

Charité Centrum für Magen-, Darm-, Nieren- und Stoffwechselmedizin
Medizinische Klinik für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Campus Benjamin Franklin
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Zeitz)

Habilitationsschrift

Frühe Diagnose, Monitoring und Therapie der Axialen Spondyloarthritis

zur Erlangung der venia legendi
für das Fach
Experimentelle Medizin

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. In-Ho Song

Eingereicht: März 2012
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Klaus Lange
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Joachim R. Kalden

Der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift liegen folgende Arbeiten zugrunde:

Song I-H, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J: The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(11):1535-1540.

Song I-H, Brandt H, Rudwaleit M, Sieper J: Limited diagnostic value of unilateral sacroiliitis in scintigraphy in assessing axial spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2010;37(6):1200-2.

Song I-H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1701-7.

Song I-H, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J: Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008, 58(4):929-938.

Song I-H, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590-6.

Song I-H, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1257-63.

Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M et al. Different response to rituximab in TNF-blocker naïve and TNF-blocker failure patients with active ankylosing spondylitis - a 24-week clinical trial. *Arth Rheum* 2010; 2010;62:1290-7.

Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1108-1110.

Für meine Frau Eun-Jung, unseren Sohn Yong-Gi Noah und meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Ergebnisse und Diskussion	10
2.1	Stellenwert der Szintigraphie in der Diagnose der axialen Spondyloarthritis	10
2.2	Verbesserung des Monitorings der klinischen Aktivität bei der Ankylosierenden Spondylitis	23
2.3	Offene Fragen in der Therapie der axialen Spondyloarthritis	33
2.3.1	Stellenwert der Nichtsteroidalen Antirheumatika bei der Ankylosierenden Spondylitis	35
2.3.2	Frühe Therapie der axialen Spondyloarthritis mit Tumor-Nekrose-Faktor alpha Inhibitoren	48
2.3.3	Zusammenhang zwischen Reduktion aktiver entzündlicher Veränderungen und Neuauftreten chronischer Veränderungen in der Magnetresonanztomographie bei der axialen Spondyloarthritis	58
2.3.4	Biologikaalternativen in der Therapie der Ankylosierenden Spondylitis nach Versagen von TNFalpha-Inhibitoren	68
2.3.4.1	Anti-B-Zell-gerichtete Therapie: Rituximab bei Ankylosierender Spondylitis	68
2.3.4.2	Anti-T-Zell-gerichtete Therapie: Abatacept bei Ankylosierender Spondylitis	78
3	Zusammenfassung	82
4	Literaturverzeichnis	84
5	Danksagung	90
6	Erklärung	92

Abkürzungen

AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GESPIC	German Spondyloarthritis Inception Cohort
INF γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
LR	Likelihood Ratio
mSASS	modifizierter Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
RA	Rheumatoide Arthritis
SpA	Spondyloarthritis
SIG	Sakroilialgelenk
TNF α	Tumor Nekrose Faktor alpha

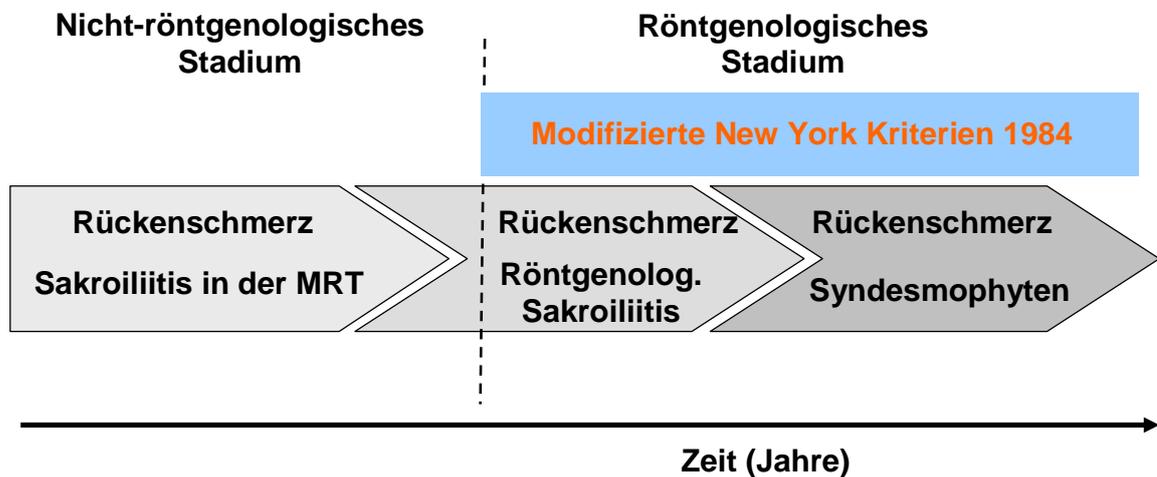
1 Einleitung

Die Ankylosierende Spondylitis (AS) ist eine häufige, chronisch-entzündliche rheumatische Systemerkrankung, deren Pathogenese nicht vollständig bekannt ist [1]. Die AS befällt vor allem die Sakroiliakgelenke (SIG) und die Wirbelsäule, kann einen schweren Verlauf nehmen und bereits junge Patienten betreffen [2, 3]. Die Prävalenz der AS liegt in Europa zwischen 0,2% und 1,4% und zeigt eine ausgeprägte Korrelation mit HLA-B27. Männer sind etwa doppelt so häufig von der Krankheit betroffen als Frauen. Das Spät- oder Endstadium der AS ist durch eine Ankylose der SIG und der Wirbelsäule charakterisiert.

Erst kürzlich gelang es, neue Klassifikationskriterien für die axiale Spondyloarthritis (SpA) zu etablieren [4]. Die 2009 publizierten Klassifikationskriterien für die axiale SpA schließen Patienten mit klassischer AS ein, die im Röntgen des Beckens eine chronische Sakroiliitis gemäß der modifizierten New York-Kriterien aufweisen [5]; auf der anderen Seite werden auch Patienten erfasst, bei denen eine sogenannte nicht-röntgenologische axiale SpA noch ohne chronische Sakroiliitis vorliegt [4] (Abbildung 1 und Abbildung 2).

Zu betonen ist, dass die die oben erwähnten Kriterien der axialen SpA [4] zur Klassifikation gedacht sind und nicht einfach als diagnostische Kriterien verwendet werden sollten. Die in den Kriterien genannten Parameter geben jedoch eine diagnostische Hilfestellung.

Axiale Spondyloarthritis



Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2005;52:1000-8 (mit Genehmigung)

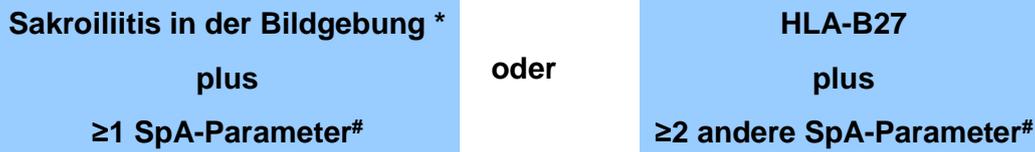


Abbildung 1: Konzept der axialen Spondyloarthritis, die neben Patienten mit klassischer Ankylosierender Spondylitis, die im Röntgen des Beckens eine chronische Sakroiliitis gemäß der modifizierten New York-Kriterien aufweisen [5] auf der anderen Seite auch Patienten erfasst, bei denen eine sogenannte nicht-röntgenologische axiale SpA noch ohne chronische Sakroiliitis vorliegt [4]. (Mit freundlicher Genehmigung der ASAS, <http://www.asas-group.org>).

Wichtigstes Leitsymptom der axialen SpA ist der chronische entzündliche Rückenschmerz, der unter anderem durch einen schleichenden Beginn, nächtliche Rückenschmerzen, eine Besserung bei Bewegung, aber nicht in Ruhe sowie zum Teil alternierende Gesäßschmerzen charakterisiert ist [6]. Mögliche extraartikuläre Symptome umfassen eine Uveitis, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, eine Psoriasis und eine Assoziation mit der reaktiven Arthritis.

