

Применение Энбрела у больных анкилозирующим спондилитом

А.Г. Бочкова
НИИР РАМН, Москва

Этанерцепт (ЭТЦ, Энбрел) – димерный человеческий растворимый рецептор р75 фактора некроза опухолей (ФНО), соединенный с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1). Этанерцепт был зарегистрирован для применения у пациентов анкилозирующим спондилитом (АС) в США в 2003 г. и в странах Европейского Союза в 2004 г. В России препарат зарегистрирован летом 2009 г. под торговым названием Энбрел. Для оценки эффективности и переносимости ЭТН было проведено 5 многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) [1,2,3,4] (табл. 1).

В наиболее долговременное РКИ, которое продолжается в течение более 4 лет, было включено 277 пациентов [4]. Это исследование проводится JC Davis и соавт. в 5 странах – США, Канаде, Нидерландах, Германии и Франции. Основным и обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие активного спондилита; выраженность боли, утренней скованности, значения функционального индекса (BASFI) и глобальной оценки активности заболевания пациентом должны были превышать 30 мм по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Главным критерием эффективности считалось различие между пропорциями пациентов, получавших ЭТЦ и плацебо, у которых к 12 неделям лечения достигалось 20% улучшение по критериям ASAS (Международная рабочая группа по изучению АС) [5]. В течение всего периода исследования доза одновременно применявшихся нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или преднизолона оставалась стабильной. В это исследование были включены преимущественно мужчины (76%) европеоидной расы (94%) в возрасте около 40 лет; средняя длительность АС составляла 10 лет, частота обнаружения HLA-B27 84%.

ЭТЦ применялся подкожно, в дозе 25 мг 2 раза в неделю. Первые признаки улучшения отмечались уже через 2 недели после первой инъекции, максимальный эффект выявлялся к 8-12 неделям лечения и устойчиво сохранялся до 24 недели. К 12 неделе лечения 20% эффективность по критериям ASAS в основной группе была достигнута у 59% больных, что достоверно превосходило эффект плацебо (28%). Эффективность ЭТН к 12 неделям исследования достоверно превосходила плацебо и по таким показателям, как глобальная оценка активности болезни пациентом, BASDAI, СОЭ, СРБ, и даже

позвоночные индексы (тест Шобера, экскурсия грудной клетки, расстояние «затылок- стена»), а частота достижения частичной ремиссии по критериям ASAS составляла, соответственно, 17% и 4% (рис. 1,2).

Таким образом, ЭТЦ в этом исследовании досто-

Рисунок 1

ОТВЕТ ПО ASAS 20

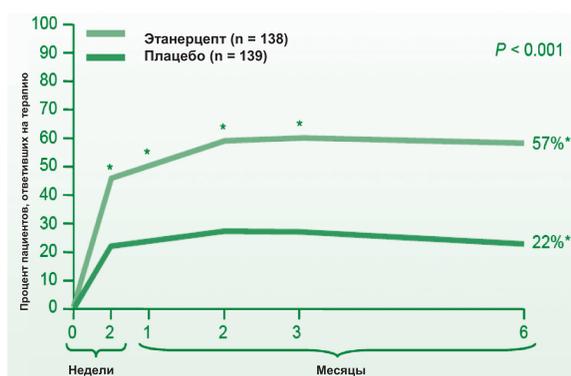
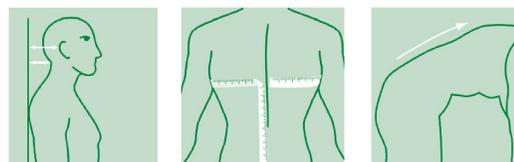


Рисунок 2

УЛУЧШЕНИЕ ПОДВИЖНОСТИ В СПИНЕ ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ ЭТАНЕРЦЕПТОМ



Среднее улучшение расстояния «затылок-стена» на 19 % в сравнении с 0% в группе плацебо (p<0,0001)

Среднее улучшение экскурсии грудной клетки на 18 % в сравнении с 0% на фоне плацебо (p<0,0001)

Среднее улучшение результатов модифицированного теста Шобера на 9 % в сравнении с 0% на фоне плацебо (p<0,0014)

