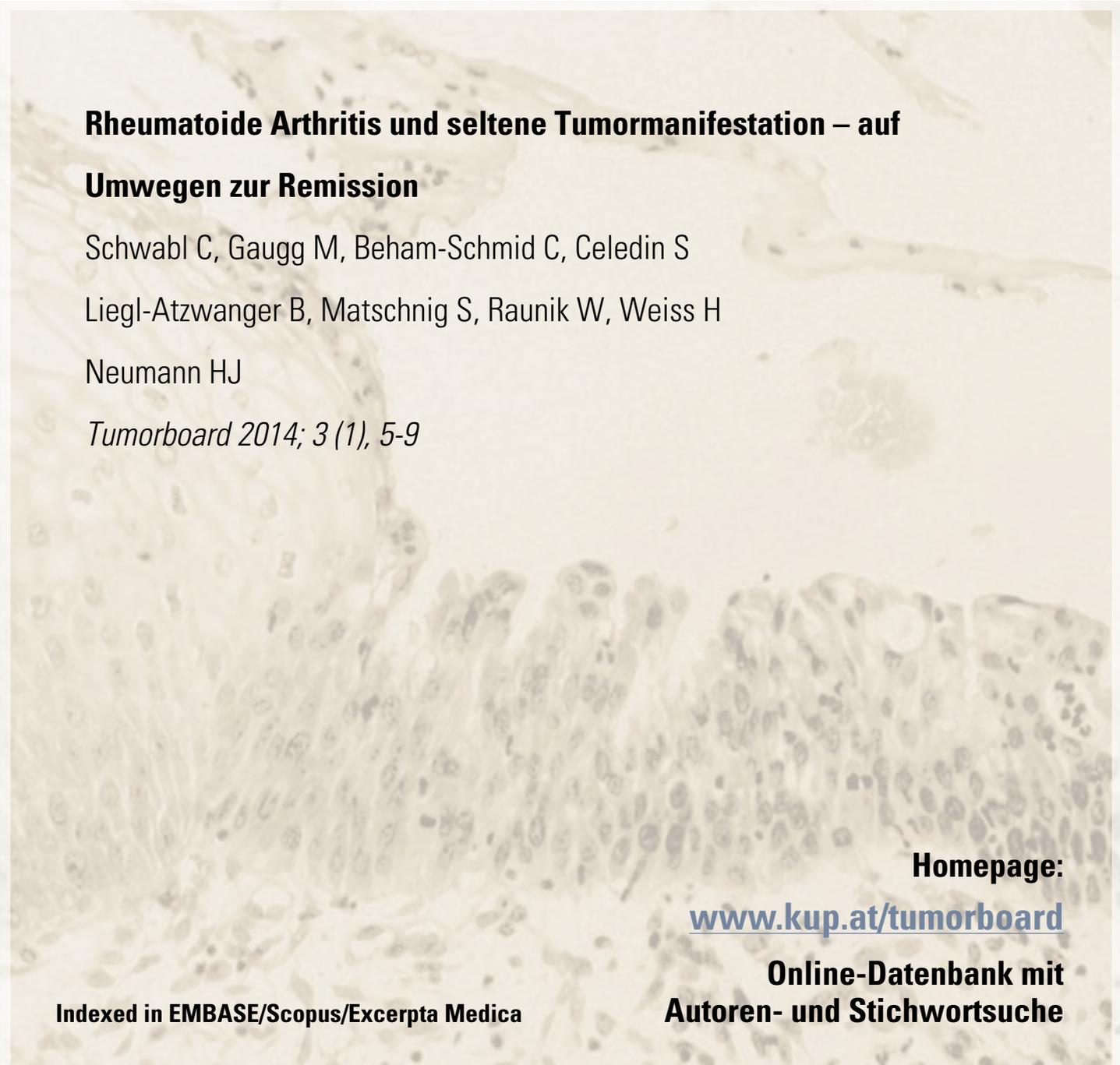


TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen



Rheumatoide Arthritis und seltene Tumormanifestation – auf Umwegen zur Remission

Schwabl C, Gaugg M, Beham-Schmid C, Celedin S

Liegl-Atzwanger B, Matschnig S, Raunik W, Weiss H

Neumann HJ

Tumorboard 2014; 3 (1), 5-9

Homepage:

www.kup.at/tumorboard

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

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

TUMORBOARD e-Abo **kostenlos**

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Tumorboard und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Tumorboard. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Tumorboard

