

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Richtlinien zum Beginn und zur
Fortsetzung einer
TNF-Blocker-Therapie bei Patienten
mit chronisch entzündlichen
rheumatologischen Erkrankungen
unter besonderer Berücksichtigung
der österreichischen Gegebenheiten**

Pflugbeil S, Smolen J

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*
2004; 11 (4), 50-53

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

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Richtlinien zum Beginn und zur Fortsetzung einer TNF-Blocker-Therapie bei Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatologischen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der österreichischen Gegebenheiten (in Anlehnung an nationale und internationale Konsensfindungen)

St. Pflugbeil, J. Smolen

Neben der chronischen Polyarthritiden haben TNF-Blocker auch ihren Stellenwert in der Behandlung des Morbus Bechterew und der Psoriasisarthritis etabliert. Diese Richtlinien sind eine Zusammenfassung aus nationalen und internationalen Konsensfindungen, basierend auf einer Vielzahl von Studienergebnissen und Expertenmeinungen. Eine Gewichtung von Effizienz, unerwünschten Wirkungen und Kosten gewährt größtmögliche Sicherheit beim Einsatz dieser Medikamente für unsere Patienten.

TNF-blocking agents have proved to be an effective therapy in the treatment of chronic rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. This paper summarizes currently available national and international consensus findings on the use of TNF-blockers, based on respective publications and expert opinion. J Miner Stoffwechs 2004; 11 (4): 50–53.

Der Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein wichtiger Botenstoff (Cytokin) des Abwehr- und Entzündungsgeschehens. Pathogenetisch ist TNF bei vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen, etwa der Gelenke, des Darmes und der Haut, wesentlich involviert. In der Rheumatologie betrifft dies insbesondere die chronische Polyarthritiden (rheumatoide Arthritis, cP), die Psoriasisarthritis (PsA) und die ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew, AS). Die vielfältigen Erkenntnisse der letzten Jahre, die sich in einer Vielzahl publizierter Studien manifestieren, sowie die zunehmende klinische Erfahrung haben, unter Berücksichtigung unerwünschter Wirkungen und den mit der TNF-Blocker-Behandlung verknüpften hohen Kosten, zu nationalen und internationalen Konsensfindungen hinsichtlich ihres Einsatzes geführt, die hier zusammengefaßt und um rezenteste Studienergebnisse erweitert werden.

Allgemeine Standpunkte

Die Diagnose und die Behandlung chronisch entzündlicher rheumatologischer Erkrankungen erfordern internistisch-rheumatologische Fachkenntnis und Erfahrung. Die Indikationsstellung für die Behandlung mit TNF-Blockern sowie die Einstellung auf diese Behandlung sollten daher durch einen Rheumatologen erfolgen. Für jeden Patienten ist ein individuelles Therapieziel zu erstellen und dieses Therapieziel hat Remission oder zumindest geringe Krankheitsaktivität zu beinhalten.

Die nachfolgende Dauertherapie kann auch von Nicht-Rheumatologen und im niedergelassenen Bereich durchgeführt werden, sofern hinreichende Vertrautheit mit den möglichen unerwünschten Wirkungen, ihrer Erkennung und allfälligen Behandlung besteht. In diesem Falle ist jedoch

eine regelmäßige Kontrolle des Therapieverlaufes durch den Rheumatologen, unter Erfassung der Krankheitsaktivität, notwendig, um über die Fortsetzung oder einen eventuellen Abbruch der Therapie zu entscheiden bzw. um die Länge der Injektions- oder Infusionsintervalle individuell anzupassen. Es ist zu berücksichtigen, daß Patienten unterschiedliche Grade der Erkrankungsaktivität individuell empfinden, ebenso beeinflussen die Krankheitssymptome die persönliche Lebensqualität.

Alle diese Faktoren sowie die Kosten dieser Medikamente und in der Folge die Kosteneffektivität für das Gesundheitsbudget sind in Betracht zu ziehen, wenn eine TNF-Blocker-Therapie geplant bzw. fortgesetzt wird.

Einzelne TNF-blockierende Substanzen

Es sind derzeit in Österreich drei TNF-Blocker – Adalimumab, Etanercept und Infliximab – von den Gesundheitsbehörden zugelassen. Etanercept und Infliximab haben nachgewiesene Wirksamkeit bei der cP, der PsA und dem MB und sind in diesen Indikationen national und/oder international zugelassen; Adalimumab ist bisher nur für die cP zugelassen, doch erfolgen gegenwärtig Studien auch bei den beiden anderen chronischen rheumatischen Krankheiten (Etanercept und Infliximab sind auch für einzelne nicht-rheumatische Indikationen zugelassen).

Unter dieser Therapie zeigt sich eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität in ihren klinischen und serologischen Manifestationen, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine signifikante Verzögerung der Gelenksdestruktion, gemessen mittels radiologischer Kriterien (dieses letztere Kriterium sollte derzeit jedoch noch nicht als Grundlage für Therapieentscheidungen herangezogen werden). Bei der cP sind Adalimumab und Etanercept allein oder in Kombination mit MTX zugelassen, Infliximab nur in Kombination mit Methotrexat (MTX). Neueste Daten zeigen jedoch, daß die Kombination von TNF-Blockern mit MTX effizienter ist als MTX oder TNF-Blocker allein, und zumindest klinisch haben TNF-Blocker als Monotherapie gegenüber MTX kei-

Aus der II. Medizinischen Abteilung mit Rheumatologie, Krankenhaus Wien-Lainz

Korrespondenzadresse: Dr. Stephan Pflugbeil, II. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Krankenhaus Lainz, A-1130 Wien, Wolkersbergengasse 1, E-mail: stephan.pflugbeil@wienkav.at

ne signifikanten Vorteile, sind jedoch auch dann wirksam, wenn MTX versagt hat. Beim MB, für den bisher keine effiziente Basistherapie bekannt war, sind TNF-Blocker auch in Monotherapie hocheffizient.

Obwohl TNF-Blocker bei frühen Formen der cP, auch wenn zuvor kein Basistherapeutikum eingesetzt wurde, gut wirksam sind, ist die bisherige Datenlage zu gering, um eine Empfehlung zum primären Einsatz von TNF-Blockern vor anderen Basistherapeutika, wie insbesondere MTX, zu geben.

Indikationen

Die Indikation zur Behandlung mit TNF-Blocker-Medikamenten besteht bei bestimmter Krankheitsaktivität (s. u. im Abschnitt „Beginn“) und fehlender Kontraindikation – hier verweisen wir zusätzlich auf die gültigen Arzneimittelverordnungen.

Für die Anwendung bei Patienten mit chronischer Polyarthrit is vorangegangene adäquate Basistherapie inklusive Methotrexat in voller Dosierung und ausreichender Dauer Bedingung. Außer bei bestehender Unverträglichkeit wird Methotrexat parallel zur TNF-Blockertherapie gegeben. Eine Unverträglichkeit klassischer Basistherapeutika ist jedoch kein Ausschlußgrund für TNF-Blockergabe.

Die Erfahrung aus klinischen Studien zeigt bei ankylosierender Spondylitis, daß die zusätzliche Verabreichung von Methotrexat nicht notwendig ist. Es besteht jedoch auch kein Einwand gegen eine solche Kombinationstherapie, sollte diese etwa durch eine periphere Gelenksbeteiligung begründet sein.

Adalimumab (Humira®): cP – auch als Monotherapie

Etanercept (Enbrel®): für cP – auch als Monotherapie, AS, PsA und juvenile chronische Arthritis vom polyartikulären Typ (JCA) (ebenso für die Therapie der Psoriasis vulgaris)

Infliximab (Remicade®): cP, AS, PsA (ebenso für die Therapie des aktiven und fistelnden Mb. Crohn)

Da eine Vielzahl von Erfahrungsberichten bei anderen Erkrankungen bekannt ist und auch klinische Studien erfolgen, ist in den nächsten Jahren mit einer Erweiterung des Indikationsspektrums zu rechnen.

Dosierung

Adalimumab (Humira®): Die empfohlene Richtdosis beträgt 40 mg Adalimumab jede 2. Woche subkutan. Eine Dosissteigerung auf 40 mg/Wo ist möglich.

Etanercept (Enbrel®): Bei sämtlichen registrierten Indikationen – chronische Polyarthrit is, ankylosierende Spondylitis und Psoriasisarthritis – 2 x/Woche 25 mg subkutan, wobei auch eine 1 x wöchentliche Gabe von 50 mg analoge Effizienz aufweist. Für Kinder wird eine Dosis von 0,4 mg Etanercept/kg KG 2 x/Wo vorgeschlagen.

Infliximab (Remicade®): Bei chronischer Polyarthrit is werden Infusionen in einer Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht zum Zeitpunkt Woche 0 – 2 – 6 und dann alle 8 Wochen empfohlen. Eine Anpassung des Zeitintervalls und auch der

Dosis kann im Laufe der Therapie notwendig sein. Für die ankylosierende Spondylitis und die PsA erfolgt die Induktionstherapie in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht zu Woche 0, 2 und 6 und als Dauertherapie werden Infusionen alle 6 Wochen empfohlen. Entsprechend der Praxis in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis kann das Therapieintervall bzw. die Dosierung danach auf das Ansprechverhalten des Patienten individuell abgestimmt werden.

Beginn einer TNF-Blockertherapie

Nach gesicherter Diagnose und korrekter Anwendung gemäß den Zulassungsbestimmungen (siehe Indikationen) ist eine mindeste Krankheitsaktivität mittels validierter Aktivitätskriterien, z. B. bei der cP den EULAR-Kriterien (DAS 28), bei AS dem BASDAI und bei der PsA dem PsARC, bei jedem Patienten in den einzelnen Krankheitsentitäten zu dokumentieren. Diese beinhalten idealerweise die Erhebung der Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke (z. B. im 28-Gelenkstatus bei cP), die Erhebung der Akutphaseparameter sowie die Messung der globalen Krankheitsbeurteilung durch Patienten und Arzt (mittels visuell-analoger Skala, VAS), der Schmerzaktivität (VAS) und funktioneller Tests (HAQ). Statt des DAS28 können auch andere, oft einfacher zu berechnende Krankheitsaktivitätsindizes, wie der SDAI oder der RADAI, verwendet werden.

Bei cP sind mögliche Kandidaten für eine TNF-Blockergabe solche, die an einer aktiven Erkrankung leiden, definiert durch z. B. DAS 28 > 3,2, oder eine Kombination von mehr als fünf geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken sowie eine erhöhte Akutphasereaktion aufweisen.

Derzeit sind Patienten für TNF-Blocker-Therapie jene, die ein ungenügendes Ansprechen auf ein oder mehrere Basistherapeutika, darunter Methotrexat, gezeigt haben. Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen auf ein anderes Basistherapeutikum als Methotrexat sollten nicht mit einer TNF-Blocker-Therapie behandelt werden, bevor nicht eine Methotrexat-Basistherapie (in ausreichender Dosierung, d. i. bis zu 25 mg/Woche bei entsprechender Verträglichkeit und über zumindest 3–4 Monate) versucht wurde – außer sie ist kontraindiziert. TNF-Blocker sollen zu einer vorbestehenden Methotrexat-Basistherapie kombiniert werden. Alternativ bestehen Erfahrungen mit den Basismedikamenten Azathioprin (Imurek®) (in der Behandlung des Mb. Crohn), Cyclosporin A (Sandimmun Neoral®) und Leflunomid (Arava®).

Patienten, deren frühere Basistherapie auf Grund einer Remission beendet wurde, sollten bei neuerlicher Krankheitsaktivität zuerst mit dem vorher effektiven Basistherapeutikum behandelt werden.

Für Patienten mit AS müssen folgende drei Parameter vor Beginn mit einem TNF-Blocker erfüllt sein: (1) Schmerzen trotz Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)/sonstigen Analgetika in ausreichender Dosierung, (2) BASDAI > 4, (3) CRP oder BSG über dem Normbereich.

Vor Beginn einer TNF-Blocker-Therapie ist eine komplette klinische Untersuchung, ein Routinelaborbefund mit komplettem Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparametern, ev. zusätzlich ANA- und anti-DNA-Antikörper, sowie ein

Tuberkulintest (PPD-Test) (10 IE intrakutan!) und Lungenröntgen zum Ausschluß von Kontraindikationen durchzuführen. Röntgenuntersuchungen der Hände und Vorfüße bzw. betroffener Gelenkregionen sind zu Behandlungsbeginn und dann in etwa jährlichen Abständen zur Kontrolle des Ausmaßes der Gelenkschädigung zielführend.

Verlaufskontrollen unter TNF-Blockermedikation

Das Ansprechen auf TNF-Blocker-Therapie ist ebenso mit den validierten Verbesserungs-Kriterien zu überprüfen, z. B. dem DAS 28, dem BASDAI bzw. dem PsARC.

Für die cP schlagen wir als Richtlinie die Fortsetzung der TNF-Blocker-Therapie bei einer Verbesserung im DAS 28 Score um zumindest $> 1,2$ oder Erreichen eines DAS 28 Score $< 3,2$ vor (oder analoge Verbesserungen mit anderen Indizes).

Für die PsA gilt der PsARC als geeigneter Verlaufssparameter, eventuell in Verbindung mit dem PASI-Haut-Score.

Für die AS wird eine 50 %ige Verbesserung des BASDAI innerhalb von 3 Monaten gefordert – oder zumindest eine deutliche Verbesserung eines die Lebensqualität stark beeinflussenden Parameters.

Ein Patient ist als Non-Responder zu betrachten, wenn er die Response-Kriterien nicht innerhalb von 8–16 Wochen ab Therapiebeginn bei adäquater Dosierung erzielt und ebenso laufend alle 16 Wochen. Non-Responder sind nicht weiter mit diesem TNF-Blocker zu therapieren. Bei fehlendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker ist die Möglichkeit eines Ansprechens auf einen anderen TNF-Blocker gegeben.

Mögliche Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden unter der Anwendung von TNF-Blockern häufig allergische Reaktionen beobachtet. Auch nach Markteinführung wurden allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie selten schwerwiegende Reaktionen berichtet. Unter Adalimumab und Etanercept handelt es sich dabei um lokale Reaktionen an der Einstichstelle; bei Infliximab um Infusionsreaktionen. In diesem Zusammenhang wurde unter TNF-Blocker-Therapie die Bildung von Antikörpern gegen die Substanzen beobachtet. Eine bekannte Allergie gegen jegliche Komponenten der Medikamente (bei Infliximab auch gegen Maus-Proteine) versteht sich als Kontraindikation.

Bei einer Behandlung mit TNF-Blockern kann die Empfindlichkeit für eine primäre Tuberkulose erhöht sein. Der Gefahr einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose vor allem in den ersten 12 Monaten nach Behandlungsbeginn ist höchste Beachtung zu schenken. Screeningmaßnahmen mit Anamnese, Lungenröntgen und Tuberkulintest haben das Risiko der Reaktivierung einer Tuberkulose gesenkt. Nach derzeitigem Stand bedarf der Verdacht einer latenten Tuberkulose unter TNF-Blockertherapie einer prophylaktischen Medikation (siehe Empfehlungen der österreichischen Tuberkulosegesellschaft) und engmaschiger Kontrolle.

Bei Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenien und in sehr seltenen Fällen über aplastische An-

ämien berichtet, von denen einige tödlichen Ausgang hatten.

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS und eine Neuritis des Nervus opticus berichtet – ein kausaler Zusammenhang mit einer TNF-Blocker-Therapie ist derzeit jedoch nicht gesichert. Ebenso ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine TNF-Blocker-Therapie nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden. Bei dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) deuten die Daten auf eine mögliche Verschlechterung der Herzerkrankung hin und es besteht daher eine Kontraindikation.

Bei einer Vielzahl von Patienten kommt es unter TNF-Blocker-Therapie zu einer Induktion von antinukleären Antikörpern und auch zur Anti-DNA-Antikörperbildung, jedoch nur in seltenen Fällen zur Auslösung eines Lupus-ähnlichen Syndroms. Sämtliche Patienten mit Lupus-like-Syndrom erfuhren eine komplette Restitutio nach Beendigung der TNF-Blockertherapie und ev. einer milden Kortikoidmedikation.

Unter TNF-Blocker-Therapie besteht erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionserkrankungen im Respirationstrakt und im Urogenitaltrakt. Bei aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, die möglicherweise durch TNF-Blocker-Therapie ausgelöst wurden, ist dieselbe sofort zu beenden und gegebenenfalls geeignete (Notfall-) Maßnahmen zu setzen.

Besondere Warnungen

Als Kontraindikationen zu TNF-Blocker-Therapie gelten schwere bzw. opportunistische Infektionen innerhalb der letzten drei Monate, z. B. Herpes Zoster, Infektionen mit CMV, Pneumocystis carinii, Mykobakterien, eine Sepsis, z. B. eine septische Arthritis, sowie jegliche andere schwere Infektionen in den letzten drei Monaten (Hepatitis, Pneumonie, Pyelonephritis, infizierte Prothese, Osteomyelitis, Abszeß etc.). Ebenso sind eine HIV-Infektion, eine chronisch infektiöse Hepatitis B oder eine nicht sicher ausgeheilte Tuberkulose Ausschlußgründe. Die Langzeitsicherheit von TNF-Blockern bei Patienten mit chronischer Hepatitis ist nicht ausreichend kontrolliert. Besondere Vorsicht ist vor intrazellulären Keimen geboten, unter genauester Berücksichtigung der Tuberkuloserichtlinien. Ebenso ist vom Genuß roher Milch, nicht-pasteurisierten Käsesorten oder Edelschimmelkäse (Listerien!) abzuraten.

Patienten mit einer in den letzten fünf Jahren aufgetretenen malignen Erkrankung sind von dieser Therapie auszuschließen. Bisher besteht jedoch kein sicherer Beweis, daß eine TNF-Blocker-Therapie die Inzidenz von soliden Tumoren erhöht. Die Inzidenz von Lymphomen ist bei Patienten mit chronischer Polyarthrit erhöht, besonders bei Patienten mit anhaltend erhöhter Krankheitsaktivität. Die Inzidenz ist ebenso erhöht bei Patienten unter TNF-Blocker-Therapie. Zur Zeit ist nicht ausreichend geklärt, ob diese erhöhte Inzidenz jene der Grunderkrankung übersteigt – aus Sicherheitsgründen sind derzeit jedoch Patienten mit einer lymphoproliferativen Erkrankung in der Anamnese von einer TNF-Blockertherapie auszuschließen.

Es wurden keine Studien mit TNF-Blockern an schwangeren Frauen durchgeführt. Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität liegen nicht in ausreichendem Maße vor, so daß die Anwendung von TNF-Blockern nicht

zu empfehlen ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der TNF-Blocker-Behandlung nicht schwanger zu werden. Es ist nicht bekannt, ob TNF-Blocker in die Muttermilch übergehen. Daher ist in der Stillzeit zu entscheiden, ob entweder abgestillt oder die Anwendung von TNF-Blockern während der Stillzeit unterbrochen werden sollte.

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit TNF-Blocker-Therapie gegeben werden. Es sind keine verbindlichen Daten vorhanden bezüglich der Wirkung von Totimpfstoffen während laufender TNF-Blocker-Therapie (zusätzlich oftmals gleichzeitige Basismedikation und Kortikoidmedikation).

Vor Operationen empfiehlt sich eine Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Rheumatologen. Je nach Operation ist eine mehr oder weniger lange prä- und postoperative TNF-Blocker-Karenz einzuhalten.

Im weiteren verweisen wir auf die Medikamentenbeipacktexte und die Produktinformationen.

Zusammenfassung

Die hier zusammengefaßten Daten aus Konsensfindungen und neuen Studienergebnissen ermöglichen eine rationale Verschreibung und Verlaufsbeobachtung unter Berücksichtigung der Behandlungssicherheit und der Kostenfaktoren. TNF-Blocker sind eine neue Gruppe von Medikamenten mit zielgenauer, inhibierender Wirkung auf den Botenstoff TNF. Der Einsatz dieser Medikamente hat für

manche Krankheiten, wie die AS, bisher unbekannte therapeutische Dimensionen eröffnet, für andere, wie die cP und die PsA, besonders in Kombination mit MTX neue, höchst effektive Therapieoptionen bei Versagen anderer Basistherapeutika ermöglicht. Krankheitsaktivität und -progression können ebenso wie die Lebensqualität bei vielen Patienten deutlich gebessert werden.

Weiterführende Literatur:

- Furst DE et al. Updated Consensus Statement on Biologic Agents, specifically TNF α -blocking agents and IL-1ra, for the treatment of Rheumatic Diseases (2004). *Ann Rheum Dis* 2004; (suppl): in press.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman MH et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl II): ii2–ii9.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman MH et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (May 2002). *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl II): ii2–ii7.
- Furst DE, Keystone EC, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001). *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (Suppl III): ii2–ii5.
- Smolen JS, Breedveld FC, Kalden JR et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 504–5.
- Bröll J, Dunky A, Ebner W, Leeb B, Smolen JS et al. Konsensusstatement der österreichischen Expertenkommission zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) mit Enbrel/Infliximab. *Österr. Gesellschaft für Dermatologie*, 2003.
- Kloreskog L, van der Heijde D et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis. The TEMPO trial. *Lancet* 2004; 363: 675–81.
- St. Clair W, van der Heijde D, Smolen JS et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. The ASPIRE trial. *Arthr Rheum* 2004; in press.

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](#)