верно превосходил плацебо в отношении основного и преобладающего большинства дополнительных критериев эффективности. В наибольшей степени уменьшились проявления активного спондилита: так, боль в позвоночнике, исходно составлявшая $6,1 \pm 1,8$ см по 10-см ВАШ, к 24 неделе применения ЭТЦ снизилась в среднем на 39%. Индекс активности BASDAI к 24 неделе снизился достоверно с 58,1 до 34,5, т. е. улучшился примерно на 40%. Так же значимо (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо) уменьшилась СОЭ. К 24 неделе применения ЭТЦ СОЭ снизилась с 25,9 до 11,2 мм/час. Число воспаленных периферических суставов в этот период исследования не анализировался.

Обращает на себя внимание достоверное улуч-

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
НИИ ревматологии РАМН
Тел.: 8-499-615-93-93

Таблица 1

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ, ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭТАНЕРСЕПТА У БОЛЬНЫХ АС

Авторы и год проведения	Длительность исследования	Число включенных пациентов, n	Место проведения	Основной критерий эффективности	Процент пациентов с улучшением	Отмена из-за нежелательных явлений
Wyeth, 2003	12 нед.	305	США, страны Европы (многоцентровое)	ASAS 20		н/д (?)
Gorman J.D. и соавт., 2002	4 мес.	40	США	Утренняя скованность и ночная боль в позвоночнике, BASFI, глобальная оценка активности АС, число воспаленных суставов	80% (плацебо 30%)	Не было
Davis J.C. и соавт., 2003	24 нед (открытое продолжение 192 нед.)	277	США, Канада, страны Европы	ASAS 20	57% (плацебо 22%) 81% ASAS20 к 192 нед.	21(8,2%) пац лихорадка, связанная с кожной реакцией; туберкулез; обострение НЯК; кишечная непроходимость; геморроидальное кровотечение; обострение БК
Brandt J. и соавт., 2003	6 нед. (открытое продолжение в течение 104 нед.)	33	Германия	BASDAI 50	57% (плацебо 6%); 54% к 104 нед	2 (6%) пац новый случай БК; рак легких (во время 2 года исследования)
Calin A. и соавт., 2004	12 нед.	84	Страны Европы	ASAS 20	60% (плацебо 23%)	Не было

Таблица 2

ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФНО-АЛЬФА

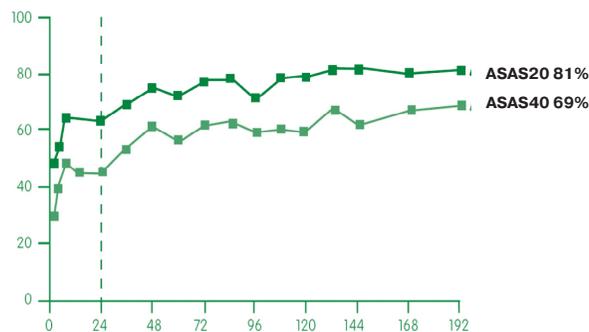
Исследование	Число пациентов, n	Длительность АС	Главный критерий эффективности	ASAS 20	BASDAI	ASAS частичная ремиссия
Van der Heijde и соавт. 2005 (ASSERT)	Инфликсимаб-201	8 лет	ASAS 20 на 24 нед	61,2%	-43,9%	22,4%
	Плацебо -78	13 лет		19,2%	-6,2%	1,3%
Van der Heijde и соавт. 2006 (ATLAS)	Адалимумаб - 208	11 лет	ASAS 20 на 12 нед	58,2%	-41,3%	20,7%
	Плацебо - 170	10 лет		20,6%	-12,3%	3,7%
Davis JC и соавт 2003	Этанерцепт - 138	10 лет	ASAS 20 на 12 нед	59%	-40,6%	17%
	Плацебо - 139	10 лет		20%	-7,6%	4%

шение позвоночных индексов (тест Шобера, экскурсия грудной клетки и расстояние «затылок стена»), в то время как в других, более поздних исследованиях ЭТЦ [2,3], не было установлено достоверного влияния ингибиторов ФНО-а на позвоночные индексы.