ASAS Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (SpA)

Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ≥ 3 Monate, Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr



#SpA-Parameter

- entzündlicher Rückenschmerz
- periphere Arthritis
- Enthesitis (Ferse)
- Uveitis
- Daktylitis
- Psoriasis
- M. Crohn/ Colitis ulcerosa
- gutes Ansprechen auf NSAR
- positive Familienanamnese für SpA
- HLA-B27
- erhöhtes CRP

*Sakroiliitis in der Bildgebung:

- Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis
- Definitive röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den mod. NY-Kriterien

n=649 Patienten mit Rückenschmerzen:

Sensitivität 82,9%, Spezifität: 84,4%

Bildgebung allein:

Sensitivität: 66,2%, Spezifität: 97,3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (mit Genehmigung)



Abbildung 2: Klassifikationskriterien der axialen Spondyloarthritis (SpA). Patienten mit chronischen Rückenschmerzen mit Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr können als axiale SpA klassifiziert werden, wenn eine Sakroiliitis in der Bildgebung (Röntgen und/oder Magnetresonanztomographie) plus ein weiterer SpA-Parameter aufweisen oder wenn HLA-B27 positiv ist und zugleich zwei weitere SpA-Parameter aufweisen. (Mit freundlicher Genehmigung der ASAS, <http://www.asas-group.org>).

Bis vor kurzem gab es noch eine Diagnoseverzögerung zwischen Beginn von Rückenschmerzen bis zur Diagnosestellung einer AS von acht bis neun Jahren [7]. Ursache dafür war, dass gemäß der modifizierten New York-Kriterien die Diagnose erst gestellt werden konnte, wenn eine Sakroiliitis in der konventionellen Röntgenaufnahme des Beckens diagnostiziert wurde [5].

Mit eigenen Arbeiten zur Diagnostik, zum Monitoring und zur Therapie habe ich einen relevanten Beitrag geleistet zum besseren Verständnis der axialen Spondyloarthritis,

zur Verbesserung der Frühdiagnose, zum sinnvollen Monitoring sowie für eine effektive Therapie.

In der hier vorgelegten Schrift sind eigene publizierte Arbeiten in Form einer kumulativen Habilitationsschrift zusammengefasst. Zum besseren Verständnis sind diese Arbeiten in einen Gesamtkontext eingebettet. Einige wenige Abbildungen sollen das Verständnis erleichtern.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Stellenwert der Szintigraphie in der Diagnose der axialen Spondyloarthritis

Die frühe Diagnose, Verlaufskontrolle und richtige Therapie von AS-Patienten stellen für die betreuenden Ärzte eine große Herausforderung dar, auch wenn in den letzten Jahren große Fortschritte auf diesen Gebieten erzielt werden konnten. Im Hinblick auf eine frühe Diagnose einer axialen SpA hat sich gezeigt, dass neben einem positiven HLA-B27 gerade ein aktive Sakroiliitis in der Magnetresonanztomographie (MRT) einen besonders hohen diagnostischen Stellenwert hat [8, 9].

Für die einzelnen Parameter (klinische, bildgebende und Laborparameter) wurden aufgrund publizierter Studien die sogenannte positive Likelihood Ratio (LR+) als Maß für den diagnostischen Wert eines jeden Parameters berechnet [8] (Abbildung 3).

Die LR+ berechnet sich aus der Sensitivität und Spezifität ($LR+ = \text{Sensitivität} / [1 - \text{Spezifität}]$). Je höher der Wert der LR+, desto höher der diagnostische Gewinn, falls der Parameter positiv bzw. erfüllt ist. Mit Hilfe negativer Befund und einer entsprechend negativen likelihood ratio gelingt es, die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Erkrankung zu erniedrigen [10].

Bisher wenig untersucht war allerdings die diagnostische Rolle der Szintigraphie der SIG. Dabei wird die Szintigraphie, die mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden ist, heutzutage noch bei etwa 17% aller Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer AS durchgeführt [11].

Ankylosierende Spondylitis / Axiale Spondyloarthritis: Typische Manifestationen

	Sensitivität	Spezifität	LR+
• entzündlicher Rückenschmerz	71-75 %	75-80 %	3.7
• Enthesitis (Fersenschmerz)	16-37 %	89-94 %	3.4
• periphere Arthritis	40-62 %	90-98 %	4.0
• Daktylitis	12-24 %	96-98 %	4.5
• Uveitis anterior	10-22 %	97-99 %	7.3
• positive Familienanamnese für SpA	7-36 %	93-99 %	6.4
• Psoriasis	10-20 %	95-97 %	4.0
• M. Crohn/ C. ulcerosa	5-8 %	97-99 %	4.0
• gutes Ansprechen auf NSAR	61-77 %	80-85 %	5.1
• erhöhte Entzündungsparameter	38-69 %	67-80 %	2.5
• HLA-B27 (axiale Beteiligung)	83-96 %	90-96 %	9.0
• MRT (STIR)	90 %*	90 %*	9.0

* Beste Annahme

Positive Likelihood- Ratio (LR+) = Sensitivität / (100 - Spezifität)

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2004;63:535-543



Abbildung 3: Sensitivitäten, Spezifitäten und „likelihood ratios“ (LRs) einzelner Parameter, die für die Frühdiagnose einer axialen Spondyloarthritis relevant sind. Je höher die LR ist, desto höher ist die diagnostische Aussagekraft (Mit freundlicher Genehmigung der ASAS, <http://www.asas-group.org>). SpA= Spondyloarthritis; NSAR= Nichtsteroidale Antirheumatika; MRT (STIR)= Magnetresonanztomographie (Short-Tau Inversion Recovery).

Die ersten Berichte aus den 70er Jahren über den diagnostischen Stellenwert der Szintigraphie waren viel versprechend [12-15], nachfolgende Studien zeigten allerdings, dass zwischen aktiven AS-Patienten und Kontrollen nicht in allen Fällen klar unterschieden werden konnte [16-23]. Deshalb wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um den diagnostischen Stellenwert der Szintigraphie hinsichtlich der Detektion einer aktiven Sakroiliitis näher zu untersuchen.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden in dieser Arbeit alle in Frage kommenden Artikel [24], die bis August 2007 verfügbar waren, recherchiert. In den 25 Szintigraphie-Studien, die für die Analyse in Frage kamen, wurden insgesamt 361 Patienten mit AS, 255 Patienten mit Verdacht für das Vorliegen einer axialen SpA/ Sakroiliitis sowie 60 Patienten mit mechanischen Rückenschmerzen (Kontrollen) beschrieben.

Es konnte in der nachfolgenden Arbeit gezeigt werden, dass die Sensitivität der Skelettszintigraphie zur Detektion einer aktiven Sakroiliitis nur zwischen etwa 50- 66%, während die Spezifität etwa bei 78% liegt. Die entsprechenden LRs lagen dabei im Bereich von etwa 2,5 – 3,0, was vergleichbar ist mit dem diagnostischen Stellenwert erhöhter Entzündungsparameter [8]. Anzumerken ist, dass die diagnostische Aussagekraft erhöhter Entzündungswerte, zum Beispiel eines erhöhten C-reaktiven Protein (CRP)-Wertes, zur Diagnose oder auch zur Verlaufskontrolle einer AS im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis (RA) einen nur eingeschränkten Nutzen besitzt. Auch wenn man als Vergleichsstandard (Goldstandard) die MRT heranzog (d.h. auch wenn man die Patienten mit positivem Szintigramm mit Patienten verglich, die alle eine aktive Sakroiliitis in der MRT hatten), so zeigte sich keine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft der Skelettszintigraphie.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass eine szintigraphisch nachgewiesene aktive Sakroiliitis sowohl in der Gruppe der Patienten mit etablierter AS als auch in der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf eine axiale SpA einen eingeschränkten diagnostischen Nutzen hat und deshalb nicht für die Frühdiagnose von Patienten mit axialer SpA zu empfehlen ist.

