

Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w świetle badań klinicznych z randomizacją i przedłużonych badań otwartych

Efficacy and safety of TNF blockers in ankylosing spondylitis in randomized, controlled trials and prolonged open label studies

Ewa Stanisławska-Biernat

Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, leczenie, inhibitory TNF, kontrolowane badania z randomizacją, etanercept, adalimumab, infliksymab.

Key words: ankylosing spondylitis, treatment, TNF blockers, randomized controlled trials, etanercept, adalimumab, infliximab.

Streszczenie

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną, w przebiegu której dochodzi do ograniczenia ruchomości kręgosłupa i niepełnosprawności. W wyniku przeprowadzonych badań z randomizacją i przedłużonych badań fazy otwartej potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu ZZSK nowej grupy leków – inhibitorów TNF, które na różnej drodze hamują jedną z cytokin prozapalnych – czynnik martwicy nowotworów (TNF- α). Z przedstawionego systematycznego przeglądu publikacji dotyczących wyników badań wynika, że stosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu ma istotną przewagę nad tradycyjnymi metodami terapii. Wprowadzenie inhibitorów TNF stanowi znaczny postęp w leczeniu ZZSK.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną dotyczącą głównie kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. U wielu pacjentów występuje ponadto zapalenie stawów obwodowych – najczęściej kolanowych i biodrowych – oraz nawracające zapalenie tęczy. Częstość występowania ZZSK jest szacowana na 0,05 do 0,23% populacji [1]. Brak jest bezpośrednich danych epidemiologicznych

Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease in the course of which we observe diminution of range of motion of the spine and invalidity. Randomized controlled trials and prolonged open label studies have confirmed the efficacy and safety of a new group of drugs in treatment of ankylosing spondylitis. By means of a variety of mechanisms, TNF inhibitors reduce activity of one of the proinflammatory cytokines, TNF- α . This article presents a systematic review of published trials, the results of which prove the superiority of adalimumab, etanercept and infliximab over traditional methods of treatment. Introduction of TNF blockers represents a major advance in therapy of ankylosing spondylitis.

z Polski. Choroba występuje częściej u mężczyzn, a rozpoznanie ustala się zwykle w 2.–3. dekadzie życia. Bóle kręgosłupa na kilka lat wyprzedzają ostateczne rozpoznanie. Etiologia ZZSK nie jest wyjaśniona, ale wiadomo, że czynniki genetyczne, w tym antygen HLA-B27, odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie, a cytokiny, w tym czynnik martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α), wpływają na proces zapalny.

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Stanisławska-Biernat, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher,
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 9.10.2008 r.

Rozpoznanie jest ustalane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich [2], zgodnie z którymi ZZSK można rozpoznać u osoby ze zmianami w obrazie rentgenowskim stawów krzyżowo-biodrowych. Opracowanie nowych kryteriów pozwalających na rozpoznanie wczesnej spondyloartropatii, uwzględniających zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupie w obrazie rezonansu magnetycznego oraz oznaczanie antygenu HLA-B27, jest w toku. Postępujące zmiany w kręgosłupie prowadzą do ograniczenia jego ruchomości lub całkowitego usztywnienia, co wpływa na znaczne pogorszenie sprawności. Stwierdzono, że ponad 30% chorych na ZZSK w ciągu 10 lat trwania choroby traci zdolność do pracy [3].

Zgodnie z obowiązującymi międzynarodowymi wytycznymi leczenie ZZSK opiera się na stosowaniu metod niefarmakologicznych (edukacja, ćwiczenia, fizykoterapia) i farmakologicznych (podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych – NLPZ, a u osób z zajęciem kręgosłupa – sulfasalazyny) [4]. Sulfasalazynę w ZZSK stosuje się głównie w przypadku zajęcia stawów obwodowych [5]. W praktyce u części chorych z aktywnym przebiegiem choroby stosuje się metotreksat, mimo że nie ma naukowych dowodów na jego skuteczność.

