

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Anti-TNF-Therapie des Morbus

Bechterew

Aringer M, Redlich K

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2004; 11 (2), 20-24

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Anti-TNF-Therapie des Morbus Bechterew

M. Aringer, K. Redlich

Während bisher die medikamentöse Basistherapie des Morbus Bechterew kaum suffizient war, hat sich das Bild mit Verwendung der TNF-Blocker Infliximab und Etanercept schlagartig geändert. Mit diesen Substanzen ist ein Beherrschen der Entzündung mit einer raschen und weitgehenden Schmerzreduktion in den meisten Fällen möglich geworden. Diese hochwirksamen Biologicals haben aber ein signifikantes Nebenwirkungspotential und sind zudem kostenintensiv. Daher ist eine rasche, richtige Diagnosestellung und genaue Verlaufsdokumentation noch wichtiger geworden.

DMARD therapies for ankylosing spondylitis (AS) have been largely insufficient until recently. Suddenly, this has changed with the TNF-blockers infliximab and etanercept. With the use of either substance, control of AS inflammatory activity and rapid and sufficient pain relief have become feasible for the majority of patients. However, these highly effective biologicals have a significant risk of severe side effects and are expensive. Thus, precise and timely diagnosis and an exact documentation of the course of disease are paramount. *J Miner Stoffwechs* 2004; 11 (2): 20–24.

Im Gegensatz zur chronischen Polyarthrit, für die Basistherapeutika oder DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) seit langem das entscheidende Therapieprinzip darstellen, war der Verlauf des Morbus Bechterew bis vor kurzem meist nicht suffizient zu beeinflussen [1–3]. Entsprechend beschränkte sich die medikamentöse Behandlung der Bechterew-Patienten in der Regel auf NSAR, zeitweilige Kortikosteroide und gegebenenfalls Osteoporose-Medikamente. Wie die ganz entscheidende Heilgymnastik haben alle diese Substanzgruppen den Patienten das Leben mit ihrer Erkrankung erheblich leichter gemacht und werden ihre Bedeutung sicher nicht verlieren [4]. Mit den Biologicals ist aber in den letzten Jahren auch der Durchbruch in der Krankheitsbeeinflussung gelungen.

Morbus Bechterew

Der Morbus Bechterew oder die Spondylitis ankylosans (angelsächsisch: ankylosing spondylitis, kurz AS) ist eine entzündliche Erkrankung des Achsenskeletts unterschiedlicher Ausprägung. Das Spektrum reicht von einer isolierten bilateralen Sakroileitis bis zu einem ausgedehnten Befall fast der gesamten Wirbelsäule und von einer fehlenden peripheren Beteiligung bis zu einer zusätzlich ausgeprägten Arthritis peripherer Gelenke. Männer sind meist schwerer und wahrscheinlich etwas häufiger betroffen, obwohl mit besserer Diagnostik wenig ausgeprägter Krankheitsbilder der Anteil der Patientinnen mit Morbus Bechterew deutlich zugenommen hat. Der überwiegende Teil der Patienten ist HLA-B27 positiv [5], es ist daher nicht verwunderlich, daß es Überschneidungen mit und zuweilen diagnostische Abgrenzungsprobleme zu anderen Erkrankungen des seronegativen Formenkreises, wie der mit chronischen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) assoziierten Arthritis, der Psoriasis-Arthritis und reaktiven Arthritiden gibt, die allesamt zumindest die Sakroiliakgelenke befallen können.

Das wichtigste anamnestische Detail vor allem der frühen Erkrankung sind tiefsitzende lumbale Schmerzen, die in Ruhe und in der Nacht besonders ausgeprägt sind und sich durch Bewegung meist bessern lassen [6]. Patienten mit dieser Symptomatik sollten in jedem Fall rheumatologisch abgeklärt werden. Weil das häufig verabsäumt wird,