In einem nächsten Schritt wurde in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, ob eine unilaterale Sakroiliitis in der Szintigraphie im Vergleich zur bilateralen Sakroiliitis einen höheren Stellenwert haben könnte, da die nicht betroffene Seite als eine Art Kontrolle fungiert. Um diese Frage näher zu untersuchen und um zu untersuchen, wie häufig eine Szintigraphie auch heute noch durchgeführt wird, wurden die Akten der Patienten, die sich in den letzten Jahren in unserer Berliner Rückenschmerzprechstunde vorgestellt hatten, retrospektiv ausgewertet [11].

Von den 1202 Patienten, die sich in unserer Rückenschmerzprechstunde zwischen August 2004 und April 2008 vorgestellt hatten, wurden 17% (n= 207) der Patienten identifiziert, die eine Szintigraphie-Untersuchung erhalten hatten. Bezüglich der unilateralen Sakroiliitis in der Szintigraphie zeigte sich zwar eine sehr gute Sensitivität von rund 90%, allerdings zugleich eine sehr geringe Sensitivität von nur etwa 25%.

Zusammenfassend bestätigte sich in der nachfolgenden Arbeit der eingeschränkte diagnostische Nutzen der Szintigraphie hinsichtlich der Beurteilung einer aktiven Sakroiliitis, zumal der diagnostische Nutzen der MRT sehr viel besser ist.

Eigene Referenzen:

Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J: The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(11):1535-1540.

Song I-H, Brandt H, Rudwaleit M, Sieper J: Limited diagnostic value of unilateral sacroiliitis in scintigraphy in assessing axial spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2010;37(6):1200-2.

2.2 Verbesserung des Monitorings der klinischen Aktivität bei der Ankylosierenden Spondylitis

Zur Erfassung des Ausmaßes und der Aktivität der Erkrankung existieren, basierend auf den verschiedenen Domänen, eine Reihe von Outcome-Parametern [25, 26]. Die Haupt-Outcome-Parameter, die auch für Therapiestudien bei der AS verwendet werden, wurden von der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) festgelegt [26].

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität dient der sog. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [27] (Abbildung 4).

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) auf einer NRS

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 Müdigkeit Erschöpfung

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 ¼ ½ ¾ 1 1¼ 1½ 1¾ ≥ 2

Ermittlung des BASDAI:

- Berechne den Mittelwert aus Frage 5 und 6.
- Berechne die Summe der Werte der Fragen 1 bis 4 und addiere das Ergebnis des Mittelwertes der Fragen 5 und 6.
- Dividiere das Ergebnis durch 5.

Alternativ kann eine VAS (Visuelle Analogskala) zwischen 0 und 100 verwendet werden, außer Frage 6.

ASAS bevorzugt die Verwendung einer NRS (numerischen Ratingskala).

Adaptiert von Garrett S et al. J Rheumatol 1994;21:2286-91 (mit Genehmigung)
Brandt J et al. Z Rheumatol. 2003;62:264-73



Abbildung 4: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Krankheitsaktivitätsmessinstrument. 0= keine Aktivität, 10= sehr starke Aktivität. (Mit freundlicher Genehmigung der ASAS, <http://www.asas-group.org>).

Dieser ist ein krankheitsspezifischer Aktivitätsindex, der aus sechs Fragen besteht und vom Patienten auszufüllen ist. Die sechs Fragen umfassen Müdigkeit, Rückenschmerzen, periphere Gelenkschmerzen, enthesitische Beschwerden sowie Dauer und Stärke der Morgensteifigkeit. Ein Wert von 4 oder größer gilt als erhöhte Krankheitsaktivität [28]. Ein Limitation des BASDAI ist dessen Subjektivität; aus Studien ist zudem bekannt, dass der BASDAI schlecht mit objektivierbaren Parametern der Krankheitsaktivität, wie dem CRP oder dem Ausmaß aktiver entzündlicher Veränderungen in der MRT, korreliert [29-34]. Andere Instrumente wie zum Beispiel die MRT werden nicht häufig verwendet aufgrund der hohen Kosten und der eingeschränkten Verfügbarkeit.

Um einige der Limitationen des BASDAI zu überwinden wurde von der ASAS ein neues Krankheitsaktivitätsmessinstrument entwickelt, der sog. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), das neben vier subjektiven Fragen auch das CRP oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) enthält [35, 36].

Unklar war, ob der BASDAI bei Patienten ohne periphere Manifestationen, d.h. ohne Arthritis und ohne Enthesitis, zu einer Unterschätzung der Aktivität führt und ob dementsprechend ein modifizierter BASDAI (sog. Mini-BASDAI ohne Fragen zur Arthritis und Enthesitis) nicht besser wäre [37]. Da bis zu 50-70% der Patienten mit AS keine peripheren Manifestationen wie zum Beispiel Arthritis oder Enthesitis aufweisen [38-48], könnte es bei niedrigem Ankreuzen der Frage 3 (Arthritis) und Frage 4 (Enthesitis) zu einer Unterschätzung der Krankheitsaktivität kommen aufgrund. Deshalb wurde im Rahmen dieser Habilitationsschrift untersucht, ob eine modifizierte Version des BASDAI ohne Frage 3 (Arthritis) und ohne Frage 4 (Enthesitis) in der Subgruppe ohne periphere Manifestationen genauer ist zur Einschätzung der Krankheitsaktivität. Die Evaluation des mini-BASDAI erfolgte gemäß der Aspekte der OMERACT (Outcome

Measures in Rheumatology) Kriterien bezüglich des Truth-Aspektes (Validität) und Diskrimination (Veränderungssensitivität) [49-51].

Es wurden in der vorliegenden Arbeit insgesamt 692 Patienten aus drei verschiedenen AS-Kohorten untersucht, unter anderem Daten der deutschen Inzeptionskohorte (German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) [52] sowie Patienten aus zwei prospektiven Investigator-initiierten Studien mit Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF α -) Inhibitoren [53, 54].

Der mini-BASDAI zeigte keine bessere Korrelation mit anderen Markern der Krankheitsaktivität im Vergleich zum Original-BASDAI. Zudem waren die Effektstärken des Original-BASDAI sowie des mini-BASDAI vergleichbar. Interessanterweise wurden etwa 5% von aktiven AS-Patienten mit reiner axialer Krankheitsaktivität identifiziert, deren Krankheitsaktivität durch den Original-BASDAI unterschätzt wurde.

Zusammenfassend zeigte der Mini-BASDAI auf dem Gruppenniveau keinen Vorteil zur Erfassung der Krankheitsaktivität, auch nicht in der Subgruppe ohne periphere Beteiligung. In etwa 5% der AS-Patienten aber war der mini-BASDAI dem Original-BASDAI überlegen.

Eigene Referenzen

Song IH, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**(11):1701-7.

