diesen Studien Adalimumab als wirksam und sicher erweisen, könnte dies zur Zulassung dieses Medikaments für die AS führen.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die therapeutischen Optionen der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS), einer chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankung, sind limitiert. Die krankheits-modifizierenden Antirheumatika Leflunomid und Anakinra haben sich als sicher und wirksam in der Therapie der rheumatoiden Arthritis erwiesen und stellen potentielle Kandidaten für die Therapie der AS dar. Der TNF-alpha Blocker Adalimumab ist ebenfalls etabliert für die Therapie der rheumatoiden Arthritis. Da die TNF-alpha Blocker Etanercept und Infliximab sehr effektiv in der Therapie der AS sind, liegt der Parallelschluss nahe, auch die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab, einem vollständig humanisierten monoklonalen TNF-alpha Blocker, bei aktiver AS zu überprüfen.

Methoden

In drei offenen Pilotstudien wurden Patienten mit aktiver AS entsprechend den modifizierten New York-Kriterien von 1984 mit Leflunomid 20 mg per os täglich über 24 Wochen, mit Anakinra 100 mg sc. täglich über 24 Wochen bzw. Adalimumab 40 mg sc. alle 2 Wochen behandelt. Die Evaluation der Patienten erfolgte mittels Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) als Maß für die Krankheitsaktivität, der für Leflunomid zu Studienbeginn ≥ 3 , für die Studien mit Anakinra und Adalimumab ≥ 4 sein sollte, mittels Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) für die Funktionsfähigkeit, mittels Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) für die Beweglichkeit, mittels einer numerischen Ratingskala für Schmerz, für allgemeines Patienten- und Arzturteil und mittels des Short Form (SF)-36 Fragebogens für die Lebensqualität. Es wurden die Entzündungsparameter CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit gemessen, unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert. MRT-Untersuchungen erfolgten in Short tau inversion recovery (STIR)-Technik zur Untersuchung der Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke mit der Frage nach akut entzündlichen Veränderungen. Für die Auswertung wurden Intention to treat-Analysen zu Grunde gelegt. Der primäre Endpunkt der Leflunomidstudie war eine Verbesserung des BASDAI um 25%, der Anakinrastudie eine Verbesserung der ASassessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) 20% Response Kriterien nach 6 Monaten und bei der

Adalimumabstudie eine Verbesserung um mindestens 50% des initialen BASDAI nach 12 Wochen.

Ergebnisse

In die offenen Pilotstudien mit Leflunomid und Anakinra wurden je 20 Patienten, in die mit Adalimumab 15 Patienten mit aktiver AS eingeschlossen. Im Gegensatz zu Adalimumab zeigten weder Leflunomid noch Anakinra einen deutlichen therapeutischen Effekt bezüglich der axialen Symptomatik über die erwartete Placeboresponse hinaus.

Zehn der 20 in die Leflunomidstudie eingeschlossenen Patienten brachen die Studie wegen Ineffektivität und/oder Nebenwirkungen vorzeitig ab. Es fand sich eine 25%-ige Besserung des initialen BASDAI bei 25% (n = 5) der Patienten. Die Anzahl geschwollener Gelenke in der Subgruppe der 10 Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung zu Studienbeginn nahm von 1,7 auf 0,2 geschwollene Gelenke ab (p 0 0.039).

In der Anakinrastudie beendeten 65% der Patienten die Studie protokollgemäß nach 24 Wochen. Zu Studienende erreichten 26% der Patienten ASAS 20, 21% ASAS 40 und 10,5% ASAS 70.

Dagegen zeigte die Therapie mit Adalimumab eine deutliche Besserung. Den Zeitpunkt Woche 12 erreichten 14/15 Patienten (93%) in der Adalimumabstudie. Eine Verbesserung um 50% des initialen BASDAI wurde von 46,6% der Patienten erreicht. Die anderen Outcomeparameter reagierten in gleicher Weise, das CRP sank bereits von im Mittel 15,1 mg/l ab Woche 2 in den Normbereich ab und blieb in diesem Bereich stabil über den Beobachtungszeitraum.

Zusammenfassung und Beurteilung

Die offenen Pilotstudien mit Leflunomid, und Anakinra zeigten keinen eindeutigen Effekt bezüglich der axialen Symptomatik und weiterführende Studien scheinen in dieser Hinsicht nicht lohnenswert. Von Anakinra könnte eine noch nicht näher definierte Subgruppe profitieren. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine gute Effektivität und Sicherheit. Während in der Leflunomidstudie die Hälfte der Patienten vorzeitig aus der Studie ausschied, wurden die Biologicals Anakinra und Adalimumab besser toleriert. Da Leflunomid einen positiven Effekt auf die Therapie der peripheren Gelenkbeteiligung zu haben scheint, könnten hier weitere Untersuchungen interessant werden. Adalimumab ist, wie von den anderen TNF-alpha-Blockern Etanercept und Infliximab bekannt, das wirksamste und verträglichste der 3 hier getesteten Medikamente. Da diese Therapie ähnlich effektiv wie die

mit den anderen TNF-alpha-Blockern Infliximab und Etanercept war, ist ein TNF-alpha-Blocker-Klassen-Effekt anzunehmen. Weiterführende Studien mit dem Ziel der Zulassung sind derzeit zu diesem Medikament im Gange.

Abstract english

Background

The therapeutic options for ankylosing spondylitis (AS), a chronic inflammatory rheumatic disease, are limited. The disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) leflunomide and anakinra were shown to be effective and safe for the therapy of rheumatoid arthritis (RA) and are potential therapeutic options for patients with AS. Because the TNF-alpha blockers etanercept and infliximab are very effective in treatment of AS, in the potential therapeutic effects of adalimumab should be tested in patients with active AS.

Methods

Patients with active AS according to the modified New York Criteria from 1984 were enrolled in three pilot open label studies with leflunomide 20 mg every day orally for 24 weeks, with anakinra 100 mg subcutaneous every day for 24 weeks or adalimumab 40 mg subcutaneous every other week for 12 weeks. Patients were evaluated using the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for disease activity, which had to be ≥ 3 for leflunomide and ≥ 4 for anakinra and adalimumab, the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) for function, the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) for spinal mobility, numeric rating scales for pain, patient's and physician's global assessment and the Short form-36 questionnaire for quality of life. CRP and erythrocyte sedimentation rate were measured, adverse events were documented. MRI examinations were conducted using the Short Tau Inversion Recovery (STIR) technique to analyze spine and sacroiliac joints for active inflammatory lesions. For statistical analyses an intention to treat analysis was used. The primary endpoint for leflunomide was a 25% improvement of BASDAI, for anakinra an improvement according to the ASessments in AS (ASAS) 20% response criteria at 6 months and for Adalimumab a 50% improvement of the BASDAI after 12 weeks.

Results

Twenty patients were included in both the leflunomide and anakinra study and 15 patients in the adalimumab trial. In contrast to adalimumab, leflunomide and anakinra did not show efficacy superior to an assumed placebo response on the axial symptoms in patients with active AS.

Ten out of the 20 patients who were included in the leflunomide trial stopped therapy earlier because of inefficacy and/or side effects. Only 25% (n = 5) of the patients showed a 25%

improvement of the BASDAI. However, the number of swollen joints in patients with peripheral arthritis at study start was reduced from 1.7 to 0.2 after 6 months ($p = 0.039$).

For the anakinra study 65% of the patients were treated for 6 months. ASAS20 was reached by 26%, ASAS 40 by 21% and ASAS 70 by 10.5% of patients after 24 weeks of therapy.

For adalimumab 93% of patients were treated for 12 weeks. An improvement of 50% of the BASDAI was reached by 46.6% of patients. Similar reductions were seen for the other outcome parameters. Likewise the CRP fell from 17.1 mg/l (mean) to normal ranges already from week 2 on remaining stable up to week 12.

Conclusions

The open pilot studies with leflunomide, anakinra showed no efficacy on axial symptoms in patients with active ankylosing spondylitis, only a small subgroup might benefit from treatment with anakinra. While half of the patients treated with leflunomide stopped therapy earlier, the biologicals anakinra and adalimumab were better tolerated by the patients. Because leflunomide seems to be effective for the peripheral arthritis further studies could be conducted for peripheral Spondyloarthritides. Adalimumab is the only clearly effective therapy among the three drugs tested, as shown for the other TNF-alpha blocking agents infliximab and etanercept. A class effect for the TNF-alpha-blockers can be assumed.

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism
DGRH	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
AS	ankylosierende Spondylitis
RA	rheumatoide Arthritis
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
IL-1	Interleukin-1
SpA	Spondyloarthritiden
PsA	Psoriasisarthritis
ReA	reaktive Arthritis
uSpA	undifferenzierte Spondyloarthritis
HLA-B27	Humanes Leukozytenantigen-B27
LWS	Lendenwirbelsäule
ICR	Intercostalraum
ISG	Ileosakralgelenke
CD	Cluster of Differentiation
MHC	Major Histocompatibility Complex
HC	Heavy Chain
CT	Computertomographie
DMARD	Disease modifying drugs
NASR	Nichtsteroidale Antirheumatica
Cox-II	Cyclooxygenase II
VAS	visuelle Analogskala
ASAS	ASessments in Ankylosing Spondylitis
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
CRF	Case Report Form
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
WHO	World Health Organisation
SF-36	Short Form 36

NRS	Numeric Rating Scales
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
IQOLA	International Quality of Life Assessment
BASRI	Bath ankylosing spondylitis radiology index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-Reaktives Protein
CED	Chronisch - Entzündliche Darmerkrankung
MASES	Maastricht Enthesitis Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
IL1RI	Interleukin 1 Rezeptor Typ I
EKG	Elektrokardiogramm
ANA	Antinukleäre Antikörper
SIG	Sakroiliakalgelenke
WS	Wirbelsäule
TIRM	True Inversion Recovery Magnitude
n.s.	nicht signifikant
SSZ	Sulfasalazin
RCT	Randomised Controlled Trial

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung:

Ohne das Team der Rheumatologie der Charité Campus Benjamin Franklin wäre diese Arbeit nicht entstanden. Daher gilt mein Dank vor allem meinem Doktorvater Prof. Dr. Joachim Sieper für die umfassende Anleitung und Unterstützung in allen Abschnitten dieser Arbeit, PD Dr. Martin Rudwaleit, PD Dr. Jan Brandt und Dr. Joachim Listing für das Heranführen an die Thematik und die Beratung während der Durchführung und Auswertung der Projekte. Den Mitstreiterärzten Dr. Kirsten Karberg, Inge Spiller, Dr. Heiner Appel, Henning Brandt und Dr. In-Ho Song sowie Beate Buß, Lothar Goldschmidt, Nicole Kempa, Margita Erkelenz, Anne Drehmel, Regina Schlieder und Sabine Schröder möchte ich danken für die umfangreiche Unterstützung bei der Rekrutierung und Patientenversorgung im Rahmen der Studien.

Literaturliste

1. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.
2. Feldtkeller E. [Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies]. *Z Rheumatol* 1999;58(1):21-30.
3. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136(12):896-907.
4. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
5. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii40-50.
6. Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD004524.
7. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD004800.
8. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. No Superiority of Infliximab (INF) + Methotrexate (MTX) over INF Alone in the Treatment of Ankylosing Spondylitis (AS): Results of a One-Year Randomized Prospective Study. *Arthritis Rheum* 2005;52(9, Suppl):S214.
9. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2506-12.
10. Ward MM, Kuzis S. Medication toxicity among patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47(3):234-41.
11. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-93.
12. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-75.
13. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-27.
14. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977;237(24):2613-4.
15. 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;27(4):361-8.
16. Purmann J, Zeidler H, Bertrams J, et al. HLA antigens in ankylosing spondylitis associated with Crohn's disease. Increased frequency of the HLA phenotype B27,B44. *J Rheumatol* 1988;15(11):1658-61.
17. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Sacroiliitis in psoriasis: relationship to peripheral arthritis and HLA-B27. *J Rheumatol* 1990;17(6):804-8.
18. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):737-51, viii.

19. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988;15(7):1109-14.
20. Brandt J, Bollow M, Haberle J, et al. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(9):831-6.
21. Khan MA. A worldwide overview: the epidemiology of HLA-B27 and associated spondylarthritides. In: JD T, ed. *The Spondylarthritides: A. Calin*; 1998:27-40.
22. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44(6):359-67.
23. Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999;26(12):2622-7.
24. van der Linden S, Khan MA. Iliosacral arthritis and Bechterew's ankylosing spondylitis: early detection and therapy,. *Ther Umsch* 1985; Oct; 42(10):707-10.
25. Rubin LA, Amos CI, Wade JA, et al. Investigating the genetic basis for ankylosing spondylitis. Linkage studies with the major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum* 1994;37(8):1212-20.
26. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1823-8.
27. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1(7809):904-7.
28. Kuon W, Sieper J. Identification of HLA-B27-restricted peptides in reactive arthritis and other spondyloarthropathies: computer algorithms and fluorescent activated cell sorting analysis as tools for hunting of HLA-B27-restricted chlamydial and autologous crossreactive peptides involved in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(3):595-611.
29. Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today* 1990;11(4):137-42.
30. Colbert RA. The immunobiology of HLA-B27: variations on a theme. *Curr Mol Med* 2004;4(1):21-30.
31. Granfors K, Marker-Hermann E, de Keyser F, Khan MA, Veys EM, Yu DT. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):606-13.
32. Penttinen MA, Heiskanen KM, Mohapatra R, et al. Enhanced intracellular replication of *Salmonella enteritidis* in HLA-B27-expressing human monocytic cells: dependency on glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2255-63.
33. May E, Marker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Meyer zum Buschenfelde KH, Duchmann R. Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 2000;119(6):1745-55.
34. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10(1):147-64.

35. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37(1):23-31.
36. Bollow M, Fischer T, Reissbauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59(2):135-40.
37. Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8(4):275-87.
38. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499-505.
39. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997;24(6):1101-5.
40. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
41. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a 24-week randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). In: Annual meeting of the European League Against Rheumatism (EULAR); 2004; Berlin, Germany; 2004.
42. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57(2):85-9.
43. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):180-5.
44. Sieper J, Rudwaleit M, Schwank S, May M. Eine 12-wöchige Multicenterstudie zum Vergleich von 200 mg und 400 mg Celecoxib/Tag mit Diclofenac 150 mg/Tag in der Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis. *Z Rheumatol* 2005;64(Suppl 1):1/82.
45. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205-15.
46. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756-65.
47. van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45(5):430-8.
48. 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 Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2004-12.
49. Corkill MM, Jobanputra P, Gibson T, Macfarlane DG. A controlled trial of sulphasalazine treatment of chronic ankylosing spondylitis: failure to demonstrate a clinical effect. *Br J Rheumatol* 1990;29(1):41-5.

50. Davis MJ, Dawes PT, Beswick E, Lewin IV, Stanworth DR. Sulphasalazine therapy in ankylosing spondylitis: its effect on disease activity, immunoglobulin A and the complex immunoglobulin A-alpha-1-antitrypsin. *Br J Rheumatol* 1989;28(5):410-3.
51. Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6552):911-4.
52. Feltelius N, Hallgren R. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1986;45(5):396-9.
53. Krajnc I. [Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis]. *Lijec Vjesn* 1990;112(5-6):171-4.
54. Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, Droste U, Gromnica-Ihle E. Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies. *Z Rheumatol* 2002;61(2):159-67.
55. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, Hopkins R, Bird H. Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996;39(8):1400-5.
56. Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. A radiological, clinical and laboratory assessment. *Clin Rheumatol* 1991;10(1):43-8.
57. Winkler V. [Sulfasalazine therapy in spondylarthritis ankylopoietica]. *Orv Hetil* 1989;130(2):77-81.
58. Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1988;31(9):1111-6.
59. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38(5):618-27.
60. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2325-9.
61. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;32(8):729-33.
62. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005.
63. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(5):255-9.
64. Roychowdhury B, Bindey-Bagot S, Hunt T, Tunn E. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis - a randomized placebo-controlled study. *Rheumatology* 2001;40(Suppl1: 43).
65. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(8):1568-74.
66. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(3):160-2.
67. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol* 1995;22(6):1104-7.

68. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19(2):114-7.
69. Geher P, Gomor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit* 2001;7(1):105-7.
70. Durez P, Horsmans Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(2):182-4.
71. Grasedyck K, Schattenkirchner M, Bandilla K. [The treatment of ankylosing spondylitis with auranofin (Ridaura)]. *Z Rheumatol* 1990;49(2):98-9.
72. Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999;42(3):580-1.
73. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47(3):249-54.
74. Wei JC, Chan TW, Lin HS, Huang F, Chou CT. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol* 2003;30(12):2627-31.
75. Williamson L, Illingworth H, Smith D, Mowat A. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000;27(8):2054-5.
76. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136(1):1-12.
77. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):347-56.
78. Bollow M, Braun J, Taupitz M, et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(4):512-21.
79. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res* 1995;12(6):916-22.
80. Flora L. Comparative antiinflammatory and bone protective effects of two diphosphonates in adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22(4):340-6.
81. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkmans BA, Breedveld FC. Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1994;21(11):2016-20.
82. Tan PL, Ames R, Yeoman S, Ibbertson HK, Caughey DE. Effects of aminobisphosphonate infusion on biochemical indices of bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989;28(4):325-8.
83. Ralston SH, Hacking L, Willocks L, Bruce F, Pitkeathly DA. Clinical, biochemical, and radiographic effects of aminohydroxypropylidene bisphosphonate treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48(5):396-9.
84. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25(4):714-7.

85. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001;28(1):144-55.
86. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):766-73.
87. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(8):1018-20.
88. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1346-52.
89. 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(12):2286-91.
90. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):670-6.
91. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999;353(9149):259-66.
92. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1939-50.
93. McGarry F, Neilly J, Anderson N, Sturrock R, Field M. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(12):1359-64.
94. Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000;343(10):732-4.
95. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2196-204.
96. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):2838-46.
97. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
98. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.

99. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, Jr., et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):1984-9.
100. Chew AL, Bennett A, Smith CH, Barker J, Kirkham B. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol* 2004;151(2):492-6.
101. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3279-89.
102. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1761-4.
103. Haibel H, Braun J, Maksymowych WP. Bisphosphonates--targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S162-6.
104. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1041-5.
105. Jacobs JW, Bijlsma JW. Interpretation of trial methodology not always easy: comment on the editorial by Landewe. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2693-4; author reply 5.
106. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24(11):2225-9.
107. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, et al. ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):386-94.
108. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
109. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, et al. [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany]. *Z Rheumatol* 2003;62(3):264-73.
110. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5.
111. Ruof J, Sangha O, Stucki G. Evaluation of a German version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Dougados Functional Index (D-FI). *Z Rheumatol* 1999;58(4):218-25.
112. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21(9):1694-8.
113. Bullinger M, I. K. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 1998.
114. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1876-86.
115. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short-term improvement after anti-TNF{alpha} therapy in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004.

116. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2263-70.
117. Braun J, Baraliakos X, Golder W, 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(4):1126-36.
118. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.
119. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):927-34.