werden viele Patienten erst nach Jahren schmerzbedingter Schlafstörungen diagnostiziert. Darüber hinaus können eine positive Familienanamnese und Hinweise auf Begleiterkrankungen (Diarrhoen, Urethritis, Psoriasis-Läsionen) hilfreich sein. Diagnostisch ist der Nachweis der Sakroileitis entscheidend, die klassischen klinischen Tests (Menel-Zeichen, Beckenkompressionsschmerz, Druckschmerz) und zusätzliche manualmedizinische Untersuchungsmethoden können sehr hilfreich sein, sind aber bei weniger ausgeprägter Sakroileitis oft nicht aussagekräftig genug [7]. Zur Objektivierung der Befunde kommen daher verschiedene bildgebende Verfahren von einfachen Röntgenaufnahmen bis zu HR-CT und MRT und zeitweise auch nuklearmedizinische Verfahren zur Anwendung. Ein einzelner negativer Befund sollte bei typischer Symptomatik keinesfalls zum Ausschluß der Diagnose führen, auf der anderen Seite können degenerative Veränderungen für nicht spezialisierte Radiologen Befunden der Sakroileitis zum Verwechseln ähnlich sehen.

Ein ähnliches, noch ausgeprägteres Problem ergibt sich mit der HLA-B27-Bestimmung: Unbestritten hat das Erkennen dieser Assoziation unsere Vorstellung vom Krankheitsgeschehen erheblich weitergebracht, diagnostisch ist der Test aber von untergeordneter Bedeutung. Wie bei allen HLA-Antigenen ändert sich naturgemäß zeitlebens nicht, ob jemand das B27-Antigen trägt oder nicht, der einzige vernünftige Grund für eine Wiederholungsbestimmung kann daher der Verdacht auf einen Proben- oder Laborfehler sein. Damit ist es auch nicht verwunderlich, daß der überwiegende Teil aller Menschen, die HLA-B27 positiv sind (immerhin knapp 10% der Bevölkerung), niemals an einer der typischen Erkrankungen leiden werden. Ein positiver HLA-B27-Befund paßt daher zur schon gestellten Diagnose, beweist sie aber nicht, und ein negativer Befund schließt sie leider auch nicht mit Sicherheit aus.

Beim Morbus Bechterew helfen – wie bei den meisten seronegativen Spondylarthritiden – auch die typischen Entzündungszeichen nur bedingt bei der Diagnose. Ein nur gering (oder auch einmal nicht erhöhtes) CRP und eine nur leicht erhöhte BSG schließen eine ausgeprägte Entzündung nicht mit Sicherheit aus – deutlich erhöhte Werte weisen häufig auf andere oder zusätzliche Erkrankungen hin. Aus allen diesen Gründen gehören Patienten mit der Verdachtsdiagnose zum Rheumatologen oder in rheumatologische Zentren mit der nötigen Erfahrung.

Wie auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gibt es für den Morbus Bechterew primär für die Klassifizierung im wissenschaftlichen Bereich gedachte Diagnosekriterien, die auch klinisch als gewisser

Aus der Klinischen Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Martin Aringer, Klinik für Innere Medizin III, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: martin.aringer@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Modifizierte New York-Kriterien des Morbus Bechterew

Radiologisch Sakroileitis

- Bilateral Grad 2 bis Grad 4 **oder**
- Unilateral Grad 3–4

und klinisch

- Eingeschränkte LWS-Beweglichkeit **und/oder**
- Herabgesetzte Atemexkursion (≤ 3 cm) **und/oder**
- Tiefsitzender Rückenschmerz, besser bei Bewegung

Anhaltspunkt dienen können. Als ein wesentliches Set solcher Kriterien sind in Tabelle 1 die modifizierten New York-Kriterien angeführt [8].