W wyniku lepszego poznania mechanizmów zapalenia dzięki inżynierii genetycznej wytworzono nowe leki, tzw. leki biologiczne, skierowane przeciw cytokinom prozapalnym – głównie przeciw TNF- α . Preparaty te na różnej drodze hamują powstawanie lub działanie cytokin, przerywając w ten sposób jedną z dróg rozwoju zapalenia. Dzięki zastosowaniu tych leków w XXI w. dokonuje się przełom w leczeniu chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym. Znalazły one zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, a od niedawna istnieją dowody naukowe na ich skuteczność w leczeniu spondyloartropatii, w tym ZZSK. Ich zastosowanie wpłynęło nie tylko na skuteczniejsze leczenie, ale spowodowało również rozwój metod oceny choroby i nauk podstawowych mierzących do lepszego poznania etiopatogenezy ZZSK.

Wstępne badania miały charakter otwarty i sugerowały skuteczność inhibitorów TNF- α w leczeniu ZZSK. Następnie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne z randomizacją, kontrolowane *placebo* dotyczące infliksymabu [6, 7] – chimeryzowanego mysio-ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciw TNF- α , etanerceptu [8–12] – białka fuzyjnego składającego się z pozakomórkowej części ludzkiego receptora TNFp75, a ostatnio adalimumabu [13, 14] – całkowicie humanizowanego przeciwciała monoklonalnego klasy IgG1.

Stwierdzono, że leki te w sposób istotny powodują zmniejszenie dolegliwości i aktywności choroby u cho-

rych na ZZSK. Od 2004 r. inhibitory TNF, mimo bezpośrednich znacznych kosztów terapii, są stosowane z dobrym rezultatem u tysięcy chorych na ZZSK na całym świecie, którym nie pomagają konwencjonalne metody leczenia.

Przeszukano w sposób systematyczny bazy: MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Przeanalizowano wszystkie opublikowane wyniki badań klinicznych z randomizacją dotyczących leczenia ZZSK blokerami TNF- α . Do analizy włączono 9 badań klinicznych z randomizacją: 2 z zastosowaniem adalimumabu [13, 14], 5 z etanerceptem [8–12] i 2 z infliksymabem [6, 7]. We wszystkich badaniach wydzielono grupę kontrolną stosującą *placebo*, kontynuowano leczenie NLPZ (tab. I).

Czas trwania i kryteria klasyfikacji do badań

Większość badań z randomizacją dotyczyła obserwacji przez 12–24 tyg., przy czym pierwsza ocena była przeprowadzana po 12 tyg. Część badań przeszła w fazę otwartą.

Kryterium zakwalifikowania chorych do badania była aktywna postać ZZSK, mimo stosowanej terapii metodami konwencjonalnymi. Miarą aktywności był w trzech badaniach złożony wskaźnik BASDAI, dodatkowym wymogiem był ból kręgosłupa VAS ≥ 4 . W innych badaniach warunkiem kwalifikacji był ból kręgosłupa (≥ 4 , a w dwóch badaniach ≥ 30 mm) oraz sztywność poranna – czas jej trwania wynosił od 45 min do godziny – lub czas i nasilenie w skali VAS ≥ 30 mm. Tylko do niektórych badań mogli być zakwalifikowani pacjenci z całkowitym usztywnieniem kręgosłupa. Ogólnie można stwierdzić, że grupy badanych chorych nie były jednorodne.

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W większości badań za główne kryterium odpowiedzi na leczenie i jednocześnie pierwotny punkt końcowy uznano ASAS 20, jedynie dwa badania [6, 10] opierały się głównie na wskaźniku BASDAI 50. W większości badań jako wtórny punkt końcowy oceniano ASAS 50 i ASAS 70 (tab. II).

Adalimumab

Przeprowadzono dwa badania z randomizacją z adalimumabem w leczeniu ZZSK. W badaniu ATLAS lek stosowano w dawce 40 mg podskórnie co 14 dni przez 24 tyg. [14]. W grupie leczonej aktywnie było 208 chorych, a w grupie przyjmującej *placebo* 107 osób. Średnia wartość wskaźnika BASDAI przed podaniem leku wynosiła 6,25. Po 12 tyg. obserwacji poprawę ASAS 20 osiągnęło 57,7% chorych z grupy leczonej

Tabela I. Badania z randomizacją kontrolowaną *placebo* z zastosowaniem inhibitorów TNF w leczeniu ZZSK; grupy badanych i kryteria kwalifikacji**Table I.** Randomized placebo-controlled trials with the use of TNF-blockers in ankylosing spondylitis; groups of patients and inclusion criteria

Autor publikacji/ /nazwa badania	Nazwa badanego leku	Liczba chorych leczonych aktywnie	Liczba chorych w grupie placebo	Czas trwania leczenia (tyg.)	BASDAI ≥ 4	Ból kręgosłupa VAS ≥ 4	Szywność
van der Heijde [14]/ATLAS	adalimumab	208	107	24	tak	tak	>1 godz.
Maksymowych [13]		38	44	24	2 z 3 BASDAI ≥ 4	tak	>1 godz.
van der Heijde 2006 r. [12]	etanercept	150	51	24	nie	średni całkowity i nocny ≥ 30	czas VAS ≥ 30 i nasilenie VAS ≥ 30
Brandt 2003 r. [8]		16	17	6	nie	tak	wg BASDAI
Calin 2004 r. [11]		45	39	12	nie	średni całkowity i nocny ≥ 30	czas VAS ≥ 30 i nasilenie VAS ≥ 30
Davis 2003 r. [9]		138	139	24	nie	nie	czas VAS ≥ 30 i nasilenie VAS ≥ 30
Gorman 2002 r. [8]		20	20	16	nie	tak	≥ 45 min
van der Heijde [7]/ASSERT	infliksymab	201	78	18	tak	tak	wg BASDAI
Braun [6]		35	35	12	tak	tak	wg BASDAI

Tabela II. Badania z randomizacją kontrolowaną *placebo* z zastosowaniem blokerów TNF w leczeniu ZZSK; liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ASAS 20**Table II.** Randomized placebo-controlled trials with the use of TNF-blockers in ankylosing spondylitis; number and percent of patients with ASAS20 response to treatment

Autor publikacji/ /nazwa badania	Badany lek	ASAS 20 anty-TNF		ASAS 20 placebo		Różnica statystyczna p
		n/N	%	n/N	%	
van der Heijde [14]/ATLAS	adalimumab 40 mg s.c./2 tyg.	121/208	58,2	22/107	20,6	<0,001
Maksymowych [13]		18/38	47,4	12/44	27,3	<0,001
van der Heijde [12]	etanercept 2 x 25 mg s.c./tydz.	107/150	71,3	19/51	37,3	<0,0001
Calin [11]		26/45	57,8	9/39	23,1	<0,001
Davis [9]		82/138	59,0	39/139	28,0	<0,0001
Gorman [8]		16/20	80,0	6/20	30,0	=0,004
van der Heijde [7]/ASSERT	infliksymab 5 mg/kg m.c./tydz.	123/201	61,2	15/78	19,2	<0,001
Braun [6]		23/34	67,6	10/35	28,6	<0,0007

aktywnie i 21,5% chorych z grupy przyjmującej *placebo*. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,001$), a poprawa się utrzymywała.

Po 24 tyg. badania z randomizacją nastąpiła faza otwarta i wszyscy badani, także ci, którym uprzednio podawano *placebo*, otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg podskórnie co 2 tyg. Po 2 latach 82% chorych z badania ATLAS kontynuowało terapię i uzyskało poprawę: 64,5% ASAS 20, 50,6% ASAS 40 i 33,5% częściową remisję [15]. Do badania zakwalifikowano również 11 chorych z całkowitym usztywnieniem kręgosłupa – także w tej grupie wykazano wpływ adalimumabu na zmniejszenie dolegliwości i objawów [16]. Adalimumab był dobrze tolerowany, nie obserwowano przypadków gruźlicy, objawów toczniopodobnych ani choroby demielinizacyjnej [15].

Badanie opublikowane przez Maksymowycha i wsp. [13] było przeprowadzone na mniejszej grupie chorych. Poprawę ASAS 20 osiągnęło 18/38 chorych (47,4%) leczonych aktywnie i 12/44 (27,3%) z grupy *placebo*, co było istotne statystycznie.

W najnowszym badaniu z randomizacją przeanalizowano skuteczność adalimumabu u 46 chorych z wczesną osiową postacią spondylopatii, bez zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych [17]. Do badania zakwalifikowano chorych z przewlekłym (>3 mies.) bólem kręgosłupa, u których objawy zaczęły się przed 50. rokiem życia, spełniających co najmniej 3 z 6 kryteriów, w tym co najmniej 2 z 3 pierwszych: zapalny ból kręgosłupa, obecność antygenu HLA-B27, aktywne zapalenie w obrazie MRI kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych, poprawa po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, obecność objawów spoza kręgosłupa (zapalenie tęczówki, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych) i dodatni wywiad rodzinny dotyczący spondyloartropatii. Za pierwotny punkt końcowy uznano ASAS 40 w 12. tyg., który osiągnęło 54,5% chorych leczonych adalimumabem w porównaniu z 12,5% z grupy stosującej *placebo* ($p < 0,004$). Poprawa utrzymywała się przez 52 tyg. fazy otwartej badania.

Etanercept

Przeprowadzono 5 badań klinicznych z randomizacją z użyciem etanerceptu, we wszystkich badaniach preparat podawano podskórnie 2 razy w tygodniu po 25 mg, w badaniu van der Heijde i wsp. [12] pacjentów zrandomizowano do 2 grup, w których etanercept podawano w dawce 50 mg raz w tygodniu lub 25 mg 2 razy w tygodniu.

Wyniki badania obejmującego największą liczbę chorych (150 – etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu, 155 – etanercept 50 mg raz w tygodniu,

51 – *placebo*) wykazały po 12 tyg. obserwacji przewagę etanerceptu nad *placebo* (ASAS 20 – 71,3% w grupie leczonej aktywnie w porównaniu z 37,3% w grupie otrzymującej *placebo*), $p < 0,001$ [12]. Podobną poprawę uzyskano w grupie chorych przyjmujących etanercept w dawce 50 mg/tydz.

Kolejne duże badanie prowadzone przez 24 tyg. obejmowało 138 chorych na ZZSK leczonych aktywnie i 139 z grupy *placebo* [9]. Po 12 tyg. terapii poprawę mierzoną wskaźnikiem ASAS 20 stwierdzono u 59% osób leczonych aktywnie i 28% w grupie *placebo*, różnica była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Obserwowano ponadto poprawę ruchomości kręgosłupa i wskaźników ostrej fazy. Poprawa utrzymywała się przez 24 tyg. Następnie chorzy przeszli do fazy otwartej badania. Po 192 tyg. leczenia poprawa ASAS 20 utrzymywała się u 81% chorych, a częściowa remisja u 44% osób [18]. W grupie leczonej etanerceptem obserwowano reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia u 22,2% chorych, częściej występowały infekcje, które jedynie u 4 chorych (1,6%) były przyczyną przerwania leczenia. Stosowanie etanerceptu przez 192 tyg. było dobrze tolerowane. Callin i wsp. [11] w 12-tygodniowym badaniu z etanerceptem wykazali również znaczną przewagę leczenia aktywnego nad stosowaniem *placebo*: poprawa ASAS 20 wystąpiła u 26/45 (60%) leczonych etanerceptem i 9/39 (23%) *placebo* ($p < 0,001$). Obserwowano również różnice ASAS 50 i ASAS 70, a także obniżenie OB i zmniejszenie stężenia CRP [11].

Pozostałe dwa badania obejmowały małą liczbę chorych [8, 10]. W badaniu Brandta i wsp. [10] obserwacja 16 chorych leczonych etanerceptem trwała tylko 6 tyg., co nie pozwoliło na właściwą ocenę wyników. Następnie chorzy przeszli do badania fazy otwartej, uzyskując zmniejszenie wskaźnika BASDAI. W kolejnym badaniu [8] uczestniczyło 40 chorych (20 osób przyjmujących etanercept vs 20 *placebo*), 80% pacjentów leczonych etanerceptem uzyskało poprawę ASAS 20 w porównaniu z 30% w grupie *placebo* ($p = 0,004$). Poprawę obserwowano po 1–2 tyg. i utrzymywała się ona przez 4 mies. leczenia.

Inflixymab

Przeprowadzono dwa badania z randomizacją, w których dożylnie podawano inflixymab w dawce 5 mg/kg m.c. chorym na ZZSK.

W badaniu ASSERT do grupy leczonej aktywnie zakwalifikowano 201 chorych, w grupie *placebo* było 78 osób [7]. Średnia wartość BASDAI przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 6,6. Preparat podawano w tygodniach: 0, 2., 6., 12. i 18. Za pierwotny punkt końcowy uznano ASAS 20 w 24. tyg. Poprawę ASAS 20 osiągnę-

to 61,2% chorych leczonych aktywnie i 19,2% z grupy otrzymującej *placebo*. Różnica była istotna statystycznie. Działania niepożądane wystąpiły u 82,2% chorych leczonych aktywnie i 72% osób przyjmujących *placebo*. U 12 chorych leczonych infliksymabem obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz, ale żaden pacjent nie przerwał leczenia z tego powodu. Działania niepożądane nie były przyczyną przerwania udziału w próbie, ogólnie infliksymab był dobrze tolerowany [7].

W badaniu obejmującym mniejszą grupę chorych (34 osoby przyjmujące infliksymab, 35 – *placebo*) leki podawano w tygodniach 0, 2, i 6. [6]. Za punkt oceny końcowej uznano poprawę o co najmniej 50% wskaźnika BASDAI w 12. tyg. Oceniono również poprawę wg ASAS 20. Poprawę BASDAI 50 obserwowano u 53% leczonych infliksymabem i tylko u 9% w grupie kontrolnej. Poprawa ASAS 20 wystąpiła u istotnie większej liczby chorych leczonych aktywnie (23/34, tzn. 67,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo* (10/35, tzn. 28,6%, $p < 0,0007$). Chorzy z tego badania przeszli w fazę otwartą i wszyscy dostawali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 6 tygodni. Większość chorych ukończyła 3 lata terapii z utrzymującą się poprawą [17]. Następnie terapię przerwano i obserwowano chorych. Średni czas od przerwania leczenia do zaostrzenia BASDAI ≥ 4 i ogólnej oceny lekarza ≥ 4 wynosił 17,5 tyg. Po 52 tyg. 41 z 42 chorych (97,6%) wymagało kolejnego podania leku z powodu zaostrzenia zapalenia [19, 20].

Dyskusja

We wszystkich badaniach z randomizacją z użyciem inhibitora TNF stwierdzono przewagę leczenia aktywnego w porównaniu ze stosowaniem *placebo*. Poprawę mierzoną wskaźnikiem ASAS 20 osiągnięto u ok. 60% chorych leczonych aktywnie i u ok. 20% stosujących *placebo*. Zmniejszenie dolegliwości i objawów obserwowano zarówno w grupach chorych z wczesną [17], jak i zaawansowaną postacią ZZSK, a także u chorych z całkowitym usztywnieniem kręgosłupa [16]. W otwartych badaniach przedłużonych stwierdzono, że osoby stosujące uprzednio *placebo* po rozpoczęciu leczenia aktywnego osiągały poprawę wskaźnika ASAS. Nie wykazano istotnych różnic w skuteczności między poszczególnymi lekami, a badania bezpośrednio porównujące poszczególne inhibitory TNF nie były prowadzone.

Ogólnie można stwierdzić, że wszystkie trzy zarejestrowane inhibitory TNF u ok. 60% chorych na ZZSK w krótkim czasie, tzn. po ok. 2 tyg., powodują znaczną poprawę, która utrzymuje się przez kilka lat w czasie stosowania leczenia. Po odstawieniu leku w ciągu kilku tygodni/miesięcy następuje zaostrzenie choroby, co wymaga ponownego podania inhibitora TNF. W obrazie

rezonansu magnetycznego (MRI) leki te wpływają na cofanie się zmian zapalnych w kręgosłupie [21, 22], ale wydaje się, że w postępie zmian strukturalnych w kręgosłupie, np. tworzeniu się nowych syndesmofitów, odgrywa rolę inny mechanizm niż blokowanie TNF- α [23].

Inhibitory TNF, zgodnie z międzynarodowymi i krajowymi wytycznymi, weszły do rutynowego leczenia chorych na ZZSK nieuzyskujących poprawy po zastosowaniu konwencjonalnych metod postępowania [24–26]. Dostępność tego kosztownego leczenia w Polsce jest ograniczona ze względu na problemy z refundacją. Być może sytuację tę poprawi wprowadzenie przez Narodowy Fundusz Zdrowia programu terapeutycznego dla chorych na ZZSK.

Piśmiennictwo

1. Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Rheumatology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME (eds). 3rd ed. Mosby, London 2003; 102: 1153-1159.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
3. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 429-437.
4. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-452.
5. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-2329.
6. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193.
7. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens S, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-591.
8. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356.
9. Davis JC Jr, van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-3236.
10. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-1675.
11. Calin A, Dijkmans B, Emery P, et al. A multicentre, placebo-controlled trial of enbrel in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl 1): S95.