

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**TNF-alpha-Blocker bei rheumatoider
Arthritis**

Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (1), 7-16

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



TNF- α -Blocker bei rheumatoider Arthritis

H. Pieringer, U. Stuby, G. Biesenbach

Kurzfassung: Die Einführung der TNF- α -Blocker in die Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) führte zu einem Paradigmenwechsel in den Behandlungsstrategien. Der wesentliche Wert dieser Medikamente liegt nicht in der klinischen Wirksamkeit, sondern in ihrer Potenz, die Knochendestruktionen effektiv zu hemmen. Die derzeit kommerziell erhältlichen TNF- α -Blocker sind die beiden Antikörper Infliximab und Adalimumab sowie das Rezeptorfusionsmolekül Etanercept. TNF- α -Blocker können das Risiko von Infektionen erhöhen, und ein Screening hinsichtlich einer Tuberkuloseinfektion vor Therapiebeginn ist notwendig. Eine chronische Hepatitis B stellt eine Kontraindikation zur Behandlung dar. Weitere Nebenwirkungen sind u. a. demyelinisierende Erkrankungen sowie die Entwicklung

von Autoantikörpern. Eine Herzinsuffizienz kann sich unter der Therapie verschlechtern. Eine allgemeine Zunahme von Malignomen dürfte nicht auftreten, allerdings scheint die Zahl an Hauttumoren erhöht zu sein. Die Indikation zur Therapie mit TNF- α -Blockern ist gegeben, wenn eine aktive RA bei Versagen von traditionellen DMARDs vorliegt.

Abstract: TNF- α Blocking Agents in Rheumatoid Arthritis. The introduction of TNF- α blocking agents resulted in a paradigm shift in the treatment strategies of patients with rheumatoid arthritis (RA). The main advantage is the capacity to slow down the radiographic progression of the disease. Today, the three commercially available TNF- α blocking agents are the two

antibodies adalimumab and infliximab and the receptor fusion protein etanercept. TNF- α blocking agents increase the risk of infections. Screening to detect cases of tuberculosis prior to the start of treatment is necessary. A chronic hepatitis B infection poses a contraindication to the treatment with TNF- α blocking agents. Further side-effects are amongst others demyelinating disorders and the development of autoantibodies. The treatment may worsen congestive heart failure. The total number of malignant tumours does not appear to be increased, but skin tumours seem to be more frequent under therapy with TNF- α blocking agents. The indication for treatment with TNF- α blocking agents is an active RA after failure of traditional DMARDs. **J Miner Stoffwechs 2009; 16 (1): 7–16.**

■ Einleitung

Bis Ende des letzten Jahrtausends wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) in erster Linie mit traditionellen DMARDs („disease modifying antirheumatic drugs“) wie Methotrexat oder Salazopyrin behandelt. Ende der 1990er Jahre begann letztendlich der Einzug der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Blocker (TNF- α -Blocker) in den klinischen Alltag. Die Therapiekonzepte wie auch die Zielsetzungen änderten sich daraufhin radikal.

Die RA ist eine chronisch verlaufende, systemische, entzündliche Erkrankung unbekannter Ätiologie, die in erster Linie die Gelenke betrifft. Dies kann in einer Gelenksdestruktion münden. Frauen sind ca. 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Männer. Hinsichtlich der Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung wird von einer Prävalenz von etwa 1 % ausgegangen.

In früheren Tagen war es in erster Linie das Ziel, klinische Symptome der Erkrankung wie die Morgensteifigkeit, Anzahl der druckdolenten oder geschwollenen Gelenke, Griffstärke etc. zu verbessern. Man hatte jedoch erkannt, dass trotz zufriedenstellender klinischer Ergebnisse die radiologische Progression meist fortschritt [1]. Und gerade auf lange Sicht ist diese Gelenkszerstörung das Hauptproblem für die reduzierte Funktionalität bei Patienten mit lange bestehender RA [2]. Erosionen sind nicht als eine „Spätfolge“ anzusehen, sondern treten bei der Mehrzahl der Patienten bereits nach kurzem Krankheitsverlauf auf. Die Anzahl neu auftretender Erosionen dürfte im ersten Krankheitsjahr sogar höher sein als in den darauf folgenden Jahren und stellt ein prognostisch schlechtes Zeichen dar [3]. Für einige der traditionellen DMARDs wie

Methotrexat (MTX) [4], Salazopyrin [5] oder Leflunomid [6] konnte eine Hemmung der Knochendestruktion gezeigt werden, doch ist deren Wirkung oftmals nicht ausreichend [1].

Die Entdeckung von TNF- α als ein Zytokin, das in der Entstehung und Unterhaltung der Arthritis eine zentrale Bedeutung hat, gab der Entwicklung neuer Therapiestrategien den wesentlichen Impuls. TNF- α ist nicht nur wichtig für die Aufrechterhaltung der klinisch fassbaren Entzündung, sondern auch (mit-) verantwortlich für die Entstehung von Erosionen. Die Erkenntnis dieser Zusammenhänge hat den Anstoß zur Entwicklung von Medikamenten geführt, die gegen TNF- α gerichtet sind und dessen Wirkung somit neutralisieren können.

Derzeit sind 3 TNF- α -Blocker für die Behandlung der RA zugelassen: die Antikörper Infliximab und Adalimumab sowie das Rezeptor-Fusions-Molekül Etanercept. In Zukunft wird mit Certolizumab, einem mit Polyethylenglykol versehenen Molekül mit 2 Fc-Bindungsstellen für TNF- α , vermutlich eine weitere Substanz zur Verfügung stehen [7, 8].

Im Folgenden werden die verschiedenen TNF- α -Blocker vorgestellt. Im Anschluss daran werden gemeinsame Aspekte diskutiert.

■ Infliximab

Infliximab (Remicade®) ist ein chimärer (human-muriner) monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Zirka 25 % des Moleküls (Fc-Bereich) sind murinen Ursprungs (Mausprotein), die restlichen ca. 75 % sind humanisiert. Das Molekül kann freies wie auch membranständiges TNF- α binden, nicht aber Lymphotoxin. Verabreicht wird Infliximab in Form von intravenösen Infusionen. Die Dosierung erfolgt bei der Indikation RA (im Unterschied zu sämtlichen anderen Indikationen) mit 3 mg/kg KG. Die Gaben erfolgen initial nach Schema in Woche

Aus der Sektion Rheumatologie, 2. Medizinische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus Linz

Korrespondenzadresse: Dr. Herwig Pieringer, Sektion Rheumatologie, 2. Medizinische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 9; E-Mail: herwigpi@yahoo.com

0, 2 und 6. Alle weiteren Infusionen folgen im Abstand von 8 Wochen. Die Induktionsphase führt gelegentlich zu Verwirrung. Es wird daher hier noch einmal betont, dass der Abstand zwischen zweiter und dritter Infusion 4 Wochen beträgt (= zum Zeitpunkt 2 und 6 Wochen). Eine gleichzeitige Therapie mit MTX ist vorgeschrieben. Diese hat sich aus dem Design vorliegender Studien ergeben, hat jedoch klinisch relevante Effekte: Die gleichzeitige Gabe von MTX hemmt die Bildung von humanen antichimären Antikörpern (HACA), die zu einer reduzierten Wirksamkeit von Remicade® führen können. Interessanterweise ist die Bildung von HACAs auch in höherer Dosierung von Remicade® verringert [9].