Aktivitätsbeurteilung beim Morbus Bechterew

Der oft fehlende Ausdruck der seronegativen Entzündung in CRP (und BSG) erschwert auch die Bewertung der Krankheitsaktivität, die schon dadurch nicht gerade erleichtert wird, daß die Gelenke des Achsenskeletts viel schwerer beurteilbar sind als die gut tastbaren peripheren Gelenke. Die Entwicklung von validierten Meßparametern war daher ein großer Fortschritt. Derzeit wird weltweit vor allem ein Set von drei Parametern verwendet: der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [9, 10], der Functional Index (BASFI) [11, 12] und der Metrology Index (BASMI) [13]. Bei den beiden ersten handelt es sich um auch in deutscher Sprache mittlerweile validierte Fragebögen [14], die das Befinden in der vergangenen Woche erfragen und vom Patienten ohne Hilfe ausgefüllt werden können. Meist ist das Ausfüllen problemlos,

manche Patienten haben mit dem Konzept aber sprachlich bedingte Schwierigkeiten oder Vorstellungsprobleme, die dann ohne Einflußnahme auf das Ergebnis schwierig zu lösen sind. Sind die Bögen korrekt ausgefüllt, lassen sich die Ergebnisse durch Mittelwertbildung aus fünf (BASDAI) bzw. zehn Fragen bilden, beim BASDAI ergibt sich der fünfte Wert aus der Kombination der Länge und der Ausprägung der Morgensteifigkeit. Obwohl der BASDAI zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und der BASFI zur Beurteilung der Funktionsbeeinträchtigung gedacht ist, korrelieren die beiden Indizes deutlich miteinander. Der BASDAI (Abbildung 1) ist derzeit sicher am wichtigsten. Der BASMI (Meßwertindex) kategorisiert objektive beurteilbare Einschränkungen bei bestimmten Bewegungen, ist aber von geringerer Bedeutung.

Basistherapie des Morbus Bechterew

Bei der chronischen Polyarthrit, aber auch bei der wesentlich näher mit dem Morbus Bechterew verwandten Psoriasisarthritis sind Basistherapeutika wie Methotrexat, Salazopyrin und Leflunomid die wichtigste therapeutische Maßnahme und können in der Regel die Krankheitsaktivität gut kontrollieren. Ganz im Gegensatz dazu waren Versuche einer Basistherapie bei Bechterew-Patienten meist nicht erfolgreich. Einzelfallberichte sprachen zwar für mögliche Erfolge einer Methotrexat-Therapie, am ehesten wenn die Patienten auch unter einer peripheren Arthritis leiden, unter kontrollierten Bedingungen gibt es aber keinen Beweis für eine tatsächliche Wirksamkeit beim Morbus Bechterew. Etwas besser sieht die Situation für Salazopyrin aus,

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 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 hatte keine

Abbildung 1: BASDAI-Score: Der BASDAI wird vom Patienten unbeeinflusst ausgefüllt und dann in drei Schritten ausgerechnet: 1. Umrechnung der Zeitangabe von Frage 6 in eine Skalierung von 0–10; Bsp: ¼ Std = 1,25; ½ Std = 2,5; ¾ Std = 3,75; 1 Std = 5 usw.; 2. Bildung eines Mittelwertes aus Frage 5 und 6. 3. Bildung eines Gesamtmittelwertes aus den Fragen 1–4 und dem Mittel aus den Fragen 5 und 6.

wo zumindest Erfolge bei der peripheren Arthritis, die bei einem Teil der Patienten im Rahmen ihrer Bechterew-Erkrankung auftritt, gezeigt werden konnten [15].

Die Rolle von TNF beim Morbus Bechterew

TNF ist ein stark proinflammatorisches Zytokin, das, wie wir heute wissen, bei vielen entzündlichen Prozessen eine signifikante Rolle spielt. Die primären experimentellen Daten, daß das auch im Rahmen des Morbus Bechterew so ist, zeigten eine erhöhte TNF-Expression im sakroileitischen Gewebe [16, 17]. Mittlerweile hat sich jedoch herausgestellt, daß eine viel festere Grundlage existiert. Für die chronische Polyarthrit gibt es seit Jahren ein transgenes Mausmodell, das die anti-TNF-Therapie von Anfang an wesentlich unterstützt hat. Diese Mäuse überexprimieren humanen TNF und das reicht aus, daß sie gesetzmäßig eine schwere, chronische, destruierende Polyarthrit entwickeln. Neue Ergebnisse zeigen nun, daß TNF-transgene Mäuse auch an einer ausgeprägten bilateralen Sakroileitis leiden, wie unsere Bechterew-Patienten [18]. TNF spielt seine proinflammatorische Rolle, die letztlich zu einer erosiven Arthritis führt, nicht nur in peripheren Gelenken, sondern auch im Achsenskelett. Vor diesem Hintergrund erscheinen heute die großen Erfolge der anti-TNF-Therapie beim Morbus Bechterew als logische Konsequenz, das war zum Zeitpunkt der ersten wesentlichen Publikation aber noch nicht so klar.

TNF-Blockade beim Morbus Bechterew

In der Tat waren – gerade vor dem Hintergrund sonst kaum effektiver Basistherapeutika – die Ergebnisse der ersten klinischen Prüfungen eines TNF-Blockers, nämlich des chimärischen anti-TNF-Antikörpers Infliximab, eigentlich sensationell [19, 20]. Eingesetzt in Monotherapie in der relativ hohen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht mit Infusionen zum Zeitpunkt 0, nach zwei und sechs Wochen und in der Folge in größeren Abständen hilft Infliximab meist prompt. Zumindest gut zwei Drittel der Patienten sprechen rasch und deutlich an, wie in der Folge auch die kontrollierte Studie klar belegen konnte und ein praktisch deckungsgleiches Bild bietet sich auch in der rheumatologischen Routine. Hier wie dort reicht ein besseres Gefühl des Patienten nicht für eine suffiziente Bewertung aus, die oben bereits erwähnten Bechterew-Scores, und vor allem der BASDAI, sind mittlerweile von Studieninstrumenten zu einem nützlichen Standard-Werkzeug für die praktische Rheumatologie geworden. Die Ergebnisse einer Prüfung von Etanercept, einem Hybridmolekül aus zwei Stück TNF-Rezeptor 2 und einem humanen Immunglobulin Fc-Fragment, ließen nicht lange auf sich warten [21, 22]. Diese Substanz wird zweimal wöchentlich in einer Dosis von 25 mg s.c. appliziert und auch diese Form der TNF-Blockierung ist erfolgreich und mittlerweile auch in Österreich zugelassen.

Bewiesen ist mit den vorliegenden Studien und der damit kongruenten klinischen Erfahrung, daß die Schmerzen der Patienten zurückgehen und ihre Funktionalität gebessert wird. Ebenso geht die synovitische Schwellung bei peripherer Arthritis zurück und Symptomatik und Bildgebung zeigen ähnliche Erfolge im Achsenskelett. Bis jetzt nicht schlüssig gezeigt wurde hingegen ein therapeutischer Effekt auf die zunehmende Versteifung des Achsenskeletts. Dieser Effekt ist nicht nur wünschenswert, sondern

erscheint im Rahmen der deutlich verringerten Entzündung auch plausibel, muß aber erst in längeren Studien bewiesen werden – und Überraschungen sind im klinischen Bereich leider immer möglich.

Für Patienten mit einer chronischen Polyarthrit hat es sich bewährt, Infliximab wie Etanercept mit Methotrexat zu kombinieren. Bei beiden Biologicals steigt dadurch die Wirksamkeit, Infliximab ist nur in der Kombination zugelassen. Für den chimärischen Antikörper Infliximab steht da auch die Überlegung dahinter, daß Autoantikörper gegen den relativ kleinen Mausanteil (im wesentlichen die TNF-Bindungsstelle) entstehen können. Diese Antikörper, die HACA (human anti-chimera antibodies) genannt werden, könnten in der Folge zu Infusionsreaktionen wie zum Wirkungsverlust führen.

Beim Morbus Bechterew stellt sich die Situation anders dar. Primär ist Methotrexat zumindest im Regelfall nicht wirksam, eine Kombination wie bei der chronischen Polyarthrit erscheint daher nicht erfolversprechend. Das läßt immer noch die Frage der HACA offen. Es ergeben sich aber bis jetzt aus den Langzeitverläufen der Studienpatienten und der klinischen Erfahrung keine Hinweise, daß hier Probleme entstehen, weder in bezug auf Infusionszwischenfälle noch in Richtung Wirkungsverlust. Derzeit wird daher die kombinierte Gabe nur bei Patienten empfohlen, für die ein Erfolg von Methotrexat gezeigt werden konnte.

Risiken der TNF-Blocker-Therapie

Neben der finanziellen Herausforderung, die gentechnisch hergestellte Arzneimittel für die Sozialversicherung bedeuten, haben TNF-Blocker leider auch klinisch relevante Nebenwirkungen. Der biologische Hauptnutzen von TNF scheint die Kontrolle langsam wachsender und intrazellulärer Pathogene zu sein. Unter anti-TNF-Therapie ist die Tuberkulose, insbesondere die Reaktivierung, deutlich gehäuft, auf Grund der induzierten Abwehrschwäche sind die Verläufe mitunter sehr viel rascher als im Normalfall und verlaufen oft atypisch, auch bezüglich der Organbeteiligung [23]. Dazu sind gerade bei Patienten mit Morbus Bechterew mehrere Fälle bedrohlicher retropharyngealer Abszesse beschrieben worden [24]. Ähnliche Probleme, wenn auch seltener, ergeben sich für Histoplasmose und Listeriose und scheinen in Einzelfällen auch für Aspergillus und Coccidioides, Pneumocystis carinii und potentiell Herpesviren zu bestehen. Zudem sind Reaktivierungen bei Hepatitis B bis zur fulminanten Hepatitis beschrieben worden, während die Hepatitis C kein größeres Problem darstellen dürfte.

Daraus ergeben sich klare Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die für eine TNF-Blocker-Therapie in Frage kommen. Primär ist in jedem Fall ein intrakutaner Tuberkulin-Test (Mendel-Mantoux-Test) zu fordern, zusätzlich sind Thoraxröntgenaufnahmen sinnvoll. Bei positivem Tuberkulintest ist unter entsprechenden Rahmenbedingungen und nach Ausschluß einer floriden Tuberkulose eine TNF-Blockade unter laufender INH-Prophylaxe zu erwägen.

Autoantikörper gegen doppelsträngige DNA kommen bei Patienten mit chronischer Polyarthrit oder Morbus Crohn nicht ganz selten vor [25–27], über ein Auftreten beim Morbus Bechterew ist bis jetzt nichts bekannt, auch hier könnte die mangelnde Tendenz zu Autoantikörpern ein Vorteil sein. In jedem Falle waren alle der seltenen, durch TNF-Blockade ausgelösten Einzelfälle eines Medikamenten-induzierten Lupus erythematodes benigne und

selbstlimitierend. Schließlich ist bei sehr hohen Dosen Infliximab (10 mg/kg KG) ein Gefahrenpotential bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz anzunehmen, wahrscheinlich aber nicht im rheumatologischen Dosisbereich.

Therapie-Richtlinien

Auf Grund aller dieser Risikofaktoren und der zudem hohen Kosten halten internationale Guidelines fest, daß die Behandlung nur von Rheumatologen begonnen und auf Bechterew-Patienten beschränkt bleiben sollte, die eine gesicherte Diagnose haben, trotz NSAR unter einer aktiven Erkrankung leiden und möglichst auch laborchemisch Zeichen einer Entzündungsreaktion aufweisen [28]. Zudem gelten die bei anderen Erkrankungen auch üblichen Kontraindikationen (Schwangerschaft, bekannte Überempfindlichkeit, ausgeprägte Kardiomyopathie, schwere Infektionen, Tumoren).

Die Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie ist in ihrem Konsens vom 4. Juni 2003 noch etwas präziser. Die gesicherte Diagnose wird mit den modifizierten New-York-Kriterien definiert, die klinische Aktivität wird als ein BASDAI > 4 und die serologische Aktivität als erhöhte BSG oder erhöhtes CRP gefordert. Es wird aber auf die Notwendigkeit einer individuellen Abschätzung ausdrücklich hingewiesen. Entsprechend den vorliegenden Studienergebnissen wird ein Beginn mit 5 mg Infliximab pro kg Körpergewicht und vorerst sechswöchigen Intervallen nach der standardisierten Anfangsphase mit der zweiten Infusion zwei und der dritten Infusion sechs Wochen nach Therapiebeginn empfohlen. Die Streckung des Intervalls wird aber im Konsensusstatement bereits diskutiert. Wichtig erscheint das auch hier beschriebene Therapiemonitoring, wobei ein Erreichen einer 50 %-Verbesserung des BASDAI einen eindeutigen Erfolg markiert. Bei klinisch eindrucksvollem Ergebnis ist jedoch ein rein durch diesen Parameter definiertes Versagen mit großer Vorsicht zu bewerten; leider haben manche Patienten mit dem Konzept der Fragebögen doch gewisse Schwierigkeiten, brauchen die Therapie aber trotz schlecht dokumentierbaren Ansprechens. Letztlich werden im Einzelfall nur ärztliche Erfahrung und behutsame Anamnese diese Fragen klären können.

Zusammenfassung

Mit der therapeutischen Blockierung von TNF stehen für die Therapie der Bechterew-Patienten erstmals die Möglichkeiten einer adäquaten Basistherapie zur Verfügung, zumindest in bezug auf Schmerz und Entzündung. Der Beweis einer Hemmung der fortschreitenden Ankylosierung ist bis heute nicht schlüssig erbracht, wenn auch jedes andere Ergebnis erstaunlich wäre. Derzeit stehen für die anti-TNF-Therapie zwei Präparate zur Verfügung: der humanisierte Antikörper Infliximab und das TNF-Rezeptor-Hybridmolekül Etanercept. Beide Substanzen wirken nachweisbar bei der Mehrheit der Bechterew-Patienten, bei denen sie im Gegensatz zur Therapie der chronischen Polyarthritiden in der Regel nicht in der Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Auf Grund der seltenen, aber nicht unproblematischen Nebenwirkungen und der hohen Kosten ist der Einsatz dieser Substanzen nur bei geeigneten Patienten und unter engmaschiger Kontrolle zu vertreten. Unter diesen kontrollierten Bedingungen sind die TNF-Blocker aber ein riesiger Schritt vorwärts für die Therapie von Patienten mit Morbus Bechterew.

Literatur:

1. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 205–12.
2. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der LS, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 3): iii40–iii50.
3. van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S67–S70.
4. Haslock I. Ankylosing spondylitis: management. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (ed). *Rheumatology*. Elsevier Mosby, Edinburgh-London, 2003; 1211–24.
5. Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (ed). *Rheumatology*. Elsevier Mosby, Edinburgh-London, 2003; 1153–9.
6. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 3): iii8–18.
7. Sadowska-Wroblewska M, Filipowicz A, Garwolinska H, Michalski J, Rusiniak B, Wroblewska T. Clinical symptoms and signs useful in the early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1983; 2: 37–43.
8. van der LS, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–8.
9. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–91.
10. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 878–82.
11. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281–85.
12. Falkenbach A, Franke A, Van Tubergen A, van der LS. Assessment of functional ability in younger and older patients with ankylosing spondylitis: performance of the bath ankylosing spondylitis functional index. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 416–20.
13. 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: 1694–8.
14. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J et al. [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany]. *Z Rheumatol* 2003; 62: 264–73.
15. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004–12.
16. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H 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: 499–505.
17. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNFalpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S34–S37.
18. Redlich K, Görtz B, Hayer S, Zwerina J, Kollias G, Steiner G et al. Overexpression of TNF causes bilateral sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2004; in press.
19. Brandt J, Haißel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346–52.
20. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–93.
21. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349–56.
22. Davis JC Jr., Van Der HD, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230–6.
23. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–104.
24. Baeten D, Kruihof E, Van Den BF, Van den BN, Herssens A, Mielants H et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with

- spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 829–34.
25. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den BN, Van Den BF et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1015–23.
 26. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2383–90.
 27. Smolen J, Steiner G, Breedveld FC, Kalden JR, Lipsky PE, Maini RN et al. Anti-TNF therapy and drug induced lupus-like syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (EULAR Suppl 1): 217.
 28. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der LS, Dougados M et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817–24.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)