2.3 Offene Fragen in der Therapie der axialen Spondyloarthritis

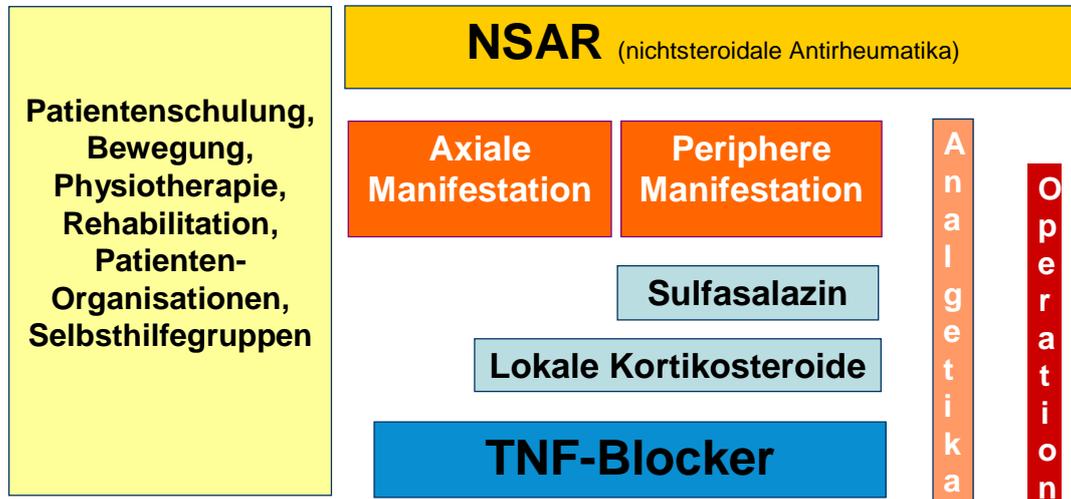
Rationale, Evidenz-basierte Empfehlungen wurden initial von Zochling et al publiziert [55] und kürzlich aktualisiert [28]. Diese Empfehlungen wurden im Rahmen der ASAS, einer internationalen Expertengruppe, in Kooperation mit der EULAR-(European League Against Rheumatism) erarbeitet. Die ASAS/EULAR-Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen einer systematischen Literaturrecherche, wobei je nach Datenlage Evidenzgrade erarbeitet und darauf basierend die Stärke der Empfehlung abgegeben wurde [28].

Bei der Therapie der axialen Symptome stehen neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) seit einigen Jahren TNF α -Inhibitoren zur Verfügung [28, 56] (Abbildung 5).

NSAR stellen die Therapie der ersten Wahl bei der axialen Beteiligung der AS dar. Gemäß der neuen ASAS/EULAR-Empfehlungen kann nach Versagen von zwei NSAR, die insgesamt vier Wochen gegeben wurden, auf einen TNF α -Inhibitor gewechselt werden [28]. TNF α -Inhibitoren wiederum wirken gegen axiale Symptome, aber auch gegen periphere Arthritis, Enthesitis und extraartikuläre Manifestationen wie zum Beispiel Uveitis oder chronisch-entzündliche Darmerkrankung.

Etwa 50% aller mit TNF α -Inhibitoren behandelten Patienten zeigen ein gutes klinisches Ansprechen gemessen an einem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity (BASDAI) 50-Ansprechen [57-60]. Dies bedeutet aber zugleich, dass etwa 50% der mit TNF α -Inhibitoren behandelten Patienten mit aktiver AS nicht gut auf diese Therapie ansprechen; hinzu kommen sekundäre Therapieversager. Für solche Patienten sind neue Therapieoptionen dringend notwendig.

ASAS/EULAR Empfehlungen für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis



Zochling J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52 (mit Genehmigung)



Abbildung 5: Empfehlungen der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) / European League Against Rheumatism (EULAR). Therapie der ersten Wahl bei axialer Manifestation der Ankylosierenden Spondylitis stellen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) dar. Bei rein axialem Befall werden nach Versagen von NSAR Tumor-Nekrose-Faktor alpha ($TNF\alpha$)-Inhibitoren empfohlen. (Mit freundlicher Genehmigung der ASAS, <http://www.asas-group.org>).

2.3.1 Stellenwert der Nichtsteroidalen Antirheumatika bei der Ankylosierenden Spondylitis

NSAR stellen die Therapie der ersten Wahl für die Therapie der aktiven AS dar [28]. Die klinische Effektivität der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden NSAR für die Behandlung der AS ist in zahlreichen Studien belegt. So berichten 70-80% der mit NSAR behandelten AS-Patienten über einen guten oder sehr guten Effekt unter NSAR-Therapie, während nur etwa 15% der Patienten mit nicht-entzündlicher Genese des Rückenschmerzes eine solche Besserung angeben. Bis zu 15% der mit NSAR behandelten AS-Patienten erreichen zudem eine klinische Remission [61]. Ein gutes Ansprechen auf NSAR wird weiterhin als diagnostisches Instrument für die Diagnose einer axialen SpA verwendet [4, 8].

Zwei klinische Studien konnten außerdem klar belegen, dass die 12-wöchige Therapie mit Diclofenac, Naproxen oder Celecoxib zu einer signifikanten CRP-Reduktion kommt [62, 63]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine NSAR-Therapie eine strukturmodifizierende Wirkung hat; so zeigten Patienten, die kontinuierlich NSAR über einen Zeitraum von zwei Jahren einnahmen im Gegensatz zu Patienten, die NSAR bei Bedarf einnahmen, eine signifikant geringere radiographische Progression [64].

In den letzten Jahren wurden allerdings zunehmend Sicherheitsbedenken bei einer Langzeittherapie mit NSAR von Seiten der EMEA (European Medicines Evaluation Agency) und der FDA (Food and Drug Administration) geäußert. Gemäß dieser Empfehlungen sollte die niedrigste effektive Dosis für die kürzest mögliche Zeit eingesetzt werden [65, 66].

Zur Evaluierung des Risikos wurden im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit NSAR-Langzeitstudien in den Indikationen RA, Arthrose, Kolonadenom und Morbus Parkinson mit einer Studiendauer von mindestens einem Jahr untersucht. Mit Hilfe dieser Studien

gelang es, Langzeitsicherheitsdaten von über 40000 Patienten zu untersuchen. Analysiert wurde das relative Risiko (gegen Placebo oder ein anderes NSAR) und das absolute Risiko (in Ereignissen pro 100 Patientenjahren) von signifikanten kardiovaskulären Risiken (kardiovaskulärer Tod, Apoplex, Myokardinfarkt) und gastrointestinalen Risiken (symptomatische Ulzerationen, Blutung, Perforation und Obstruktion).

In der Gesamtgruppe der Patienten, die NSAR einnahmen, zeigte sich für kardiovaskuläre Ereignisse ein relatives Risiko von etwa 1,5- 2,0 gegenüber Placebo. Das relative Risiko war lediglich größer (etwa 3) bei Patienten, die eine in der Rheumatologie nicht verwendete Dosierung von 800mg Celecoxib täglich einnahmen. Weiterhin zeigten die Analysen, dass traditionelle NSAR das gleiche Risiko wie Cyclooxygenase 2-(COX 2-) Hemmer haben, so dass von einem Klasseneffekt auszugehen ist. Eine Ausnahme stellt Naproxen dar, das ein Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwies ähnlich wie Placebo.

Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betrug etwa 1 pro 100 Patientenjahre, wobei sich in Subgruppenanalysen ein deutlich geringes Risiko bei jüngeren Patienten, bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, bei weiblichen Patienten und bei Patienten, die eine geringe Dosis eines NSARs einnahmen, zeigte.

Was gastrointestinale Ereignisse (symptomatische Ulzerationen, Blutung, Perforation und Obstruktion) angeht, so zeigten die Analysen ein ungefähres Risiko von 1 pro 100 Patientenjahren für traditionelle NSAR (vertreten durch Diclofenac), was etwas höher war als das absolute Risiko von 0,7 pro 100 Patientenjahre für COX2-Inhibitoren (vertreten durch Etoricoxib). Auch hier zeigte sich in Subgruppenanalysen ein geringes Risiko bei jüngeren Patienten sowie bei Einnahme einer geringen Dosis.

Renale Ereignisse einschließlich Anstiege des Serumkreatinins über 1,8mg/dl, Auftreten von peripheren Ödemen, arterieller Hypertonus und Abbruch der Studienteilnahme aufgrund von renalen Nebenwirkungen zeigten sich in etwa 1- 3,5%.

Potentielle hepatische Ereignisse unter Einnahme von NSAR wie zum Beispiel ein Anstieg der Transaminasen über das 3-fach der oberen Norm ist in etwa 2-3% der Patienten beschrieben, die Rofecoxib oder Diclofenac eingenommen haben, sonst beträgt der Prozentsatz unter 1%. Hospitalisierungen, hepatotoxisch assoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder gar Todesfälle sind in weniger als 0,1% beschrieben.