Diese Ergebnisse, die aus Phase-II-Studien resultieren, führten in weiterer Folge zum Studiendesign von Phase-III-Studien, in denen ebenfalls Infliximab mit MTX kombiniert wurde. In ATTRACT [10, 11], einer multizentrischen, randomisierten,

placebokontrollierten Studie, wurden insgesamt 428 RA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX eingeschlossen. Es konnte im Gegensatz zur MTX-Placebogruppe in allen 4 Infliximab-Therapiearmen (mit variabler Dosierung) eine bessere klinische Wirkung und eine Hemmung der radiologischen Progression gesehen werden (Tab. 1). Während die Krankheitsdauer in ATTRACT sehr lange war (Median 8,4 Jahre), untersuchte ASPIRE Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer (< 3 Jahre; obwohl dies noch nicht unseren heutigen Vorstellungen von „früher RA“ entspricht). Auch in dieser Studie mit 1049 Patienten konnte eine Überlegenheit von Infliximab (+ MTX) gegenüber Placebo (+ MTX) sowohl klinisch als auch radiologisch gefunden werden (Tab. 1) [12].

Die Zulassung von Infliximab bei der RA ist in Kombination mit einer parallel laufenden MTX-Therapie gegeben. Allerdings gibt es auch Hinweise auf eine mögliche sinnvolle

Tabelle 1: Zusammenfassung wichtiger Studien zur klinischen Wirksamkeit von TNF- α -Blockern. Ein ACR (American College of Rheumatology) 20 liegt vor, wenn die Zahl der geschwollenen und druckdolenten Gelenke um $\geq 20\%$ verringert ist sowie zumindest 3 von 5 weiteren Parametern (Gesamtbeurteilung durch Arzt sowie Patient, Schmerz, HAQ, CRP) eine $\geq 20\%$ ige Verbesserung aufweisen. Analoges gilt für ACR 50 und ACR 70. Ein ACR 20 von 30 % bedeutet zum Beispiel, dass 30 % der Patienten zumindest eine – in etwa – 20%ige Verbesserung erreichten.

ATTRACT (Infliximab)	MTX + Placebo	3 mg/kg Infliximab alle 8 Wo + MTX		3 mg/kg Infliximab alle 4 Wo + MTX		10 mg/kg Infliximab alle 8 Wo + MTX		10 mg/kg Infliximab alle 4 Wo + MTX		
		ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70
		17 %	8 %	2 %	42 %	21 %	10 %	48 %	34 %	17 %
		59 %	39 %	25 %	59 %	38 %	19 %	insges. 428 Patienten; nach 54 Wochen Alle Infliximab-Werte im Vergleich zu Placebo + MTX statistisch sig. besser [11].		
ASPIRE (Infliximab)	MTX + Placebo	3 mg/kg Infliximab alle 8 Wo + MTX		6 mg/kg Infliximab alle 8 Wo + MTX						
		ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70
		54 %	32 %	21 %	62 %	46 %	33 %	66 %	50 %	37 %
		insges. 1049 Patienten; nach 54 Wochen Alle Infliximab-Werte im Vergleich zu Placebo + MTX statistisch sig. besser [12].								
ERA (Etanercept)	MTX	Etanercept 2x10 mg/Wo		Etanercept 2x25 mg/Wo						
		ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70
		59 %	42 %	24 %	61 %	35 %	19 %	72 %	49 %	29 %
		insg. 632 Pat.; nach 24 Moanten Signifikant nur ACR 20 bei Etanercept- 25-mg-Gruppe gegen Placebo [13].								
TEMPO (Etanercept)	MTX	Etanercept 2x25 mg/Wo		Etanercept 2x25 mg/Wo + MTX						
		ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70
		75 %	43 %	19 %	76 %	48 %	24 %	85 %	69 %	43 %
		insg. 682 Pat.; nach 52 Wochen Signifikant nur ACR 20 bei Etanercept + MTX gegen Placebo [14].								
DE 011 (Adalimumab)	Placebo	Adalimumab 20 mg alle 2 Wo		Adalimumab 20 mg jede Wo		Adalimumab 40 mg alle 2 Wo		Adalimumab 40 mg jede Wo		
		ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70
		19 %	8 %	2 %	36 %	19 %	9 %	39 %	21 %	10 %
		46 %	22 %	12 %	53 %	35 %	18 %	insg. 544 Patienten; nach 26 Wochen Alle Werte für Adalimumab signifikant besser als Placebo [15].		
Studie 019 (Adalimumab)	MTX + Placebo	Adalimumab 20 mg jede Wo + MTX		Adalimumab 40 mg alle 2 Wo + MTX						
		ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 20	ACR 50	ACR 70
		24 %	10 %	5 %	55 %	38 %	21 %	59 %	42 %	23 %
		insg. 619 Pat.; nach 52 Wochen Alle Werte für Adalimumab signifikant besser als MTX + Placebo [16].								

Kombination mit anderen DMARDs, etwa mit Leflunomid [17, 18], Cyclosporin A [19] oder Azathioprin [17].

Nach den in Österreich geltenden Richtlinien für die Verschreibbarkeit muss sich zuvor eine Therapie mit 2 konventionellen DMARDs (in ausreichender Dosis, über einen ausreichenden Therapiezeitraum) als ineffektiv oder unverträglich erwiesen haben.