В дальнейшем 257 пациентов, закончивших 24-х недельное лечение ЭТЦ, вступили в открытую фазу данного исследования и продолжили терапию ЭТЦ в той же дозе. С 72-ой недели исследования был изменен режим введения ЭТЦ: препарат стал применяться по 50 мг 1 раз в неделю [7,8]. Установлена примерно равная эффективность этих двух режимов применения препарата. К 96 неделе 20% улучшение по критериям ASAS наблюдалось у 71% пациентов, а частичная ремиссия – у 41% пациентов. Через 192 недели (почти 4 года) терапии 20% улучшение по критериям ASAS наблюдалось у 81% пациентов, а 40% ASAS – у 69% пациентов (рис.3).

Доказательства сходной эффективности более удобного способа применения ЭТЦ (50 мг 1 раз в

ДИНАМИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТЦ В ТЕЧЕНИЕ 192-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АС



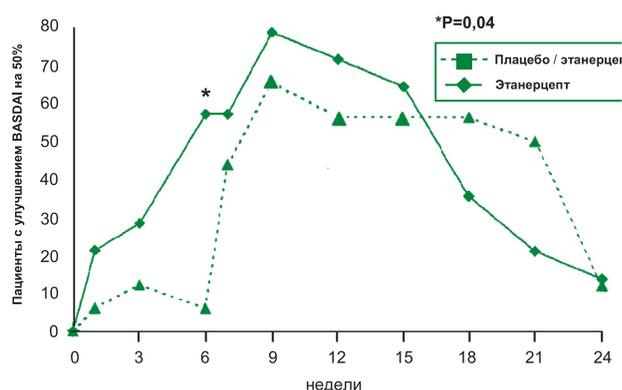
неделю) были получены и в других исследованиях [23], в том числе в 12-недельном РКИ J. Braun и соавт. [8]. В этом исследовании проводилось сравнение разных режимов применения ЭТЦ с плацебо у 356 пациентов с АС. Эффективность оценивалась с помощью таких показателей, как BASDAI, BASFI, опросников EQ-5D и SF-36, отдельно оценивалась

Рисунок 3

утомляемость (ВАШ). Было показано, что применение ЭТЦ один раз в неделю так же улучшало функциональное состояние и качество жизни пациентов с АС, как и при двухкратном введении препарата.

Из других РКИ ЭТЦ у пациентов АС обращает на себя внимание исследование J. Brandt и соавт. [2], опубликованное также в 2003 г. Основным критерием включения пациентов в это исследование была величина индекса BASDAI (>40), а главным критерием эффективности считалось улучшение этого индекса на 50%. Все пациенты (n = 30) могли принимать НПВП, а глюкокортикоиды и базисные препараты отменялись до начала лечения. Длительность исследования составляла 12 недель, плацебо-контролируемый этап – 6 недель. Через 6 недель лечения 50% улучшение индекса BASDAI наблюдалось у 57% пациентов, получавших ЭТЦ, и только у 6% пациентов, получавших плацебо. К 12 неделям исследования (через 6 недель открытой фазы) 50% улучшение наблюдалось у 56% пациентов. После отмены ЭТЦ обострение наступило у всех пациентов в среднем через $6,2 \pm 3,0$ недели. В дальнейшем у 21 из 26 пациентов, завершивших этот этап исследования, лечение ЭТЦ было продолжено без снижения эффекта, достигнутого на первом этапе исследования (рис.4).

Рисунок 4



К двум годам терапии 50% улучшение индекса BASDAI наблюдалось у 54% пациентов, а частичная ремиссия у 43% пациентов. В этом исследовании был проведен анализ динамики воспалительных изменений позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19]. МРТ позвоночника в режиме T2 STIR и T1 с контрастированием гадолинием проводилась исходно (n=15), через 1 год (n=16) и через 2 года терапии (n=12) ЭТЦ. Подсчет воспалительных изменений осуществлялся методом ASspiMRI [27], использовавшимся ранее для анализа динамики МРТ-воспалительных изменений на фоне терапии моноклональными антителами к ФНО-а, в частности, инфликсимабом. Средний счет ASspiMRI составлял $24,6 \pm 20,1$, через 1 год снизился до $13,3 \pm 11,7$ ($p < 0,05$), а через 2 года отмечено дальнейшее снижение счета до $5,9 \pm 9,7$ ($p < 0,05$). Таким образом, было продемонстрировано достоверное уменьшение числа МРТ-воспалительных изменений в позвоночнике,