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Rheumatoide Arthritis und seltene Tumormanifestation – auf Umwegen zur Remission

C. Schwabl¹, M. Gaugg¹, Ch. Beham-Schmid², S. Celedin³, B. Liegl-Atzwanger², S. Matschnig⁴, W. Raunik⁵, H. Weiss⁶, H. J. Neumann¹

■ Fallbericht, 1. Teil

Eine 1941 geborene, weibliche Patientin, wurde erstmalig 08/2002 bei bereits 1970 diagnostizierter Rheumatoider Arthritis in unserer Rheumaambulanz vorgestellt. In der Vorgeschichte Therapien mit Gold, Sulfasalazin (SSZ), Hydroxychloroquin, Methotrexat (MTX) sowie Leflunomid (LEF). Zum Zeitpunkt des Erstkontaktes zeigte sich die Patientin in etwas reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand bei unzureichend kontrollierter Krankheitsaktivität unter Etanercept- (ETN-) Therapie. Sie präsentierte sich mit 9 geschwollenen und 5 druckdolenten Gelenken, auf einer Visual analogue scale (VAS) zur subjektiven Einschätzung der Krankheitsaktivität wurden 55 von 100 mm angegeben, die Serumchemie ergab unter anderem ein C-reaktives Protein (CRP) von 10,1 mg/dl.

Nikotin- sowie Alkoholanamnese waren negativ, abgesehen von Polyarthrose, Osteopenie und Cholezystolithiasis waren keine wesentlichen Vorerkrankungen zu erwähnen; in der Familienanamnese waren väterlicherseits ein Pankreaskarzinom sowie mütterlicherseits ein Tumor in der Wirbelsäule unklarer Entität bekannt.

■ Pathologie

Sarkome stellen eine heterogene Gruppe seltener maligner mesenchymaler Tumoren dar. Ihr Spektrum ist sehr breit, lt. WHO-Klassifikation nimmt allein die Gruppe der Weichteilsarkome mehr als 50 Subtypen ein, welche nach histomorphologischem sowie immunhistochemischem Erscheinungsbild und unter Einbezug neuer molekularer diagnostischer Methoden klassifiziert werden.

Das maligne fibröse Histiozytom (MFH) wurde erstmals in den frühen 1960er-Jahren beschrieben und umfasste in der Prä-Immunhistochemie-Ära die Mehrzahl der niedrig differenzierten Sarkome, welche nicht genauer klassifiziert werden konnten. Heute wird der Begriff MFH als Misnomer angesehen und nicht mehr verwendet (Rev. in [1]). In der Vergangenheit wurde auch die Gruppe der unklassifizierbaren pleomorphen Sarkome, welche lange den häufigsten Sarkomtyp darstellten, zu den malignen fibrösen Histiozytomen gezählt [2]. Heute können viele der ursprünglich als MFH klassifizierten Sarkome mit Hilfe der Immunhistochemie

In weiterer Folge wurden zunächst Kombinationstherapien mit ETN/LEF, ETN/MTX sowie ETN/SSZ etabliert, nach kurzer Therapiedauer traten jedoch jeweils gastrointestinale Nebenwirkungen sowie unter LEF zusätzlich eine geringgradige Transaminasenerhöhung auf, sodass schließlich 02/2003 eine Therapieumstellung auf Infliximab (INF) erfolgte.

06/2003 erfolgte beim niedergelassenen Dermatologen die operative Exstirpation eines Tumors am rechten Oberarm; dieser war der Patientin bereits schon lange bekannt und klinisch palpatorisch nicht suspekt; jedoch wurde subjektiv Größenzunahme angegeben. Die histologische Aufarbeitung des Gewebes ergab die Diagnose eines niedrig malignen mesenchymalen Tumors, zunächst wurde von Seiten des Pathologen der Verdacht auf ein schwer klassifizierbares, am ehesten malignes fibröses Histiozytom geäußert. Nach Revision und Referenzbefundung der histologischen Schnitte wurde das Malignom als unklassifizierbares pleomorphes Sarkom (UPS) gewertet. Bei fehlenden Hinweisen auf Metastasierung erfolgten eine Nachresektion 08/03 sowie die postoperative Radiatio bis 12/03.

und neuer molekularer Methoden neu klassifiziert werden. Der Terminus UPS wird heute für jene seltenen pleomorphen Sarkome verwendet, bei welchen keine Differenzierungsrichtung mehr nachgewiesen werden kann (Rev. in [3]). Auch bei unserer Patientin zeigte die Histologie des klinisch insuspekten Weichteiltumors undifferenziertes pleomorphes Tumorgewebe, bestehend aus großen pleomorphen Tumorzellen mit atypischen Mitosen (siehe Abb. 1). Trotz Einsatz immunhistochemischer Sonderfärbungen mit Antikörpern gegen Pan-CK, SMA, Desmin, Caldesmon, S100, Melan A und HMB45 zeigte sich keine spezifische positive Reaktion. Lediglich einzelne Tumorzellen exprimierten CD34. Eine Gesamtentfernung des Tumors wurde empfohlen und durchgeführt.

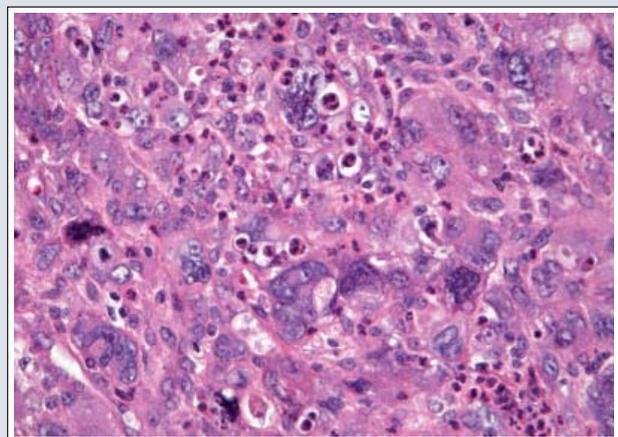


Abbildung 1: Pleomorphes Sarkom, not otherwise specified, G3; 06/2003

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH, ²Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, ³Magnetresonanztomographie Betriebs GesmbH Klagenfurt, ⁴Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie, PET/CT Zentrum, und ⁵Klinikinstitut für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, ⁶Abteilung für Radiologie, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH

Korrespondenzadresse: Ass. Dr. Claudia Schwabl, Abteilung für Innere Medizin, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH, Völkermarkter Straße 15–19, A-9020 Klagenfurt, E-mail: claudia.schwabl@ekh.at

■ Strahlentherapie

Bei zunächst vermeintlich gutartigem Weichteiltumor im rechten Oberarm, jedoch histologisch vorliegendem unklassifizierbarem pleomorphem Sarkom wurde uns die Patientin nach großzügiger chirurgischer Nachresektion vorgestellt. Eine Bestrahlungsserie wurde 10/2003 begonnen, wobei das Operationsgebiet nach 3D-Planung in 1,8-Gy-ED-Schritten

bis 59,4 Gy umhüllend bestrahlt wurde. Im Wesentlichen wurde die Radiatio gut toleriert, gegen Ende der Therapie kam es jedoch zu einer deutlichen Hautreaktion, welche sich durch entsprechende Lokaltherapie rasch besserte. Adjuvante Strahlentherapie spielt bei Weichteilsarkomen nach erfolgter kompletter chirurgischer Resektion eine wichtige Rolle in der Lokalkontrolle, das Gesamtüberleben wird jedoch davon nicht wesentlich beeinflusst [4].

■ Radiologie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) hat sich über die Jahre als wichtigste Untersuchung zur Bestätigung eines suspeziierten Weichteiltumors und häufig auch zur Beurteilung der Ausdehnung und der weiteren Charakterisierung des Tumors etabliert. Oft lässt sich bereits eine ungefähre histologische Zuordnung anhand von MRT-morphologischen Kriterien vorhersagen [5]. Im Rahmen der Staging-Untersuchungen waren in der Computertomografie des Thorax keine suspekten intrapulmonalen Rundherde oder

path. vergrößerten Lymphknoten darstellbar, auch in der CT des Abdomens zeigten sich keine Hinweise auf Filiae. Da in der MRT eine auffällige Kaliberschwankung der Vena axillaris zu finden war, wurde eine Sonografie der Axilla und Dopplersonografie der Vv. axillares bds. durchgeführt. Man fand im Bereich der Axillae zwei reaktiv veränderte Lymphknoten ohne Hinweis auf Lymphknotenbefall durch einen bösartigen Tumor. In der MRT des Oberarmes und der Schulter rechts konnte ein Tumorrest nicht nachgewiesen werden, ebenso wenig bestand ein Hinweis für regionale Absiedelungen.

■ Onkologie

Meist fallen Weichteilsarkome als schmerzlose, an Größe zunehmende Schwellungen auf, häufig an den Extremitäten lokalisiert. Oft kommt die Diagnose eines Sarkoms unerwartet; nachdem sich die klinische Unterscheidung von z. B. Lipomen als sehr schwierig erweist und zudem benigne Weichteiltumoren um ein Vielfaches häufiger als Sarkome auftreten, kann die Entscheidung bezüglich des weiteren Procedere schwer fallen. Die Diagnosestellung erfolgt oft verzögert, dennoch liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose selten Fernmetastasen (meist in der Lunge lokalisiert) vor, Lymphknotenmetastasen finden sich selten. Eine Analyse von 140 Patienten mit undifferenziertem pleomorphem Sarkom der Extremitäten ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72 % [4], bei all diesen Patienten wurde eine großzügige Resektion durchgeführt, fast alle dieser Patienten erhiel-

ten weiter eine adjuvante Radiatio, nur in Einzelfällen wurde auch eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Auch bei unserer Patientin lieferte die auswärtige Exzision eines primär klinisch insuspekten Knotens eine überraschende Diagnose. Die durchgeführten Staging-Untersuchungen zeigten keine Hinweise auf Metastasen. Die chirurgische Resektion und multimodale Therapie stellt die einzige Therapiestrategie für Weichteilsarkome dar, welche eine Heilungschance gewährleistet. Jede solide Läsion an einer Extremität, welche länger als 4 Wochen bestehen bleibt, bedarf weiterer diagnostischer Evaluierung vor Exstirpation. Grundsätzlich ist eine entsprechende präoperative Bildgebung und gegebenenfalls auch bereits präoperative histologische Abklärung indiziert. Dies gilt insbesondere bei Auftreten von Schmerzen, einer Größe von mehr als 5 cm bzw. stetiger Größenzunahme oder a priori bestehender Infiltration tieferer Schichten.

■ Fallbericht, 2. Teil

In der Folge wurden bei anhaltender entzündlicher Aktivität seitens der Grunderkrankung Therapien mit Anakinra, als auch erneut INF etabliert. Bei unzureichendem Ansprechen erfolgte 05/2004 die Therapieumstellung auf Adalimumab (ADA), zunächst als Versuch einer Kombination mit MTX, später kurz mit Azathioprin. Bei erneuter Unverträglichkeit wurde schließlich ADA als Monotherapie fortgesetzt, worauf die Patientin gut ansprach (05/2006: keine geschwollenen, keine druckdolenten Gelenke, Health Assessment Questionnaire (HAQ) 1,25, Blutsenkungsgeschwindigkeit 24 mm/1 h, Disease Activity Score 28 (DAS28): 2,64).

04/2010 zeigte sich im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung MRT-morphologisch im Bereich der rechten Schulter ein lokaler Gelenkerguss sowie an dessen anterio-kranialem Rand eine vom Aspekt her solide, Kontrastmittel aufnehmende Formation. Der Verdacht auf ein Sarkom-Rezidiv stand im Raum, jedoch war auch ein Zusammenhang mit der bekannten Rheumatoiden Arthritis möglich, sodass vorerst ein PET-CT veranlasst wurde; hier kam rechts paravertebral eine FDG-positive Läsion zur Darstellung, suspekt auf einen hypermetabolen Weichteiltumor im Rahmen des Sarkoms.

Nuklearmedizin / Radiologie

Das durchgeführte FDG-PET-CT (Abb. 2) ergab rechts paravertebral eine FDG-positive Läsion, beginnend an der Aortenbifurkation und dorsal des M. psoas rechts sowie dorsal der A. iliaca communis rechts und danach dorsal der A. iliaca interna rechts bis auf Höhe von S5 paravertebral ins kleine Becken reichend – suspekt auf einen mäßig hypermetabolen Weichteiltumor. Eine MRT bestätigt und ergänzt den Befund (siehe Abb. 3).

Im rechten Schultergelenk zeigten sich in erster Linie ausgeprägte degenerativ-arthrotische Veränderungen, wenn auch ein Sarkom-Rezidiv der rechten Schulter nicht mit Sicherheit auszuschließen war. Nach Zusammenschau der Befunde mit der Klinik war hier jedoch eine Synovitis im Rahmen der Sekundärarthrose bzw. rheumatologischen Grunderkrankung weit wahrscheinlicher.



Abbildung 3: Magnetresonanztomografie der Läsion (05/2010). Coronare STIR. Diffus infiltrierende Weichteilformation perineurovaskulär.

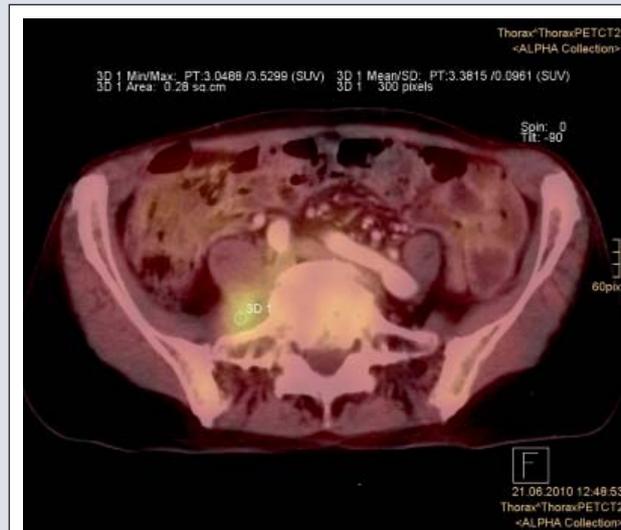


Abbildung 2: Fusions-FDG-PET-CT (06/2010); Rechts paravertebral beginnend an der Aortenbifurkation bis prävertebral von S5 mäßig FDG-positive Läsion – suspekt auf einen Weichteiltumor.

■ Pathologie

Im HE-gefärbten Biopsat (Abb. 4 a–d) zeigte sich herdförmig sklerosiertes, dicht lymphatisch infiltriertes Gewebe. Bei den infiltrierenden lymphatischen Zellen dominierten kleine Lymphozyten mit gebuchteten und gekerbten Kernen und grobscholliger Chromatinstruktur. Diffus untermischt fanden sich Blasten mit runden Kernen, hellem Chromatin und mehreren, oft randständig gelegenen Nukleolen, wobei der Blastenanteil mehr als 5, aber weniger als 15/HPF betrug.

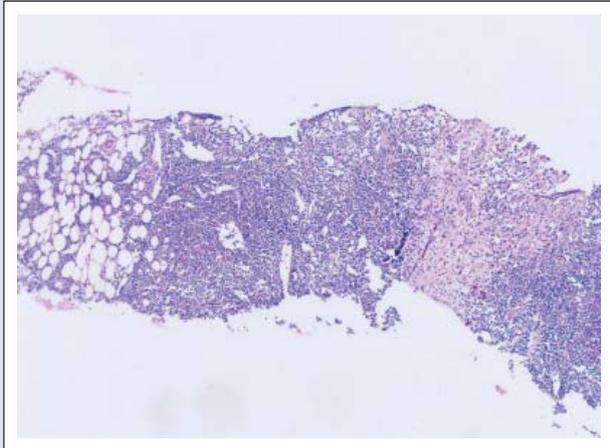


Abbildung 4a: Biopsie (aus M. iliacus) mit Sklerosierung und dichter lymphatischer Infiltration. HE-Färbung, x 25.

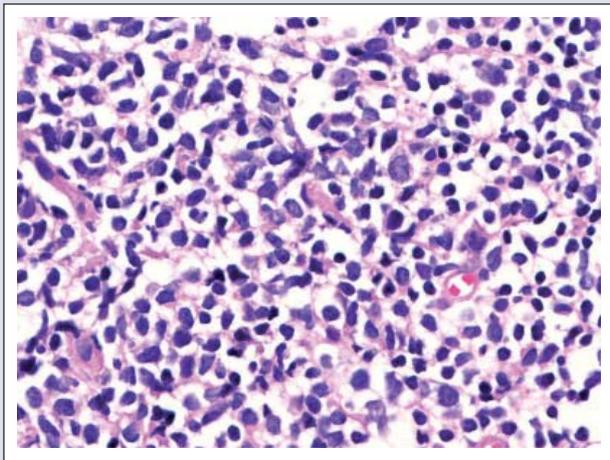


Abbildung 4b: Bei starker Vergrößerung besteht das lymphatische Infiltrat aus kleinen Lymphozyten mit gebuchteten und gekerbten Kernen sowie untermischten Blasten. HE, x 600

Immunhistochemisch zeigte sich eine Reaktivität der infiltrierenden Zellen mit Antikörpern gegen CD10, CD20, Bcl-6, und Bcl-2 mit einer Proliferationsfraktion (MIB1) von 10–15 %. Untermischt waren follikuläre dendritische Retikulumzellen (CD21, CD23). Das morphologische Bild und die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen entsprachen einer Infiltration durch Follikuläres Lymphom, Grad 2.

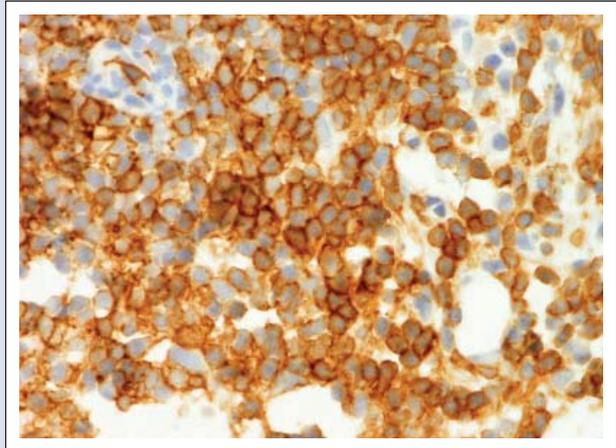


Abbildung 4c: Starke Reaktivität der infiltrierenden Zellen mit CD20. x 600.

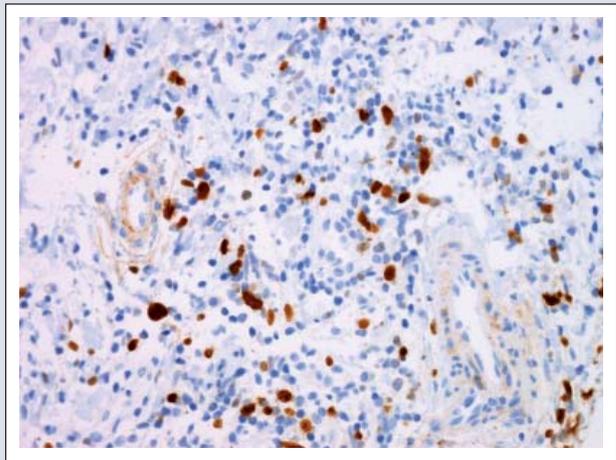


Abbildung 4d: Relativ niedrige Proliferationsfraktion mit typischem Verteilungsmuster. MIB1 x 600

■ Onkologie

Nach Biopsie der Läsion im Bereich des Musculus iliacus rechts wurde in Zusammenschau mit der morphometabolischen Diagnostik ein follikuläres Lymphom II^o, klinisches Stadium IIA, FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) low-risk, diagnostiziert. Eine Knochenmarksinfiltration konnte mittels Jamshidi-Biopsie ausgeschlossen werden, weiters zeigten sich im durchgeführten PET-CT keine weiteren betroffenen Lymphknoten. In Anbetracht des frühen Stadiums, der Low-risk-Situation sowie der gleichzeitig

vorliegenden rheumatologischen Grunderkrankung wurde eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab eingeleitet. Nach den ersten vier Zyklen (in wöchentlichem Abstand in einer Dosierung von 375 mg/m²) folgte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab alle zwei Monate i. v. Für den Fall eines unzureichenden Ansprechens wurde die Möglichkeit einer Therapieintensivierung mittels kombinierter Chemoimmuntherapie bzw. eventuell auch lokaler Bestrahlung vorbehalten. Die Patientin sprach ausgezeichnet auf die Therapie an, im letzten PET-CT 06/2012 liegt nun eine komplette morphometabolische Remission vor.

■ Rheumatologie

Die aus onkologischer Indikation eingeleitete Rituximab-Therapie zeigte auch in Bezug auf die RA ein ausgezeichnetes Ansprechen. Bei der letzten Vorstellung in der Rheumaambulanz 06/2012 zeigten sich keine geschwollenen Gelenke und keine druckdolente Gelenke bei einem CRP von 0,2 mg/dl – es bestand klinische Remission.

Biologika stellen in der Rheumatologie die wohl beachtlichste therapeutische Neuerung der letzten Jahre bei hoher Wirksamkeit und Sicherheit dar. Immer wieder gab es Befürchtungen, dass die Verwendung von Biologika bei Patienten mit RA das Risiko für die Entstehung von Malignomen erhöhen könnte. Eine rezente Meta-Analyse [6] beschäftigte sich mit dieser Frage und analysierte 63 randomisierte Studien, welche bis 07/2012 die Sicherheit von Biologika bei RA-Patienten, verglichen mit Placebo oder traditionellen DMARDs, über einen Beobachtungszeitraum von zumindest zwei Jahren erhoben hatten. Insgesamt wurden 29423 Patienten analysiert. 211 Patienten entwickelten ein Malignom, davon 118 einen soliden Tumor, 48 Karzinome der Haut, 14 Lymphome, 5 hämatologische Malignome und 26 nicht weiter spezifizierte Malignome. Es konnte kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Malignomentwicklung unter Biologikatherapie beobachtet werden.

Eine andere Studie versuchte ebenso einen möglichen Zusammenhang zwischen TNF α -Blocker-Therapie, MTX, und dem Lymphomrisiko bei Patienten mit RA zu ermitteln [7]. Dazu wurden 19591 Patienten mit RA über 89710 Patientennjahre untersucht, davon erhielten 10815 Patienten eine TNF α -Blockade. Auch hier konnte kein Hinweis für eine erhöhte Lymphominzidenz unter TNF α -Blocker-Therapie verzeichnet werden. Eine weitere Analyse verwendete Daten

des deutschen Biologika-Registers RABBIT, welches eine landesweite prospektive Kohortenstudie darstellt, um das Inzidenz- sowie Rezidivrisiko von Malignomen bei RA-Patienten unter Biologikatherapie verglichen mit konventioneller DMARD-Therapie zu eruieren [8]. Wiederum konnten keine signifikanten Unterschiede in der gesamten Malignominzidenz bei Patienten mit oder ohne TNF α -Blockade gefunden werden. Bei Patienten mit Malignomen in der Anamnese konnte unter Behandlung mit TNF α -Blockern im Vergleich mit konventionellen DMARDs kein signifikant erhöhtes Risiko für Tumorrezidive detektiert werden. Vor allem bei diesen Patienten sollte auch weiterhin bei der Therapieentscheidung auf eine strenge Indikationsstellung geachtet werden.

Wie ist aber das grundsätzliche Malignomrisiko bei RA-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zu beurteilen? Diesbezüglich gilt eine erhöhte Lymphominzidenz als gesichert, welche mit der Schwere der entzündlichen Aktivität von Seiten der rheumatologischen Grunderkrankung korreliert. Laut einer älteren Metaanalyse von Smitten et al. scheinen Patienten mit RA ein höheres Risiko zu haben, ein Lymphom oder ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, bei möglicherweise niedrigerem Risiko für kolorektale Karzinome oder Mammakarzinome im Vergleich mit der Normalbevölkerung [9]. Eine andere Arbeit aus dem Jahr 2010, welche Daten aus dem Schwedischen Krebsregister sowie Früharthritis-Register analysierte, kam zu dem Ergebnis, dass innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnosestellung einer RA das Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, anstieg. Für andere Malignome konnte dies nicht beobachtet werden. Umgekehrt ist bei positiver Malignomanamnese das Risiko für die Entwicklung einer RA beim selben Patienten nicht erhöht [10]. Mittlerweile scheint gesichert, dass bei RA-Patienten die Krankheitsaktivität, und nicht die Therapie, das Lymphomrisiko erhöht.

■ Zusammenfassung

Fallberichte sowohl über pleomorphe Sarkome als auch über follikuläre Lymphome unter Biologikatherapie sind rar. In unserem Fall sind beide Entitäten innerhalb weniger Jahre bei einer Patientin mit RA aufgetreten. Bezüglich des zunächst klinisch als insuspekt gewerteten pleomorphen Sarkoms be-

findet sich die Patientin nach erfolgter Nachresektion sowie Radiatio in Remission. Die zur Behandlung des follikulären Lymphoms eingeleitete Rituximab-Monotherapie erwies sich als effektiv, hier liegt ebenfalls eine Remission vor. Zusätzlich zeigt sich auch die Rheumatoide Arthritis – bei zuvor langjährig bestehender Krankheitsaktivität – unter Rituximab ausgezeichnet kontrolliert.

Literatur:

1. Fletcher CD, et al. Clinicopathologic Re-Evaluation of 100 Malignant Fibrous Histiocytomas: Prognostic Relevance of Subclassification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3045–50.
2. Carneiro A, et al. Indistinguishable genomic profiles and shared prognostic markers in undifferentiated pleomorphic sarcoma and leiomyosarcoma: different sides of a single coin? *Lab Invest* 2009; 89: 668–75.
3. Mertens F, et al. Reclassification and subtyping of so-called malignant fibrous

4. histiocytoma of bone: comparison with cytogenetic features. *Clin Sarcoma Res* 2011; 1:10.

4. Lehnhardt M, et al. MFH revisited: outcome after surgical treatment of undifferentiated pleomorphic or not otherwise specified (NOS) sarcomas of the extremities – an analysis of 140 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 313–20.
5. Sundaram M. MR Imaging of Soft Tissue Tumors: An Overview. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999; 3: 15–20.

6. Lopez-Olivo MA, et al. Risk of malignancies in patients with Rheumatoid Arthritis treated with biologic therapy: A meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 898–908.

7. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthr Rheumatism* 2007; 56: 1433–9.

8. Strangfeld A, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with

9. rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthr Res Ther* 2010; 12: R5.

9. Smitten AL, et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008; 10: R45.

10. Hellgren K, et al. Do Rheumatoid Arthritis and Lymphoma share risk factors? A comparison of Lymphoma and cancer risks before an after diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheumatism* 2010; 62: 1252–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)