Bei der Applikation von Infliximab kann es zu Infusionsreaktionen (z. B. Kopfschmerz, Hypotonie, Schwindel, Übelkeit) kommen. Hierbei handelt es sich in den wenigsten Fällen tatsächlich um Reaktionen im Sinne einer Typ-I-Allergie. Diese kommen jedoch gelegentlich vor, wenn es nach einer längeren Therapieunterbrechung zu einer Reexposition mit Infliximab kommt (z. B. im Rahmen des früher geläufigen Therapieregimes bei Morbus Crohn mit nur pulsatilen Applikationen zum Fistelverschluss). In aller Regel können Infusionsreaktionen durch einen vorübergehenden Stopp der Infusion mit anschließender Wiederaufnahme der Infusion unter langsamerer Tropfgeschwindigkeit behoben werden. In Einzelfällen profitieren Patienten von einer vorausgehenden Gabe von Kortikosteroiden und/oder Antihistaminika, besonders bei erneutem Therapiebeginn nach längerem Infusionsintervall. Auch scheint eine perorale Behandlung mit Low-Dose-Kortikosteroiden das Risiko von therapielimitierenden Infusionsreaktionen zu verringern [20].

Die Infusionsdauer sollte 2 Stunden betragen, obwohl auch in vielen Fällen eine raschere Infusion möglich wäre. Eine v. a. zu Infusionsbeginn langsame Tropfgeschwindigkeit erscheint uns als sicherster Modus der Infliximabgabe und kann vorzeitige Therapieabbrüche aufgrund o. g. Reaktionen verhindern.

Eine Hospitalisierung zur Infusionsverabreichung ist, wie auch unsere Erfahrungen gezeigt haben, nicht notwendig. Die Therapie kann auch ohne Weiteres von entsprechend informierten niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen durchgeführt werden [21].

■ Etanercept

Etanercept (Enbrel®) ist ein vollständig humanes rekombinantes Rezeptorfusionsprotein. Es besteht aus 2 p75-TNF-Rezeptor-Einheiten und einem FC-Teil eines IgG-1-Moleküls. Der FC-Teil erhöht die Halbwertszeit. Etanercept bindet nicht nur TNF- α , sondern auch Lymphotoxin- β (TNF- β). Zellen, die membranständiges TNF- α exprimieren, binden Etanercept. Im Vergleich zu den TNF- α -Antikörpern werden diese Zellen nicht komplementvermittelt lysiert. Verabreicht wird Etanercept subkutan: entweder 2 x 25 mg/Woche oder 1 x 50 mg/Woche.

Enbrel® ist sowohl zur Monotherapie als auch zur Kombinationstherapie mit MTX zugelassen.

In Studien (ERA [22], TEMPO [14]) konnte nur ein geringer Vorteil hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit (ACR-20-, -50-, -70-Ansprechen) der Etanercepttherapie (Monotherapie und in MTX-Kombination) gegenüber der MTX-Placebogruppe gesehen werden (Tab. 1). Die Stärke von Etanercept zeigte sich

jedoch bei der Analyse der radiologischen Daten: Während es bei der Monotherapie unter MTX zu einer radiologischen Progression kam (Total-Sharp-Score [TSS] +2,8 Punkte), zeigte der Etanercept-Monoarm eine nur geringe Zunahme (TSS +0,52 Punkte) und unter der Kombinationstherapie statistisch gesehen sogar einen Rückgang (TSS -0,54 Punkte) [14]. Aus diesen Daten ergibt sich die Überlegenheit von Etanercept, insbesondere in Kombination mit MTX, hinsichtlich der Hemmung von Gelenksdestruktionen.

Kombinationstherapien mit anderen DMARDs wurden nur an sehr kleinen Patientengruppen getestet. Klar negativ verlief eine Studie, in der die Kombination von Etanercept mit Anakinra, einem IL-1-Antagonisten, getestet wurde. An 244 Patienten konnte kein Vorteil gegenüber der Monotherapie gefunden werden. Allerdings traten schwerwiegende Infektionen deutlich häufiger auf [23]. Kombinationen von Biologika können aus heutiger Sicht aus Sicherheitsgründen generell nicht empfohlen werden.

Im Bereich der Einstichstelle kann es zu lokalen Stichreaktionen kommen. Diese treten in der Regel gehäuft zu Beginn der Therapie auf und sind im Allgemeinen mild bis moderat. Mit den neueren Fertigspritzen scheinen wohl auf Grund des verwendeten Lösungsmittels häufiger Stichreaktionen aufzutreten als unter den ursprünglichen Durchstichflaschen. Abhilfe schaffen kann unter anderem das Applizieren an unterschiedlichen Stellen, das vorherige Kühlen (z. B. Cold-Pack) der Injektionsstelle oder das vorherige Aufbringen antihistaminhaltiger Externa. Nur in Ausnahmefällen zwingen Stichreaktionen zum Absetzen des Präparates oder Wechsel auf die vom Patienten selbst zu mischende Injektionsform (derzeit nur mehr in 25 mg Durchstichampullen erhältlich).

■ Adalimumab

Adalimumab (Humira®) ist ein voll humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Verabreicht wird Adalimumab mit 40 mg s. c. alle 14 Tage. Adalimumab kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit MTX verabreicht werden.

In der Studie DE 011 zeigte sich Adalimumab als Monotherapie stärker wirksam als Placebo (Tab. 1) [15]. In einer weiteren Studie (019) wurde die radiologische Progression an Patienten untersucht, die ungenügend auf MTX ansprachen. In den Adalimumab-Armen wurde ein klinisch signifikant besseres Ansprechen gefunden (Tab. 1) und in der radiologischen Analyse zeigte sich wiederum eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber der konventionellen DMARD-Therapie: Während der Total Sharp Score (TSS) im Placebo+MTX-Arm um durchschnittlich 2,7 Punkte zunahm, lag die Progression unter Adalimumab 20 mg/Woche (+ MTX) bei 0,8 und bei Adalimumab 40 mg/2 Wochen (+ MTX) bei 0,1 Punkten [16].

Eine sehr anschauliche Wirkung auf die Hemmung der radiologischen Progression zeigt eine Post-hoc-Analyse der PREMIER-Studie (eine Studie mit Adalimumab, MTX und Adalimumab + MTX an 799 Patienten mit früher RA [24]). Es konnte gezeigt werden, dass sogar Adalimumab-Non-Responder eine geringere radiologische Progression haben als jene, die unter MTX ein ACR-70-Ansprechen erreichen [25].

Auch gegen Adalimumab können Antikörper gebildet werden. Patienten mit Antikörper zeigen ein schlechteres klinisches Ansprechen. Die gleichzeitige Therapie mit MTX scheint die Antikörperbildung zu reduzieren [26].

Wie unter Etanercept kann es auch unter der Applikation von Adalimumab zu Stichreaktionen kommen. Im Wesentlichen gilt Selbiges wie oben für Etanercept beschrieben.