Zusammengefasst wurde in der vorliegenden Arbeit belegt, dass NSAR in der Langzeit-Therapie der AS ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil aufweisen. Kardiovaskuläre, gastrointestinale und auch renale sowie hepatische Nebenwirkungen sind vorhanden, aber gerade in der Gruppe der öfters jüngeren AS-Patienten als moderat einzustufen.

Eigene Referenzen

Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J: Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008, 58(4):929-938.

2.3.2 Frühe Therapie der axialen Spondyloarthritis mit Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Inhibitoren

Wie oben bereits beschrieben hat sich die Behandlung der AS mit TNF α -Inhibitoren als sehr effektiv erwiesen; bei etwa 25% der Patienten ist eine klinische Remission zu erzielen [57-59]. Eine kurze Erkrankungsdauer zusammen mit jungem Manifestationsalter, erhöhten Entzündungswerten sowie erhöhter Aktivität aktiver entzündlicher Veränderungen in der MRT haben sich als beste Prädiktoren für ein gutes Ansprechen gezeigt [67-70]. Die kürzlich veröffentlichten ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale SpA schließen Patienten mit und ohne röntgenologische Sakroiliitis ein (Abbildung 1 und 2) [4]. Aktive entzündliche Veränderungen an den SIG im Sinne einer aktiven Sakroiliitis in der MRT sind dabei ein sehr wichtiger Teil dieser neuen Kriterien [71]. Bis vor kurzem gab es zwei klinische Studien mit Patienten mit axialer SpA, bei denen sich insbesondere ein sehr gutes Ansprechen in einem hohen Prozentsatz der Patienten mit einer Krankheitsdauer weniger als drei Jahren zeigte [69, 72].

Bisher ist die MRT die beste bildgebende Methode zur Detektion von aktiven entzündlichen Veränderungen in den SIG und der Wirbelsäule. Eine beeindruckende Reduktion aktiver Entzündung in der Wirbelsäule konnte in vergangenen Studien mit TNF α -Inhibitoren bei AS-Patienten demonstriert werden [72, 73], allerdings wurde der Behandlungseffekt an anderen Teilen des Skeletts MR-tomographisch nicht untersucht.

Wir führten in Berlin eine prospektive kontrollierte multizentrische Investigator-initiierte Studie durch, in der Patienten mit früher axialer SpA mit einer Krankheitsdauer von weniger als fünf Jahren mit einem TNF α -Inhibitor im Vergleich zu einem Basismedikament (Disease Modifying Antirheumatic Drug; DMARD) behandelten.

Diese Studie stellt die systematischste Analyse des Ansprechens von aktiven entzündlichen Veränderungen in der Ganzkörper-MRT nach einer einjährigen Therapie mit einem TNF α -Inhibitor bei früher axialer SpA dar. Dabei zeigten sich aktive entzündliche Veränderungen am häufigsten im Bereich der SIG, während isolierte Entzündung im Bereich der Wirbelsäule in nur etwa 5% zu finden war. Dies weist darauf hin, dass die axiale SpA in den SIG beginnt und im Verlauf in die Wirbelsäule ascendiert. In unserer Studie konnte zudem gezeigt werden, dass sich MR-tomographisch nachweisbare Enthesitiden nach Therapie mit Etanercept signifikant besserte. Bisher gab es nur eine andere MRT-Studie, die aktive entzündliche Veränderungen außerhalb der SIG oder der Wirbelsäule untersuchte, allerdings wurden dort nur Schultern, die Hüfte und das Sternum mitberücksichtigt [74].

Diese Studie bestätigt außerdem die Ergebnisse von zwei anderen klinischen Studien bei früher axialer SpA [69, 72], dass Remission – in unserer Studie erreichten 50% der mit Etanercept behandelten Patienten Remission- heutzutage durch eine frühe Therapie mit einem TNF α -Inhibitor ein realistisches Ziel geworden ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass bei etwa 15% der mit Etanercept behandelten Patienten eine klinische Remission zusammen mit einer „MRT-Remission“ (kein Nachweis aktiver entzündlicher Veränderungen in den SIG und der Wirbelsäule) erzielt werden konnte. Inwiefern dies günstige Auswirkungen auf eine Medikamenten-freie Remission hat, ist noch Gegenstand aktueller Untersuchungen. Bezüglich des therapeutischen Stellenwertes von Sulfasalazin bei früher axialer SpA ändert sich nichts grundlegend an den aktuellen ASAS/EULAR-Empfehlungen [7]: Die mit Sulfasalazin behandelten Patienten erreichten zwar in 19% eine ASAS-Remission nach einem Jahr, dies entspricht aber ungefähr der Remissionsrate von 13% in der Placebo-Gruppe der Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit Infliximab bei früher axialer SpA [72]. Nach wie vor spielen DMARDs also

eine untergeordnete Rolle bei der Behandlung der axialen SpA, und es wird weiterhin empfohlen, bei primär axialem Befall nach Versagen von NSAR die Therapie durch den Einsatz von TNF α -Inhibitoren zu intensivieren.

Eigene Referenzen

Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:590-6.

2.3.3 Zusammenhang zwischen Reduktion aktiver entzündlicher Veränderungen und Neuauftreten chronischer Veränderungen in der Magnetresonanztomographie bei der axialen Spondyloarthritis

Im Gegensatz zur RA sind TNF α -Inhibitoren nicht in der Lage, die radiographische Progression bei der AS zu hemmen [75-77]. In den Studien mit Etanercept [75], Adalimumab [76] und Infliximab [77] zeigte sich ein sehr konstanter Anstieg des sog. modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Scores (mSASS, Range 0-72, [78]) von ungefähr 0,8- 0,9 in allen drei TNF α -Inhibitor-Gruppen im Vergleich zu 0,9- 1,0 in der Kontrollgruppe [75-77]; der mSASS misst im Wesentlichen das Syndesmophytenwachstum an der Wirbelsäule. Stimuliert durch diese Ergebnisse wurden in den letzten Jahren viele Arbeiten veröffentlicht, die sich mit der Frage befassen, ob aktive Entzündung und Knochenneubildung zusammenhängen [79-81] oder nicht, und wie diese Prozesse im Falle der Verknüpfung erklärt werden können [76]. In der Tat blockiert TNF α die Aktivität von Osteoblasten und eine Blockade von TNF α stimuliert die Osteoblastenaktivität in einem TNF-transgenen Mausmodell der Arthritis [79, 82]. Es wurde deshalb postuliert, dass TNF α die Knochenneubildung inhibiert und TNF α -Blockade eine Knochenneubildung stimuliert. Chronische Veränderungen in der MRT können in den T1-gewichteten Sequenzen dargestellt werden. Nur die MRT-T1-Sequenz vermag Verfettungen im Knochenmark darzustellen; subchondrale Verfettungen sind wahrscheinlich das früheste Zeichen chronisch-entzündlicher Veränderungen als Folge einer aktiven Entzündung [71]. Kanadische Studien fanden eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von aktiven Veränderungen und nachfolgender Verfettung an den gleichen Stellen der Wirbelsäule [83]. Weiterhin fand sich ein Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von Verfettung und dem Wachstum von Syndesmophyten [84], was dafür spricht, dass Verfettung ein

notwendiger Schritt zwischen aktiver Entzündung und Syndesmophytenwachstum darstellt.

In unserer Kohorte wurde der Zusammenhang zwischen der Auflösung aktiver entzündlicher Veränderungen in MRT-STIR-Sequenzen und der Neuentwicklung von Verfettung in T1-gewichteten MRT-Sequenzen in der Studienpopulation mit früher axialer SpA untersucht [85].