примерно в 2 раза через 1 год лечения и примерно в 3 раза через 2 года непрерывной терапии ЭТЦ. Однако у нескольких пациентов умеренные воспалительные изменения сохранялись, несмотря на клиническое улучшение.

Положительные результаты применения ЭТЦ были получены и у больных недифференцированными спондилоартритами (нСПА). Открытое 12-недельное исследование препарата (25 мг подкожно 2 раза в неделю) было проведено у 10 больных нСПА [9]. Исходно у этих больных в течение как минимум 6 месяцев сохранялась высокая активность заболевания, у половины больных отмечался олигоартрит, у 1 – полиартрит, у 5 пациентов имелись энтезиты. К 12 неделе лечения как минимум 50% улучшение индекса BASDAI было установлено у 6 из 10 пациентов. Отмечена положительная динамика всех использовавшихся показателей оценки эффективности, в том числе более в позвоночнике, числа воспаленных суставов и энтезитов. После отмены ЭТЦ у 2 пациентов улучшение сохранялось в течение 6 месяцев, но у большинства быстро развилось обострение.

В 2006 г. R Inman и соавт. провели РКИ ЭТЦ у 20 пациентов с ранней аксиальной спондилоартропатией. В исследование включались больные в возрасте старше 18 лет с воспалительной болью в позвоночнике. Рентгенологические симптомы сакроилиита у этих пациентов отсутствовали, но имелись признаки воспаления позвоночника или крестцово-подвздошных суставов по данным МРТ и/или обнаруживался HLA-B27. ЭТЦ применялся подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю. Главным критерием эффективности считалось 20% улучшение по критериям ASAS. Через 4 недели лечения этот эффект наблюдался у 56% пациентов, получавших ЭТЦ, и только у 9% пациентов, получавших плацебо, а к 24 неделе соответственно у 66% и 18% пациентов. Переносимость ЭТЦ была хорошей, серьезных нежелательных реакций не отмечалось. Данные об эффективности ЭТЦ у больных с ранним аксиальным спондилоартритом в целом не отличались от результатов применения этого препарата у больных АС [10].

Как было отмечено выше, ЭТЦ не является моноклональным антителом, а представляет собой растворимый человеческий рецептор к ФНО, идентичный тому, который вырабатывается в организме человека. В связи с этим можно предполагать, что переносимость ЭТЦ несколько лучше по сравнению с моноклональными антителами к ФНО-а. В наиболее долгосрочном 192-недельном исследовании J.C.Davis и соавт. общая частота неблагоприятных явлений (НЯ) при использовании ЭТЦ была выше, чем при использовании плацебо. У пациентов, получавших ЭТЦ, чаще наблюдались кожные реакции в месте инъекций (соответственно, у 21% и 17% пациентов), однако следует отметить, что выраженность их была невелика. У пациентов, получавших ЭТЦ, также отмечалось достоверное повышение частоты острых респираторных инфек-

ций (20% и 12% соответственно). На протяжении первых 24 недель лечения не отмечено повышения активности печеночных ферментов в сыворотке. Необходимость отмены ЭТЦ до 24 недель была связана с обострением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (2 чел), непроходимостью кишечника, геморроидальным кровотечением, а также (у 2 пациентов) с травматическим переломом. Обострение увеита наблюдалось у 3 пациентов, получавших ЭТЦ, и у 8 пациентов, получавших плацебо. В целом был сделан вывод, что ЭТЦ безопасен у больных АС; спектр его нежелательных реакций сравним с другими заболеваниями (РА, ПсА) и не отличался принципиально от моноклональных антител к ФНО-а.

При продолжении исследования до 192 недель [7] самыми частыми НЯ продолжали оставаться кожные реакции в месте инъекции, головная боль и диарея, но их выраженность не явилась поводом для отмены препарата. Среди других осложнений наиболее часто встречались респираторные инфекции (45%), синуситы (16%), гриппоподобный синдром (15%), бронхит (11%). В целом из-за инфекций препарат был отменен у 4 (1,6%) пациентов, из них у одного из-за развития нового случая туберкулеза через 2,8 лет терапии. Исходно у этого пациента была отрицательная реакция Манту и нормальная рентгенография легких, однако сообщается, что пациент был родом из страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом.

Несмотря на это, следует особо отметить, что частота серьезных инфекций в группе ЭТЦ была равна группе плацебо и составила 0,02% пациенто-лет, а вероятность серьезных НЯ в группе ЭТН (0,08 / пациенто-лет) была сравнима с плацебо (0,07 / пациенто-лет).

В этом длительном исследовании не было выявлено ни волчаноподобных синдромов, ни демиелинизирующих заболеваний, ни лимфом.

В других РКИ [1,2,3,8,9] самыми частыми НЯ также были кожные реакции в месте инъекции ЭТЦ, и не было отмечено ни одного случая туберкулеза или других серьезных НЯ.

Как известно, одной из причин «ускользания» эффекта терапии моноклональными антителами к ФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб) считается синтез нейтрализующих антител к этим белковым препаратам, снижающих положительный результат лечения. Исследование концентрации ЭТЦ и антител к нему в сыворотке крови показало, что у пациентов с различным результатом терапии (50% улучшение или отсутствие эффекта) через 3 и 6 месяцев терапии концентрации ЭТЦ не отличались, так же как и не выявлялись и антитела к ЭТЦ, что имеет большое значение как для сохранения стойкого эффекта при длительной терапии, так и безопасного возобновления терапии ЭТЦ после перерыва [10].

При изучении уровней антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК (антиДНК) и концентрации С4-компонента комплемента в сыворотке у

284 пациентов, получавших различные ингибиторы ФНО-альфа (159 получали инфликсимаб, 125 – этанерцепт), было показано, что повышение уровней АНФ и анти-ДНК наблюдалось только при использовании инфликсимаба, что, возможно, объясняется различной направленностью действия этих препаратов. В то же время клинические признаки волчаночноподобного синдрома наблюдались у 2 пациентов, леченных инфликсимабом, и у 1 пациента, получавшего ЭТЦ. [11].

При изучении влияния ЭТЦ на синовиальную оболочку суставов у пациентов со спондилоартритами было показано, что препарат вызывает быстрое и длительно сохраняющееся снижение Т-клеточной инфильтрации и достоверно уменьшает содержание таких маркеров воспаления, как миелоидно-связанный протеин 8 и 14, матричные металлопротеиназы 3 и 9, хрящевой олигомерный матриксный протеин. Рентгенологическое исследование показало отсутствие прогрессирования изменений исходно пораженных периферических суставов через 2 года [13].

У больных АС и спондилоартритами традиционно уделяется внимание еще одному лечебному свойству ингибиторов ФНО-а – эффекту в отношении увеита. Специальных исследований ЭТЦ у больных увеитом, ассоциированным со спондилоартропатиями, не проводилось, но в 2006 г S. Guignard и соавт. сообщили о значительном снижении числа обострений увеита в период лечения этими препаратами по сравнению с предшествующим периодом (с 6,3 до 0,2 эпизодов) [14]. В то же время, по данным анализа двух регистров ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб), увеит впервые развился у 14 пациентов, получавших инфликсимаб, у 43 пациентов, получавших ЭТЦ, и у 2 пациентов, получавших адалимумаб [15]. Анализ исследований, в которых учитывалось развитие только новых случаев увеита, показал, что их число на фоне терапии инфликсимабом, ЭТЦ или адалимумабом составляло соответственно 4, 20 и 2 [16]. Внимания заслуживают и результаты мета-анализа J. Vgaip и соавт., которыми в четырех РКТ (в 2 применялся ЭТЦ, в 2 – инфликсимаб) и в 3 открытых исследованиях было проанализировано число обострений переднего увеита у 717 пациентов с АС. Отмечено, что лечение и ЭТЦ, и инфликсимабом сопровождалось существенным снижением числа обострений переднего увеита по сравнению с плацебо. Разница в снижении частоты обострений между группами ЭТЦ и инфликсимаба была недостоверной [17].

Таким образом, имеются все основания считать, что этанерцепт, естественный человеческий растворимый рецептор к ФНО-а, используемый для лечения АС с 2001 г., дополнит в России арсенал уже существующих биологических препаратов. Преимущество этанерцепта заключается в том, что, его можно применять у пациентов, не достигших 18 лет, так как он зарегистрирован и для лечения детей с 4-х лет с ювенильным идиопатическим артритом.

Кроме того, длительное применение этанерцепта показало, что он обладает низким риском обостре-

ния латентного туберкулеза по сравнению с моноклональными антителами к ФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА

- Gorman J.D., Sack K.E., Davis J.C. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med.*, 2002, 346, 1349-56.
- 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, 1667-75.
- Calin A, Dijkmans B.A.C., Emery P. et al. Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1594-1600.
- Davis J.C., van der Heijde D., Braun J. et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 3230-36.
- Anderson J.J., Baron G., van der Ytjide et al. Ankylosing Spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.*, 44, 1876-86.
- Davis J.C., van der Heijde D., Braun J. et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 week. *Ann Rheum Dis.*, 2005, 64, 1557-62.
- Davis J.C., van der Heijde D., Braun J. et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.*, 2008, 67 346-52.
- Braun J., McHugh N., Singh A. et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice weekly. *Rheumatology*, 2007, 46, 999-1004.
- Brandt J., Khariouzov A., Listing J. et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloArthritis with the anti-tumor necrosis factor- α fusion receptor protein etanercept. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 531-38
- Inman R.D., Clegg D.O., Davis J.C. et al. Etanercept in adult patients with early onset ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2006, 33, 1634-36.
- de Vries V.R., van der Horst-Bruinsma I.E., Nurmoohamed M.T. et al. Immunogenity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 28 Mar, epub of print.
- Gonnet-Gracia C., Barneche T., Richez C. et al. Anti-nuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid Arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF- α blockers. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, 26(3), 401-7
- Kruithof E., Rycke L.D., Roth J. et al. Immunomodulatory effect of etanercept on peripheral Joint synovitis in the spondyloarthropaties. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 3898-909.
- Guignard S., Grossec L., Salliot C. et al. Efficacy of tumor necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in spondylArthritisopathy patients : a retrospective study. *Ann Rheum Dis.*, 2006, doi:10.1136/ard.
- Carmona L. Gomes-Reino J.J., Biobadaser group. Survival of TNF antagonists in spondylarthriopathy is better than in rheumatoid Arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, 8, R72 (doi:10.1186/ar1941).
- Lyndell L.Lim, Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T.. Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56, 3248-52.
- Braun J., Baraliakos X., Listing J. et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 2447-51.
- Braun J., Baraliakos X., Listing J. et al. Differences in the incidence of flare or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor & agents. *Arthritis Rheum.*, 2007, 57, 639-47.
- Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1216-23.
- van der Heijde D., Landewe R., Ory P. et al. Two-years etanercept therapy does not inhibit radiographic progression in patient with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (suppl II), 81
- Baraliakos X., Brandt J., Listing J. et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.*, 2005, 53, 856-63.
- Baraliakos X., Davis J., Tsuji W., Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1216-23.
- Delaunay C., Farrenj V., Marini-portugal A. et al. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthritisopaties and psoriatic arthritis: preliminary data. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(11), 2183-5
- Salaffi F., Carotti M., Gagofalo G., et al. Radiological scoring methods for Ankylosing Spondylitis: a comparison between the Bath Ankylosing Spondylitis Spine Score. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25, 67-74.
- van der Heijde D., Landewe R., Einstein S., et al. Radiographic progression of Ankylosing Spondylitis after up two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 5, 1324-31.
- Braun J., Baraliakos X., Golder W. et al. Listing J. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 1126-36.