■ Mögliche Nebenwirkungen einer TNF- α -Blocker-Therapie

Infektionen

Im Allgemeinen leiden RA-Patienten häufiger an Infektionen als die Allgemeinbevölkerung. Dies mag durch die Erkrankung selbst oder deren Behandlung bedingt sein [27]. Eine der hauptsächlichen Bedenken hinsichtlich einer TNF- α -Blocker-Therapie besteht in der Sorge um eine Steigerung dieser Infektionsrate. Allerdings gab es auch gegensätzliche Überlegungen, TNF- α -Blocker im Rahmen der Sepsis einzusetzen, da dieses Zytokin in diesem Zustand stark erhöht ist und für viele Symptome der Sepsis verantwortlich ist. Diesbezügliche Studien erbrachten jedoch nicht den erwünschten Erfolg [28, 29]. Die Rolle von TNF- α im Entzündungsprozess und in der Immunabwehr ist sehr komplex. Unter anderem wird TNF- α für die Abtötung von intrazellulär lokalisierten Mikroorganismen benötigt. Somit birgt eine Therapie mit TNF- α -Blockern das Potential für eine Vielzahl von – auch opportunistischen – Infektionen. So gibt es Berichte über Coccidioidomykosen [30], Histoplasmose [31], Listeriose [32], Aspergillose [33], Salmonellensepsis [34] oder Pneumocystis-jiroveci- (früher carinii) Pneumonie [35] unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern. In einer Schweizer Studie wurde die Rate an schweren Infektionen (= notwendige Hospitalisierung und/oder i. v.-Antibiose) bei RA-Patienten 2 Jahre vor sowie nach Therapiebeginn mit einem TNF- α -Blocker untersucht. Die Rate an schweren Infektionen stieg von 0,008 vor Therapiebeginn auf 0,183 Fälle pro Jahr danach an [36]. Infektionen, die am häufigsten unter TNF- α -Blockern registriert werden, sind – aber bei Weitem nicht ausschließlich – obere Atemwegsinfekte, Pneumonien und Harnwegsinfekte [37]. In den meisten großen, randomisierten, placebokontrollierten Studien fanden sich Infektionen in den TNF- α -Blocker-Armen, allerdings in nicht signifikanter Häufung. Bongartz et al. führten eine Metaanalyse dieser Studien durch, die mit TNF- α -Antikörpern durchgeführt wurden. In der gepoolten Analyse zeigte sich unter Therapie eine statistisch signifikant erhöhte Rate an schweren Infektionen im Vergleich zu Placebo (OR 2,0; 95 % CI 1,3–3,1) [38]. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind deshalb interessant, da sie auf qualitativ hochwertigen Studien basieren und hier vor Einschluss der Probanden ein strenger Filter gesetzt wurde. Es wurden nur „gesunde“ RA-Patienten eingeschlossen.

Listing und Mitarbeiter fanden unter Verwendung des Deutschen Biologika-Registers eine erhöhte Infektionsrate bei Patienten unter einer Therapie mit Etanercept (adjusted RR 2,3) oder Infliximab (RR 3,0) im Vergleich zu RA-Patienten mit konventioneller DMARD-Therapie [39]. In einer britischen Registerarbeit wurde eine erhöhte Rate an Infektionen unter

einer Therapie mit TNF- α -Blockern (im Vergleich zu konventioneller DMARD-Therapie) nur in den ersten 90 Tagen nach Therapiebeginn gefunden, aber nicht danach [40]. Ein zeitabhängiger Verlauf fand sich auch in einer schwedischen Arbeit: War die Zahl an infektionsbedingten Hospitalisierungen im ersten Jahr nach Beginn einer TNF- α -Blocker-Therapie erhöht (RR 1,43; 95 % CI 1,18–1,73), so sank dieses Risiko im Verlauf ab (im zweiten Jahr 1,15 (95 % CI 0,88–1,51) für Patienten mit vorgenommenem Wechsel des TNF- α -Blockers bzw. 0,82 (95 % CI 0,62–1,08) für jene ohne Wechsel) [41].

Insgesamt gibt es eine Vielzahl an Publikationen, die über das Infektionsrisiko unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern berichten. Einige – v. a. die randomisierten, placebokontrollierten Studien – waren nicht geeignet, einen zumindest moderaten Anstieg an Nebenwirkungen statistisch zu erfassen.

Nimmt man die Gesamtzahl der vorliegenden Publikationen zusammen, so kann man von einer definitiven, wenn auch nicht dramatisch erhöhten Infektionsgefahr unter TNF- α -Blockern ausgehen.

Von besonderem Interesse ist die Gefahr einer **Reaktivierung einer latenten Tuberkulose (Tbc)**. So zeigte eine US-amerikanische Arbeit eine ca. 8-fach erhöhte jährliche Rate an neuen Tbc-Fällen bei Patienten unter einer Therapie mit TNF- α -Blocker (0,27 %) im Vergleich zum erwarteten Hintergrund-Risiko (0,03 %) [42]. Das Risiko erscheint hierbei unter Infliximab höher zu sein als unter Etanercept. Von Bedeutung ist, dass unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern wesentlich häufiger extrapulmonale (> 50 %) und disseminierte Verlaufsformen (ca. 25 %) auftreten als bei immunkompetenten Personen [43]. Patienten mit ausgeheilter Tuberkulose mit positivem Röntgen oder Hauttest sind von einer Therapie mit TNF-Blockern nicht ausgeschlossen. International wird eine begleitende INH-Prophylaxe für die ersten 9 Behandlungsmonate empfohlen. Durch die Einführung eines Screenings hinsichtlich einer latenten Tbc-Infektion (Thorax-Röntgen, Mendel-Mantoux-Hauttest, ggf. QuantiFERONtest) und damit vorzeitiger Erkennung dieser Fälle kann die Rate an Tbc-Fällen unter einer TNF- α -Blocker-Therapie auf das Hintergrund-Niveau gesenkt werden [44]. Fälle von Tbc unter TNF- α -Blocker treten in der Regel nur dann auf, wenn diese Sicherheitsempfehlungen nicht adäquat befolgt werden [45]. Zu erwähnen ist allerdings an dieser Stelle, dass sich die Empfehlungen zur Handhabung von TNF- α -Blocker in Hinblick auf das Tuberkuloserisiko – wie man den Publikationen der unterschiedlichen nationalen Gesellschaften entnehmen kann – doch von Land zu Land oftmals beträchtlich unterscheiden.

Nicht mit Sicherheit geklärt ist der Einfluss einer TNF-Blocker-Therapie auf eine gleichzeitig bestehende **chronische Hepatitis B**. Es gibt einige Fallberichte, in denen eine zum Teil dramatische Verschlechterung der Hepatitis nach Beginn einer Therapie mit TNF- α -Blockern beschrieben wurde [46–49]. Möglicherweise kann eine gleichzeitige Therapie mit Lamivudin diese Gefahr vermindern [50]. Es muss in diesem Zusammenhang jedoch auch festgehalten werden, dass jegliche Immunsuppression (z. B. MTX, Leflunomid, Kortikosteroide, Kalzineurin-Inhibitoren, ...) prinzipiell zu einer Reaktivierung einer chronischen Hepatitis B mit mitunter dramatischem

Verlauf führen kann [51]. Zu bedenken ist auch, dass im Falle einer Hepatitis B nicht nur die Immunsuppression per se, sondern auch deren Reduktion zur Auslösung eines Flares führen kann (das Virus kann zunächst proliferieren – das wiedererstarkte Immunsystem richtet in der Folge den „Schaden“ an). Auch wenn der Terminus „Immunsuppression“ im gegebenen Fall – v. a. auf Grund der begrenzten Datenlage – mangelhaft definiert ist, so gilt als allgemeine Empfehlung, im Falle einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B (inklusive asymptomatischen HBs-Ag-Carriern!) eine parallel laufende antivirale Therapie (z. B. mit Lamivudin, ev. auch neueren antiviralen Präparaten) zu verabreichen [51, 52].

Unterschiedlich scheint die Situation bei der **chronischen Hepatitis C** zu sein. Bei 24 RA-Patienten mit einer Hepatitis C zeigten sich unter einer Therapie mit Etanercept oder Infliximab keine signifikanten Änderungen der Transaminasen oder der HCV-Virus-Last [53]. In einer Case-Serie mit 5 RA-Patienten, die eine chronische Hepatitis C hatten und mit einem TNF- α -Blocker (Infliximab oder Etanercept) behandelt wurden, zeigte sich kein Anstieg der Transaminasen (allerdings waren ALT und AST auch vor Therapiebeginn relativ niedrig) [54]. In einer weiteren Serie wurden 3 Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne Verschlechterung der Leberfunktion behandelt [55].

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Expression von TNF- α mit einer erhöhten Rate an persistierender HCV-RNA in Leber und Monozyten im peripheren Blut assoziiert ist. Ob hier TNF- α „ursächlich“ für die schlechtere Viruselimination ist oder lediglich ein Indikator für eine schlechtere Clearance, ist noch Gegenstand der Diskussion. Es besteht sogar die Überlegung, ob eine zusätzlich zur Hepatitis-C-Standardtherapie mit Interferon und Ribavirin gegebene Blockade von TNF- α nicht auch zu einer höheren Rate an HCV-RNA-negativen Patienten, somit zur Verminderung der Viruslast sowie zu einer Verbesserung der Transaminasen führen könnte [50]. Erste Ergebnisse dazu erscheinen durchaus ermutigend [56].

Zusammenfassend muss der Einsatz von TNF- α -Blockern bei einer chronischen Hepatitis differenziert betrachtet werden.

Die British Society for Rheumatology empfiehlt, bei Patienten mit Hepatitis B die Gabe von TNF- α -Blockern zu meiden: TNF- α -Blocker bei Patienten mit Hepatitis C „may be used with caution“ [57].

Im Falle von chirurgischen Eingriffen haben – von einem pathophysiologischen Standpunkt her – TNF- α -Blocker das Potenzial, eine erhöhte Rate an **Wundinfektionen** und eine verzögerte Wundheilung zu verursachen. Die Ergebnisse der wenigen bisher zu diesem Thema publizierten Studien zeigen, dass die Gefahr von Wundkomplikationen unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern möglicherweise geringer ist als zunächst angenommen [58]. Der französische Club Rhumatismes et Inflammation empfiehlt, die Therapie je nach verwendeter Substanz und in Abhängigkeit von der Art der durchgeführten Operation 2–8 Wochen präoperativ abzusetzen und bei erfolgreicher Wundheilung wieder zu beginnen [59]. Die Entwicklungen sind hier jedoch sicherlich noch nicht abgeschlossen [60].

Während eine Kombinationstherapie von TNF-Blockern mit MTX als Standard angesehen werden kann, waren bisherige Erfahrungen mit Kombinationen verschiedener Biologika enttäuschend. Wie oben erwähnt, brachte eine Kombinationstherapie aus Etanercept und Anakinra keinen klinischen Vorteil, sondern lediglich mehr Infektionen [23]. Auch die Kombination von TNF-Blockern und Abatacept (Orencia®), einem Molekül, das die Signalübertragung zwischen Antigen-präsentierender Zelle und T-Zellen unterbricht und ebenfalls zur Behandlung der RA zugelassen ist, ist mit einer erhöhten Rate an schweren Nebenwirkungen verbunden [61].

Eine Kombination von 2 oder gar mehreren Biologika kann derzeit aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht empfohlen werden.

Herzinsuffizienz

Im Laufe der Zeit sammelten sich Fälle von neu aufgetretener oder sich verschlechternder vorbestehender Herzinsuffizienz bei Patienten, die unter einer Therapie mit TNF-Blockern standen [62]. Daher sollte eine Therapie mit TNF- α -Blockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III–IV nicht erfolgen. Dieser Aspekt bedarf aber einer genaueren Betrachtung.

Anfang der 1990er Jahre wurde klar, dass Spiegel von TNF- α bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht sind [63]. In der Folge wurden Versuche vorgenommen, durch eine TNF- α -Blockade die Herzfunktion zu verbessern. Diese Strategie war nicht nur in Tiermodellen, sondern auch in kleinen Pilotstudien an Menschen erfolgversprechend [64]. Um den Stellenwert einer TNF- α -Blockade bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu ermitteln, wurden größere Studien geplant. In der ATTACH-Studie wurden 150 Patienten mit NYHA III–IV mit entweder Infliximab 5 mg/kg KG, Infliximab 10 mg/kg KG oder mit Placebo behandelt. Hier zeigte sich, dass die Dosis mit 10 mg/kg (also deutlich höher als die gängige Dosierung bei RA) zu einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen auf Grund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz und zu einer erhöhten Zahl von Todesfällen führte [65]. Die RENEWAL-Studie untersuchte den Effekt von Etanercept (2 x 25 mg bzw. 3 x 25 mg/Woche) bei > 1000 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II–IV). Hier konnte weder eine klinische Verbesserung noch eine erhöhte Rate an Hospitalisierungen oder Todesfällen gefunden werden [66]. Die Problematik besteht darin, dass eine Herzinsuffizienz leider eine häufige Komorbidität bei Patienten mit lange bestehender RA ist [67]. Der Beginn einer TNF-Blocker-Therapie sollte nicht bei NYHA Stadium III oder IV begonnen werden. Im klinischen Alltag kann es jedoch unter laufender TNF-Blockade zu einer klinischen Verschlechterung oder Dekompensation der Herzinsuffizienz kommen. In diesem Fall sollten TNF-Blocker pausiert werden und nach erfolgter Rekompensation nur unter strenger Abwägung des Kosten-Nutzen-Risikos wieder begonnen werden. Unter Etanercept scheint das Risiko der kardialen Dekompensation geringer zu sein. Bezüglich Entscheidungsfindung über eine Therapiefortsetzung müssen sich Patient und Arzt im Klaren sein, dass diese Behandlung „off-label“ ist. Letztendlich liegen auch Daten vor, die zeigen, dass RA-Patienten zwar häufiger eine Herzinsuffizienz haben, aber eine Therapie mit TNF- α -Blocker möglicherweise dieses Risiko reduzieren kann [68].

Demyelinisierende Erkrankungen

Es liegen mehrere Berichte über eine Assoziation von TNF- α -Blockern und demyelinisierenden Erkrankungen vor, wobei allerdings über Risikofaktoren und Häufigkeit keine klaren Aussagen vorliegen [37, 69]. Das Spektrum reicht von Multipler Sklerose und Optikusneuritis über Transverse Myelitis bis zum Guillain-Barre-Syndrom. Berichte über das Auftreten von demyelinisierenden Erkrankungen gibt es zu allen 3 TNF- α -Blockern [70]. Patienten mit Vorgeschichte einer demyelinisierenden Erkrankung sollten nicht mit TNF- α -Blocker behandelt werden und bei Patienten, die Symptome einer demyelinisierenden Erkrankung unter einer Therapie mit TNF- α -Blocker entwickeln, sollte die Therapie gestoppt werden [57].

Entwicklung von Autoantikörpern

Die Bildung von Autoantikörpern im Rahmen einer Therapie mit TNF- α -Blocker wird immer wieder beobachtet. So kann es zu einem Titeranstieg von präexistenten ANAs kommen oder die Bildung von ANAs oder ds-DNA-Antikörper induziert werden [37, 71, 72]. Insgesamt dürfte es jedoch selten zu einer manifesten Erkrankung im Sinne eines „drug-induced lupus“ kommen [73]. Es erscheint vernünftig, die Therapie lediglich beim Auftreten von Symptomen abubrechen [57].

Malignome

Eine häufige Sorge ist die Entstehung von bösartigen Tumoren unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung scheint die Gesamtrate an Malignomen bei RA-Patienten im Wesentlichen gleich oder schlechtestenfalls marginal erhöht zu sein. Allerdings ist das Verteilungsmuster der einzelnen Tumore etwas unterschiedlich. Wolfe und Michaud fanden in einer US-Kohorte eine vergleichbare Anzahl an Malignomen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Hervorzuheben ist eine erhöhte Rate an Lymphomen (OR 1,7; 95 % CI 1,3–2,2), Melanomen (OR 1,7; 95 % CI 1,3–2,3) und Bronchuskarzinomen (OR 1,2; 95 % CI 1,0–1,4) bei RA-Patienten. Im Gegensatz dazu waren etwa Mammakarzinome (OR 0,8; 95 % CI 0,6–0,9) und kolorektale Karzinome (OR 0,5; 95 % CI 0,4–0,6) seltener. Ein Vergleich von RA-Patienten mit biologischer Therapie (fast ausschließlich TNF- α -Blockern) mit jenen ohne diese Medikamentengruppe zeigte, dass die Gesamtzahl an Tumoren in beiden Gruppen vergleichbar ist. Allerdings traten nicht melanotische Hauttumore (OR 1,5; 95 % CI 1,2–1,8) und Melanome (OR 2,3; 95 % CI 0,9–5,4; $p = 0,07$) unter Biologika häufiger auf [74]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine schwedische Studie, die solide Tumore bei RA-Patienten analysierte. Askling et al. fanden eine marginal erhöhte Rate an soliden Tumoren bei RA-Patienten, mit einer 20–50 % erhöhten Rate an „smoke related cancers“ (in erster Linie Bronchuskarzinom) und einer 70 % erhöhten Rate an nicht melanotischen Hauttumoren. Das Risiko für Mammakarzinom war bei RA-Patienten um 20 % und jenes für kolorektale Karzinome um 25 % reduziert. Patienten unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern hatten ein weitgehend vergleichbares Risiko wie RA-Patienten ohne diese Behandlung [75]. In der oben zitierten Metaanalyse von Bongartz et al. zeigte sich in den mit TNF- α -Antikörpern behandelten

Patienten eine Häufung von Malignomen (OR 3,3; 95 % CI 1,2–9,1; wenn als Gesamtheit gesehen). Auch hier wurden vorwiegend Lymphome und Hauttumore registriert [38]. Dies ist interessant, da die Dauer der dieser Metaanalyse zugrunde liegenden Studien bei maximal 54 Wochen lag. Dies unterstützt die Hypothese, dass TNF- α -Blocker nicht zwingend ursächlich für eine Tumorentstehung sind, jedoch möglicherweise das Potenzial besitzen, die letzten Schritte zu beschleunigen. Die Studie von Wolfe und Michaud [74] bestätigt zum einen das a priori erhöhte Lymphom-Risiko bei RA-Patienten [76], zum anderen können die Ergebnisse als Hinweis dafür gesehen werden, dass nicht die Therapie mit TNF- α -Blockern, sondern die Erkrankung selbst für das erhöhte Risiko verantwortlich zeichnet – ein Faktum, das für die konventionelle DMARD-Therapie bereits gezeigt werden konnte [77]. Das gehäufte Auftreten von Hauttumoren unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern lässt sich gut mit den Ergebnissen der Transplantationsmedizin in Einklang bringen, wo diese Tumore zu den häufigsten nach eingeleiteter Immunsuppression zählen [78]. Die dort generierte Empfehlung zu konsequentem Sonnenschutz mag durchaus auch für Patienten unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern sinnvoll sein.

Survival

Kommt eine therapeutische Substanz zum Einsatz, dann ist es natürlich notwendig, dass das Medikament effektiv jene Erkrankung oder Symptome bekämpft, gegen die es entwickelt wurde. Allerdings ist es auch relevant, dass diese Substanz keinesfalls mit schwerwiegenden Ereignissen wie Myokardinfarkt (MCI) oder Tod einhergeht. Im Gegenteil, bestenfalls sollte die Substanz das Survival verbessern. Ein rezentes Beispiel hierfür ist die laufende Diskussion über den Insulinsensitizer Rosiglitazon. Rosiglitazon senkt zwar bei Typ-2-Diabetikern Surrogat-Marker wie den HbA_{1c}, geht aber möglicherweise mit einer erhöhten Rate an Todesfällen einher [79]. Auch TNF- α -Blocker müssen sich letztendlich der Untersuchung unterziehen, inwieweit sie zwar die Symptome der RA verbessern können, welchen Einfluss sie aber letztendlich auf das Survival und kardiovaskuläre Ereignisse haben. Letzteres ist insbesondere deshalb relevant, da sich im Rahmen der RA frühzeitig eine Atherosklerose entwickeln kann, die für den Großteil der vorzeitigen Todesfälle in dieser Patientengruppe verantwortlich ist [80].

Aus pathophysiologischer Sicht gibt es bei der Entstehung der Atherosklerose mehrere Angriffspunkte, an denen sich eine Blockade von TNF- α positiv auswirken könnte [81]. Die Zahl an klinischen Studien über die tatsächliche Relevanz ist jedoch begrenzt. Jacobsson et al. fanden Hinweise auf eine erniedrigte Rate an primären kardiovaskulären Ereignissen bei RA-Patienten unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern [82]. Dixon und Mitarbeiter fanden vergleichbare Raten an akuten MCIs bei RA-Patienten mit und ohne TNF- α -Blocker. Allerdings fand sich bei jenen Patienten, die klinisch auf die Therapie ansprachen, eine verminderte Rate an MCIs im Vergleich zu Non-Respondern [83]. Eine spanische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Gesamtmortalitätsrate bei RA-Patienten unter TNF- α -Blockern niedriger – vorwiegend bedingt durch eine verminderte Rate an kardiovaskulären Ereignissen – ist als bei Patienten ohne diese Therapie [84].

Zusammenfassend kann die Mortalitätsrate unter TNF- α -Blockern aus den vorliegenden Studien nicht abschließend beurteilt werden und es sind zudem auch längere Beobachtungsintervalle für eine chronische Erkrankung wie die RA hierfür nötig. Allerdings berechtigen die vorliegenden Daten durchaus zu einem zuversichtlichen Blick in die Zukunft.

■ Therapieoptionen bei Versagen von TNF- α -Blockern

Nicht alle Patienten sprechen ausreichend auf eine Therapie mit TNF- α -Blockern an oder es ergeben sich andere Gründe, warum die Therapie mit einem bestimmten TNF- α -Blocker beendet werden muss. Es liegen nun genügend Studien vor, die einen Wechsel („Switchen“) von einem TNF- α -Blocker auf einen anderen vernünftig erscheinen lassen [85–88]. Allerdings sollten hier einige Anmerkungen angefügt werden. Zum einen sind die überwiegenden Studien zu diesem Thema „observational“. Randomisierte, kontrollierte Studien gibt es, nur sind diese meist sehr klein. Zum anderen ist es nicht irrelevant, warum der Wechsel erfolgte. Verliert der Wirkstoff im Laufe der Zeit an Effektivität (sekundäres Therapieversagen) oder muss auf Grund von spezifischen Nebenwirkungen (z. B. Infusionsreaktion oder Reaktionen an der Einstichstelle) gewechselt werden, so kann man von einer besseren Wirkung des zweiten TNF- α -Blockers ausgehen. Liegt ein primäres Therapieversagen vor (oder eine nur geringe, unzureichende Wirkung von Beginn an), so wird die Wirkung im Allgemeinen eher gering sein [89, 90].

In der letzten Zeit sind jedoch neue biologische Therapiealternativen für die Therapie der RA zugelassen worden. So kann bei einem Versagen eines TNF- α -Blockers z. B. auf den gegen B-Zellen gerichteten Antikörper Rituximab gewechselt werden. Nach derzeitiger Datenlage scheint diese Therapiealternative effektiver zu sein als ein Wechsel des TNF- α -Blockers [91]. Weiters besteht die Möglichkeit, zu Abatacept zu wechseln, ein Molekül, das die Kostimulation zwischen Antigen-präsentierender Zelle und T-Lymphozyten blockiert und ebenfalls effektiv in der Behandlung der RA ist [92]. In Kürze wird die Blockade von Interleukin 6 durch Tocilizumab in den klinischen Alltag Einzug halten [93].

■ Empfehlungen der ÖGR

Für den Einsatz von TNF- α -Blockern im klinischen Alltag gibt es Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie. Eine kurze Zusammenfassung wird im Folgenden gegeben. Detaillierte Angaben zu den einzelnen Präparaten finden sich unter [94].

- Die **Indikation** zur Therapie mit TNF- α -Blockern bei Patienten mit RA ergibt sich, wenn trotz adäquater Basistherapie inklusive Methotrexat in voller Dosis und ausreichender Dauer noch eine höher aktive Erkrankung vorliegt.
- **Vor Therapiebeginn** sind folgende Untersuchungen durchzuführen: kompletter Laborbasisblock, ANA, ds-DNA-Antikörper, Ausschluss von Infekten und malignen Tumoren; insbesondere Ausschluss einer aktiven oder latenten Tuberkulose durch C/P-Röntgen, Mendel-Mantoux-Test.

- **Klinische Kontrollen** sollen beinhalten: Beurteilung der Krankheitsaktivität, Health Assessment Questionnaire, einen Akutphasenparameter, Fahndung nach Infektionen, insbesondere auch aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose.
- **Laborkontrollen:** Laborbasisblock mit ANA, nach 1, 2 und 4 Monaten, dann 3-monatlich; Blutbild monatlich, Anti-DNA-Antikörper.
- **Kontraindikationen:** akute, chronische (virale, bakterielle oder andere) und rekurrende Infekte, bekannte Allergien gegen das Präparat oder gegen einen der Hilfsstoffe, manifeste Tumorerkrankungen, aktive Tuberkulose, Herzinsuffizienz Stadium NYHA III/IV.
- **Relative Kontraindikationen:** Allergie auf das Präparat; Tumor-Anamnese, latente TBC bzw. TBC-Anamnese (vor der ersten Gabe geeignete TBC-Prophylaxe). Keine Erfahrungen bestehen über die Anwendung in der Gravidität und Stillzeit, daher bei Kinderwunsch nicht indiziert. Eine Gravidität ist erst 6 Monate nach Beendigung der Therapie empfohlen; noch unzureichende Daten über die Anwendung bei älteren Patienten. Sorgfältige Abwägung der Indikation bei bestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen.
- **Therapieabbruch:** schwere Allergien, schwere Infektionen oder Sepsis; Entwicklung einer kardialen Insuffizienz, Auftreten von Symptomen einer demyelinisierenden Erkrankung unter der Therapie, Lupus-like-Syndrome. Therapieunterbrechung bei Auftreten von jeglichen Infektionen.
- **Impfungen** sind – außer mit Lebendimpfstoffen – nicht kontraindiziert.

■ Relevanz für die Praxis

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass TNF- α -Blocker mit Sicherheit eine Bereicherung in der Behandlung der RA darstellen. Ihre große Stärke liegt vor allem in der Hemmung der radiologischen Progression. Allerdings birgt die Behandlung auch ein gewisses Risiko, insbesondere von Infektionen („The Small Print on the Price Tag“ [95]). Eine exakte Aufklärung der Patienten und eine dement-sprechende Dokumentation vor Therapiebeginn sind ratsam. Ein sorgsamer Umgang mit dieser Medikamentengruppe und Beobachtungen hinsichtlich der langfristigen Sicherheit der Produkte sind notwendig, um einen maximalen Benefit für die Patienten bei möglichst niedrigem Risiko zu erreichen.

Literatur:

1. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1263–8.
2. Kirwan JR. Conceptual issues in scoring radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 720–5.
3. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 26–34.
4. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N, Weissman BN. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 613–9.
5. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1: 1036–8.
6. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R. Efficacy and safety of

- leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group*. *Lancet* 1999; 353: 259–66.
7. Smolen J, Brzezicki J, Mason D, Kavanaugh A. [THU0202] Efficacy and safety of Certolizumab pegol in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: Results from the RAPID 2 study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 187.
8. Schiff M, Keininger DL, Tahiri-Fitzgerald E. [THU0200] Certolizumab pegol added onto methotrexate improves physical functioning and reduces pain in patients with rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: Data from RAPID 2. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 187.
9. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–63.
10. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932–9.
11. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
12. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432–43.
13. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443–50.
14. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settles L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M, TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675–81.
15. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, Settles L, Bijlsma JW, Todesco S, Dougados M, Nash P, Emery P, Walter N, Kaul M, Fischkoff S, Kupper H. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508–16.
16. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400–11.
17. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Loet XL, Cantagrel A, Pavy S, Deslandre CJ, Debais F, Combe B. Club Rheumatismes et Inflammation. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006; 33: 865–9.
18. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, van Riel PL. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 472–8.
19. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, Bougias DV, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 822–5.
20. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullström E, van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1462–6.
21. Stuby U, Biesenbach G, Pieringer H. Administration of infliximab in general practitioners' offices is safe. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1863–6.
22. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586–93.
23. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, Bekker P; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1412–9.
24. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26–37.
25. Emery P, Van Riel PL, Cush JJ, Keystone EC, Perez JL, Spencer-Green GT. Clinical remission achieved in the early treatment of recent-onset rheumatoid arthritis (RA): Subanalysis of the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1430.
26. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, Dijkmans BA, Tak PP, Wolbink GJ. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 921–6.
27. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287–93.
28. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E, Schein RM, Benjamin E. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697–702.
29. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF- α MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273: 934–41.
30. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, Tesser J, Posever J, Miller M, Araujo J, Kageyama DM, Berry M, Karl L, Yung CM. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1959–66.
31. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwietzman WD, Siegel JN, Wise RP, Brown SL, Udall JN Jr, Braun MM. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565–70.
32. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor α -neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319–24.
33. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099–100.
34. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ. Salmonella septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon- γ production and toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1853–7.
35. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 951–2.
36. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 617–21.
37. Lee SJ, Kavanaugh A. Biologic agents in rheumatology: safety considerations. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32 (Suppl 1): 3–10.
38. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–85.
39. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hüneber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403–12.
40. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2896–904.
41. Askling J, Foröd CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Coster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, van Vollenhoven RF, Klareskog L. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish patients treated with TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339–44.
42. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261–5.
43. Ellerlin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013–22.
44. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122–7.
45. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756–61.
46. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1624–5.
47. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Fome M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363–5.
48. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686–7.
49. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, Toussiot E, Miquet JP, Herbein G, Di Martino V. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 788–9.
50. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 2): ii18–24.
51. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheu-

- matic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983–9.
52. ÖGGH. 3. ÖGGH-Konsensuskonferenz zur Diagnose und Therapie der Virushepatitis, Krems, 8.–9. April 2005. <http://www.oeggh.at/images/stories/pdf/Konsensusreports/Virushepatitis-Konsensus-Krems.pdf>
53. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1078–82.
54. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 800–4.
55. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 580–4.
56. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315–22.
57. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 157–63.
58. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 278–86.
59. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Anti-TNF-alpha therapy and safety monitoring. Clinical situation: management in the case of surgery and dental care. *Joint Bone Spine* 2005; 72 (Suppl): 49–50.
60. Goupille P, Pham T, Sibilia J, Mariette X. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocking agents. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 202–3.
61. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2807–16.
62. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807–11.
63. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236–41.
64. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, Mann DL. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 103: 1044–7.
65. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133–40.
66. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594–602.
67. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 60–7.
68. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305–11.
69. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862–9.
70. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1255–8.
71. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 56–61.
72. De Rycke L, Kruijthof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1015–23.
73. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, Boucquillard E, Siame JL, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R545–51.
74. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886–95.
75. Asklung J, Forde CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Coster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421–6.
76. Baecklund E, Asklung J, Rosenquist R, Ekblom A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 254–61.
77. Baecklund E, Iliadou A, Asklung J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692–701.
78. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905–13.
79. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
80. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862–73.
81. Dixon WG, Symmons DP. What effects might anti-TNFalpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFalpha in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1132–6.
82. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213–8.
83. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2905–12.
84. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, Gomez-Reino JJ; BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 880–5.
85. Hjardestad E, Ostergaard M, Podenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J, Peen E, Lindegaard HM, Ringsdal VS, Rodgaard A, Skot J, Hansen A, Mogensen HH, Unkerskov J, Hetland ML. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1184–9.
86. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 893–9.
87. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, Drosos AA. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 257–60.
88. Van Vollenhoven R, Harju A, Branne-mark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1195–8.
89. Van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 849–51.
90. Keystone EC. Switching tumor necrosis factor inhibitors: an opinion. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 576–7.
91. Finckh A, Ciurea A, Brühlart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, Revaz S, Dudler J, Gabay C; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417–23.
92. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114–23.
93. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Altan R, for the OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–97.
94. <http://www.rheuma2000.at/html/downloads/Konsensusstatement%20Basistherapie%20CP%20Dez%202006.doc> (10/2008).
95. Bongartz T, Matteson EL, Orenstein R. Tumor necrosis factor antagonists and infections: the small print on the price tag. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 631–5.

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](#)