Es zeigte sich eine sehr niedrige Rate neuer Verfettung von < 1% (0,6% für vertebrale Einheiten und 0% für SIG-Quadranten), wenn keine Entzündung vorlag. Wenn aktive Entzündung zu Baseline zu sehen war und zu Woche 48 verschwunden war, zeigte sich ein Neuauftreten von Verfettung in 17,9% (vertebrale Einheiten) und 10,5% (SIG - Quadranten), während neue Verfettung sehr viel seltener auftrat, wenn Entzündung sichtbar war zu Woche 48: 7,2% an vertebrealen Einheiten und 2,4% an SIG-Quadranten.

Zusammengefasst konnten signifikante Veränderungen hinsichtlich der Verfettung in dieser Studie gezeigt werden: (i) Verfettungen traten nicht ohne vorherige aktive Entzündung auf; (ii) der Score für die Verfettung stieg bei Patienten an, die mit Etanercept behandelt wurden, aber nicht bei Patienten, die mit Sulfasalazin behandelt wurden und (iii) signifikante Veränderungen des Verfettungsscores zeigten sich schon nach 6 Monaten. Schließlich (iv) zeigten sich keine Veränderungen des Scores für Erosionen und Ankylose.

Diese Analysen belegen, dass Verfettung im Bereich der SIG-Quadranten bzw. der vertebrealen Einheiten der Wirbelsäule in 10-20% der Stellen auftritt, an denen aktive Entzündung verschwindet. Dies bedeutet, dass in 80- 90% der Stellen (Quadranten

bzw. vertebrealen Einheiten) trotz Suppression aktiver Entzündung keine neue Verfettung entstand.

Im Falle einer frühen Behandlung könnte es möglich sein, die Entstehung von Verfettung und demnach die Entstehung von Syndesmophytenwachstum zu verhindern. In der Tat zeigte eine Studie, dass nach zwei Jahren, Syndesmophyten in 12% von vertebrealen Einheiten entstanden, die zu Baseline verfettet waren, aber nur in 2% der vertebrealen Einheiten, die nicht verfettet waren [84]; dies bekräftigt den Zusammenhang zwischen aktiver Entzündung, Verfettung und Knochenneubildung. Zukünftige Studien sind nötig, um diese Hypothese zu beweisen.

Eigene Referenzen

Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1257-63.

2.3.4 Biologikaalternativen in der Therapie der Ankylosierenden Spondylitis nach Versagen von TNF α -Inhibitoren

Wie oben beschrieben werden dringend Therapiealternativen für Patienten mit axialer SpA benötigt, die primäre oder sekundäre Therapieversager für TNF α -Inhibitoren sind. Zur Erforschung von neuen Therapiealternativen wurden im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit zwei prospektive offene Investigator-initiierte Studien durchgeführt, die gegen B-Zellen (Rituximab [86]) bzw. T-Zellen (Abatacept) [87] gerichtet sind. In beide Studien wurden jeweils zur Hälfte TNF-naive Patienten (bisher keine Vortherapie mit TNF α -Inhibitoren) bzw. TNF-Versager (im Vorfeld bereits Behandlung mit TNF α -Inhibitoren) eingeschlossen.

2.3.4.1 Anti-B-Zell gerichtete Therapie, Rituximab bei Ankylosierender Spondylitis

In der von uns durchgeführten prospektiven Rituximab-Studie erhielten alle Patienten zu Woche 0 sowie zu Woche 2 je 1000mg Rituximab intravenös (i.v.) zusammen mit der typischen Prämedikation einschließlich 100mg Methylprednisolon i.v. Als wichtigstes Ergebnis zeigte sich in der Gruppe der TNF-naiven Patienten ein gutes klinisches Ansprechen mit einem BASDAI50-Ansprechen von 50% und einer ASAS Remission von 30%. Die Effektivität von Rituximab in der TNF-naiven Gruppe war somit durchaus vergleichbar mit der Effektivität von TNF α -Inhibitoren [57-59]. Basierend auf unseren Resultaten, könnte eine Therapie mit Rituximab bei AS-Patienten mit Kontraindikationen für TNF α -Inhibitoren erwogen werden wie zum Beispiel bei Patienten mit Lymphomen, demyelinisierenden Erkrankungen [88], einem Lupus-Like-Syndrom [89-91] oder anderen Kontraindikationen [92-96], bis weitere Resultate verfügbar werden. Eine Placebo-kontrollierte Folgestudie mit Rituximab bei aktiver AS ist jedoch nötig, um die Effektivität von Rituximab bei AS besser einschätzen zu können.

Eigene Referenzen

Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M et al. Different response to rituximab in TNF-blocker naïve and TNF-blocker failure patients with active ankylosing spondylitis - a 24-week clinical trial. *Arth Rheum* 2010; 2010;62:1290-7.

2.3.4.2 Anti-T-Zell-gerichtete Therapie: Abatacept bei Ankylosierender Spondylitis

Im Rahmen einer weiteren von uns durchgeführten prospektiven Investigator-initiierten Studie wurden 30 Patienten (15 TNF-naive und 15 TNF-Versager) mit Abatacept (10mg/kg KG) intravenös an den Tagen 1, 15, 29 und alle 28 Tagen danach bis Woche 24 behandelt [87].

In unserer Studie zeigte sich weder klinisch, laborchemisch noch MR-tomographisch ein Ansprechen auf Abatacept bei aktiver AS, weder bei TNF-naiven Patienten noch bei TNF-Versagern. Auch bezüglich der T-Zell-Funktion zeigte sich keine Veränderung der Sekretion von Interferon gamma ($INF\gamma$) oder Interleukin (IL)-17, was dafür spricht, dass die T-Zell-Funktion unter Therapie mit Abatacept nicht supprimiert, sondern nur moduliert wird.

Zusammenfassend ist basierend auf den hier erhobenen Daten eine Folgestudie mit Abatacept bei aktiver AS nicht zu empfehlen.

Eigene Referenzen

Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1108-1110.

3 Zusammenfassung

In den letzten Jahren ist es gerade durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) gelungen, die axiale Spondyloarthritis auch schon im nicht-röntgenologischen Stadium zu diagnostizieren. Erst kürzlich wurden zudem neue Klassifikationskriterien für die axiale Spondyloarthritis veröffentlicht. Neben der frühzeitigen Diagnose wird die frühe Therapie immer wichtiger.

Auch heutzutage erhalten noch bis zu 17% aller Patienten eine Skelettszintigraphie mit der Frage, ob eine aktive Sakroiliitis vorliegt. In der hier vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass der diagnostische Stellenwert der Szintigraphie hinsichtlich der Beurteilung einer aktiven Sakroiliitis insgesamt gering und deshalb nicht zu empfehlen ist.

Was das Monitoring von Patienten mit reiner axialer Beteiligung angeht, so erwies sich der sogenannte mini-BASDAI (ohne Fragen zur Arthritis und Enthesitis) im Gegensatz zum Original-BASDAI in der Mehrheit der Patienten als nicht klar überlegen bei der Einschätzung der Krankheitsaktivität.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich zudem mit einigen bisher offenen Fragen in der Therapie der Ankylosierenden Spondylitis. Es wurde gezeigt, dass Nichtsteroidale Antirheumatika eine herausragende Rolle in der Therapie der Ankylosierenden Spondylitis (AS) haben und dass potentielle kardiovaskuläre, gastrointestinale, renale und hepatische Nebenwirkungen gerade bei den oft jüngeren AS-Patienten als moderat einzustufen sind.

Untersucht wurde weiterhin die Effektivität des Tumor Nekrose Faktora alpha ($TNF\alpha$)-Inhibitors Etanercept versus Sulfasalazin in einer randomisierten kontrollierten Investigator-initiierten Multicenter-Studie bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis mit einer Krankheitsdauer von weniger als fünf Jahren. Es zeigte sich eine signifikante

Überlegenheit von Etanercept gegenüber Sulfasalazin im klinischen Ansprechen, in der Reduktion aktiver Entzündung im Ganzkörper-MRT der Wirbelsäule und der Sakroiliakalgelenke sowie von MR-tomographisch nachgewiesener Enthesitis. Klinisch konnte zudem ein sehr gutes Ansprechen mit einer Remissionsrate von 50% der mit Etanercept behandelten Patienten beobachtet werden.

In dieser Studie gelang es zudem, einen Zusammenhang zwischen dem Rückgang aktiver entzündlicher Veränderungen in der MRT und dem Neuauftreten von chronisch-entzündlichen Veränderungen in Form von Verfettung in T1-gewichteten MRT-Sequenzen nach 48 Wochen darzulegen. Diese Daten tragen dazu bei, die Mechanismen, die der radiographischen Progression bei der AS zugrunde liegen, besser zu verstehen, und könnten die Grundlage bilden, die Knochenneubildung bei der AS mit der daraus resultierenden Versteifung und Einschränkung der Mobilität aufzuhalten. Dies ist umso wichtiger, da $\text{TNF}\alpha$ -Inhibitoren bei der AS - im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis – nicht in der Lage sind, die radiographische Progression zu hemmen.

Zur Erforschung alternativer Therapien wurden zwei Investigator-initiierte Studien durchgeführt, in der anti-B-Zell-gerichtete Therapien (Rituximab) bzw. anti-T-Zell-gerichtete Therapien evaluiert wurden. Während in der Abatacept-AS-Studie kein Signal für eine Effektivität zu beobachten war, zeigte sich, dass TNF-naive Patienten, die mit Rituximab behandelten wurden, ein gutes klinisches Ansprechen zeigten. Zumindest bei AS-Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen $\text{TNF}\alpha$ -Inhibitoren vorliegen, könnte Rituximab demnach eine geeignete Therapiealternative darstellen. Die Effektivität von Rituximab bei AS sollte aus unserer Sicht in einer nachfolgenden Placebo-kontrollierten Studie untersucht werden.

4 Literaturverzeichnis

1. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(1): p. 58-67.
2. van der Linden, S. and D. van der Heijde, *Ankylosing spondylitis. Clinical features*. Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(4): p. 663-76, vii.
3. Khan, M., *Ankylosing spondylitis: clinical aspects*. Calin A, Taurog JD, eds. The spondyloarthritides. Oxford, UK: Oxford university press, 1998: p. 27-40.
4. Rudwaleit, M., et al., *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 777-83.
5. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(4): p. 361-8.
6. Sieper, J., et al., *New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(6): p. 784-8.
7. Feldtkeller, E., et al., *Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2003. **23**(2): p. 61-6.
8. Rudwaleit, M., et al., *How to diagnose axial spondyloarthritis early*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(5): p. 535-43.
9. Song I-H, R.M., Märker-Hermann E, Brandt-Jürgens J, Kuipers J, Talke M, Krüger K, Rehart S, Braun J, Sieper J., *(Points to consider for the diagnosis, monitoring and treatment of Ankylosing Spondylitis: results from Germany)*. Aktuelle Rheumatologie, 2007. **32**: p. 229-34.
10. Rudwaleit, M., E. Feldtkeller, and J. Sieper, *Easy assessment of axial spondyloarthritis (early ankylosing spondylitis) at the bedside*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(9): p. 1251-2.
11. Song, I.H., et al., *Limited diagnostic value of unilateral sacroiliitis in scintigraphy in assessing axial spondyloarthritis*. J Rheumatol, 2010. **37**(6): p. 1200-2.
12. Klems, H., H. Venohr, and W. Groher, *[Scintigraphic follow-up in the early diagnosis of spondylarthritis ankylopoitica]*. Chirurg, 1974. **45**(11): p. 502-7.
13. Szanto, E. and N. Lindvall, *Quantitative 99mTc pertechnetate scanning of the sacro-iliac joints. A follow-up study of patients with suspected sacro-iliitis*. Scand J Rheumatol, 1978. **7**(2): p. 93-6.
14. Russell, A.S., B.C. Lentle, and J.S. Percy, *Investigation of sacroiliac disease: Comparative evaluation of radiological and radionuclide techniques*. J Rheumatol, 1975. **2**(1): p. 45-51.
15. Namey, T.C., et al., *Nucleographic studies of axial spondarthritides. I. Quantitative sacroiliac scintigraphy in early HLA-B27-associated sacroiliitis*. Arthritis Rheum, 1977. **20**(5): p. 1058-64.
16. Spencer, D.G., et al., *Scintiscanning in ankylosing spondylitis: a clinical, radiological and quantitative radioisotopic study*. J Rheumatol, 1979. **6**(4): p. 426-31.
17. Dequeker, J., et al., *Evaluation of sacro-iliitis: comparison of radiological and radionuclide techniques*. Radiology, 1978. **128**(3): p. 687-9.

18. Goldberg, R.P., et al., *Applications and limitations of quantitative sacroiliac joint scintigraphy*. Radiology, 1978. **128**(3): p. 683-6.
19. Berghs, H., et al., *Diagnostic value of sacroiliac joint scintigraphy with 99m technetium pyrophosphate in sacroiliitis*. Ann Rheum Dis, 1978. **37**(2): p. 190-4.
20. Esdaile, J.M., et al., *Prospective evaluation of sacroiliac scintigraphy in chronic inflammatory back pain*. Arthritis Rheum, 1980. **23**(9): p. 998-1003.
21. Lugon, M., et al., *Sacro-iliac joint scanning with technetium-99 diphosphonate*. Rheumatol Rehabil, 1979. **18**(3): p. 131-6.
22. Ho, G., Jr., et al., *Quantitative sacroiliac joint scintigraphy. A critical assessment*. Arthritis Rheum, 1979. **22**(8): p. 837-44.
23. Chalmers, I.M., et al., *Sacroiliitis detected by bone scintiscanning: a clinical, radiological, and scintigraphic follow-up study*. Ann Rheum Dis, 1979. **38**(2): p. 112-7.
24. Song, I.H., et al., *The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(11): p. 1535-40.
25. van der Heijde, D., et al., *Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group*. J Rheumatol, 1997. **24**(11): p. 2225-9.
26. Sieper, J., et al., *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68** Suppl 2: p. ii1-44.
27. Garrett, S., et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2286-91.
28. van der Heijde, D., et al., *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 905-8.
29. Rudwaleit, M., et al., *Magnetic Resonance Imaging (MRI) in predicting a major clinical response to anti-TNF-treatment in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2007, Nov 15 [epub ahead of print].
30. Puhakka, K.B., et al., *Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(2): p. 234-7.
31. Jee, W.H., et al., *Sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis: association of MR findings with disease activity*. Magn Reson Imaging, 2004. **22**(2): p. 245-50.
32. Bredella, M.A., et al., *MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(6): p. 1420-6.
33. Spoorenberg, A., et al., *Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 980-4.
34. Ruof, J. and G. Stucki, *Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 966-70.
35. Lukas, C., et al., *Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(1): p. 18-24.
36. Machado, P., et al., *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 47-53.

37. Song, I.H., et al., *Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and a modified version of the index in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis without peripheral manifestations*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(11): p. 1701-7.
38. Koh, W.H. and M.L. Boey, *Ankylosing spondylitis in Singapore: a study of 150 patients and a local update*. Ann Acad Med Singapore, 1998. **27**(1): p. 3-6.
39. Brewerton, D.A., et al., *Ankylosing spondylitis and HL-A 27*. Lancet, 1973. **1**(7809): p. 904-7.
40. Khan, M.A., et al., *HLA B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians*. J Rheumatol Suppl, 1977. **3**: p. 39-43.
41. Gran, J.T. and G. Husby, *Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology*. J Rheumatol, 1984. **11**(6): p. 788-93.
42. Sampaio-Barros, P.D., et al., *Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients*. J Rheumatol, 2001. **28**(3): p. 560-5.
43. Zeng, Q.Y., *Ankylosing spondylitis in Shantou, China: 15 years' clinical experience*. J Rheumatol, 2003. **30**(8): p. 1816-21.
44. Brophy, S., et al., *The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression*. J Rheumatol, 2002. **29**(6): p. 1236-43.
45. Vander Cruyssen, B., et al., *The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(8): p. 1072-7.
46. Aggarwal, A., P. Hissaria, and R. Misra, *Juvenile ankylosing spondylitis--is it the same disease as adult ankylosing spondylitis?* Rheumatol Int, 2005. **25**(2): p. 94-6.
47. Heuft-Dorenbosch, L., et al., *The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. Arthritis Rheum, 2004. **51**(2): p. 154-9.
48. Pham, T., et al., *An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(12): p. 1620-5.
49. Boers, M., et al., *The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology*. J Rheumatol, 1998. **25**(2): p. 198-9.
50. Bellamy, N., *Clinimetric concepts in outcome assessment: the OMERACT filter*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 948-50.
51. Molenaar, E., D. van der Heijde, and M. Boers, *Update on outcome assessment in rheumatic disorders*. Curr Opin Rheumatol, 2000. **12**(2): p. 91-8.
52. Rudwaleit, M., et al., *The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 717-27.
53. Braun, J., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
54. Brandt, 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): p. 1667-75.
55. Zochling, J., et al., *ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(4): p. 442-52.
56. Song, I.H., et al., *Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(4): p. 929-938.

57. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(2): p. 582-91.
58. van der Heijde, D., et al., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(7): p. 2136-2146.
59. Davis, J.C., Jr., et al., *Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(11): p. 3230-6.
60. Inman, R., Davis J.C., van der Heijde D., Diekman L., Sieper J., Kim S.I., Mack M., Han J., Visvanathan S., Xu Z., Hsu B., Beutler A., Braun J. , *Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3, GO-RAISE trial*. *Arth Rheum*, 2008. **in press**.
61. van der Heijde, D., 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): p. 1205-15.
62. Barkhuizen, A., et al., *Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2006. **33**(9): p. 1805-12.
63. Sieper, J., et al., *Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 323-9.
64. Wanders, A., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(6): p. 1756-65.
65. *EMA press release (2 August 2005) available at: <http://www.emea.europa.eu/dpfs/humran/press/pr/24732305en.pdf>*. Accessed July 17, 2007.
66. *US Food and Drug Administration web site. Proposed NSAID Package Insert Labeling Template. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDRxtemplate.pdf>*.
67. Rudwaleit, M., et al., *Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(6): p. 665-70.
68. Rudwaleit, M., et al., *Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(4): p. 801-8.
69. Haibel, H., et al., *Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(7): p. 1981-91.
70. Inman, R.D., et al., *Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(11): p. 3402-12.
71. Rudwaleit, M., et al., *Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(10): p. 1520-7.

72. Barkham, N., et al., *Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(4): p. 946-54.
73. Braun, J., et al., *Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(5): p. 1646-52.
74. Weber, U., et al., *Whole body MR imaging in ankylosing spondylitis: a descriptive pilot study in patients with suspected early and active confirmed ankylosing spondylitis*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2007. **8**: p. 20.
75. van der Heijde, D., et al., *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(5): p. 1324-31.
76. van der Heijde, D., et al., *Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years*. *Arthritis Res Ther*, 2009. **11**(4): p. R127.
77. van der Heijde, D., et al., *Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(10): p. 3063-70.
78. Wanders, A.J., et al., *What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(8): p. 2622-32.
79. Appel, H., et al., *Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(11): p. 3257-62.
80. Baraliakos, X., et al., *The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis*. *Arthritis Res Ther*, 2008. **10**(5): p. R104.
81. Maksymowych, W.P., et al., *Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(1): p. 93-102.
82. Diarra, D., et al., *Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling*. *Nat Med*, 2007. **13**(2): p. 156-63.
83. Chiowchanwisawakit, P., R.G. Lambert, and W. Maksymowych, *What is the association between inflammation and focal fat infiltration in AS and does treatment matter?* *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**: p. (Suppl3):262.
84. Chiowchanwisawakit, P., et al., *Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(8): p. 2215-25.
85. Song, I.H., et al., *Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(7): p. 1257-63.
86. Song, I.H., et al., *Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(5): p. 1290-7.

87. Song, I.H., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(6): p. 1108-1110.
88. Hauser, S.L., et al., *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(7): p. 676-88.
89. Lindholm, C., et al., *Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(5): p. 826-33.
90. Leandro, M.J., et al., *B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(12): p. 1542-5.
91. Jonsdottir, T., et al., *Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 330-4.
92. Lebrun, C., et al., *Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab*. *Eur J Neurol*, 2009. **16**(2): p. 246-50.
93. Noel, N., et al., *Life threatening steroid-resistant autoimmune anemia successfully treated with rituximab: A case report*. *Am J Hematol*, 2008.
94. Pepper, R.J., et al., *Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(7): p. 1104-5.
95. Seo, P., U. Specks, and K.A. Keogh, *Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(10): p. 2017-23.
96. Hertl, M., et al., *Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2008. **6**(5): p. 366-73.

5 Danksagung

An dieser Stelle danke ich insbesondere der konstanten und stets inspirierenden Unterstützung durch Prof. Dr. Joachim Sieper, der es mir ermöglichte, wissenschaftlich zu arbeiten und mich als junger Wissenschaftler zu verwirklichen. Unter seiner Aufsicht konnte ich in den letzten Jahren eigenständig Investigator-initiierte Studien planen, vorbereiten, durchführen, auswerten und publizieren.

Ich danke auch Prof. Dr. Martin Rudwaleit, der mich ebenfalls in meinem klinischen und wissenschaftlichen Werdegang unterstützte. Mein Dank gilt Dr. Hiltrun Haibel und Beate Buß, die mich vor allem initial in die klinische Forschungsarbeit eingeführt haben.

Ich danke allen anderen Mitgliedern des Studienteams sowie den Kollegen in unserer Ambulanz, namentlich Inge Spiller, Dr. Henning Brandt, Dr. Denis Poddubnyy, Lothar Goldschmidt, Renate Lies, Renate Pauli, Annegret Langdon, Bernadette Böttcher-Peters, Dr. Sandra Hermann.

Auch danken möchte ich Dr. Joachim Listing und Anja Weiß aus dem Deutschen Rheumaforschungszentrum; gerade Dr. Listing stand als kompetenter Ansprechpartner für alle statistischen Fragestellungen und Auswertungen zur Verfügung.

Die von uns durchgeführten klinischen Studien wären nicht ohne tatkräftige Unterstützung der mit uns kooperierenden Radiologen PD Dr. Kay-Geert Hermann und Dr. Christian Althoff zustande gekommen.

Einige klinische Studien wurden multizentrisch durchgeführt. Unter allen kooperierenden Studienzentren danke ich insbesondere dem Studienteam in Herne um Prof. Dr. Jürgen Braun, Dr. Frank Heldmann und Frau Krinitzki.

Für organisatorische Belange standen Frau Adelheid Ditten und Petra Rudwaleit stets kompetent zur Seite.

Auch dem Team des Labors um PD Dr. Heiner Appel, Dr. Uta Syrbe, Peihua Wu, Rebecca Scheer und Rene Heydrich danke ich sehr für die stets gute Zusammenarbeit. Neben Prof. Dr. Joachim Sieper und Prof. Dr. Martin Rudwaleit haben Professor Dr. Martin Zeitz als Abteilungsleiter und Prof. Dr. Thomas Schneider als Leiter der Infektiologie meine klinische Ausbildung entscheidend geprägt

All die wissenschaftliche Forschungstätigkeit wäre nicht möglich gewesen ohne stetige Unterstützung meiner Ehefrau, meiner Eltern sowie meiner Schwiegereltern. Ich danke ihnen von Herzen für all ihre Unterstützung.

6 Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- Mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift