

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Biologicals in der Rheumatologie -  
Caveats der Therapie mit  
Zytokininhibitoren hinsichtlich  
Infektionen, Herzerkrankungen und  
immunologisch bedingten  
Unverträglichkeiten**

Graninger W

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2004; 11 (2), 25-27*

**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](http://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

# Biologicals in der Rheumatologie – Caveats der Therapie mit Zytokininhibitoren hinsichtlich Infektionen, Herzerkrankungen und immunologisch bedingten Unverträglichkeiten

W. Graninger

*In der Behandlung der chronischen Polyarthritis, des M. Bechterew und der Psoriasisarthritis ist mit der Einführung der Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren eine wesentliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten zustande gekommen. Insbesondere in Verbindung mit der Gabe von Methotrexat kann mit der Verabreichung von Adalimumab, Etanercept und Infliximab eine Verbesserung der Lebensqualität und ein Anhalten der Gelenkszerstörungen erreicht werden. In der Zeit seit der Markteinführung dieser Substanzen wurden seltene Nebenwirkungen bekannt, die ernste Infektionen, Tuberkulose und opportunistische Infekte umfassen. Darüber hinaus wurden in nicht eindeutig geklärter Kausalität demyelinisierende Erkrankungen, Knochenmarksschäden und Verschlechterungen präexistenter Kardiomyopathie beobachtet. Ob eine erhöhte Lymphominzidenz unter TNF-Antagonisten auftritt, ist derzeit noch unklar. Die Pharmakovigilanz ist daher bei diesen teuren Produkten besonders notwendig. Bei Beobachtung der Kontraindikationen und bei einer sorgfältigen ärztlichen Betreuung der mit Biologika immunsupprimierten Patienten mit entzündlichen Rheumaerkrankungen und M. Crohn kann derzeit von einer akzeptablen Arzneimittelsicherheit ausgegangen werden.*

*Recent clinical trials demonstrated the benefits of combination therapy with TNF inhibitors plus methotrexate for patients with rheumatoid arthritis. However, all three approved TNF-blocking agents have been associated with serious adverse events including serious infections with mycobacterium tuberculosis and opportunistic infections. Moreover, demyelinating disease and autoimmune disease have been observed during the use of TNF inhibitor therapy. While a causal relationship is not entirely evident, careful consideration of contraindications like cardiomyopathy, latent infection or neurologic disease is recommended. In order to foster pharmacovigilance efforts, the American Food and Drug Association (FDA) required a postmarketing commitment for each product to assess large patient cohorts for at least 5 years with regard to malignancies and serious infections. The awareness of unwanted effects of cytokine inhibitor therapies for inflammatory conditions will improve the safety of this very successful medication. J Miner Stoffwech 2004; 11 (2): 25–27.*

Mit der Zulassung der therapeutischen Hemmstoffe des Zytokins Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) vor fünf Jahren kam es zu einer echten Neuerung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und des Morbus Crohn. Der Erfolg von Infliximab, Etanercept und Adalimumab bei der chronischen Gelenkentzündung ließ an eine Ausweitung der Indikationen auf die ankylosierende Spondylarthritis und die Psoriasisarthritis denken. Besonders in Kombination mit herkömmlichen immunmodulierenden Behandlungsformen, wie etwa Methotrexat oder Leflunomid, kommt es bei einem großen Teil der vorher therapie-refraktären Patienten zu einem deutlichen Rückgang von Schmerz und Entzündung und einer wesentlich verbesserten Lebensqualität.

Das „Immunhormon“ TNF- $\alpha$  spielt nicht nur in der Pathophysiologie der destruktiven Entzündung eine Rolle als proinflammatorisches und die Zerstörung von Knochen und Knorpel propagierendes Kommunikationsmolekül. Auch bei der physiologischen Abwehr von Infektionen, Neoplasien und sogar bei der Wundheilung ist diese körpereigene Eiweißverbindung sehr wichtig. Verschiedene Zellen des Körpers, insbesondere aber die Lymphozyten und Makrophagen sezernieren TNF- $\alpha$ , viele von ihnen tragen aber auch Rezeptoren für dieses Signalmolekül. Das wichtige Prinzip der antimikrobiellen Abwehr ist über weite Strecken durch Redundanz gesichert und viele Effekte des TNF- $\alpha$  können durch andere Zytokine, wie etwa Interleukin-1, gewährleistet werden. Die Kontrolle von mikrobiellen Invasoren, die innerhalb der Wirtszelle überleben können, erfordert allerdings in manchen Fällen die immunstimulierende Kraft des TNF- $\alpha$  – seine therapeutische Blockade erhöht denn zum Beispiel auch das Risiko der Aktivierung einer latenten Tuberkulose.

Neben den durch Infektionen bedingten Nebenwirkungen der TNF- $\alpha$ -Blocker erstrecken sich die Literaturberichte über ein weiteres Spektrum von unerwünschten Möglichkeiten wie erhöhte Lymphominzidenz, Auslösung von Autoimmunphänomenen, Verschlechterung einer Kardiomyopathie oder akuten Unverträglichkeitsreaktion auf das therapeutische Fremdeiweiß. Eine sorgfältige Abwägung der Indikation, Überwachung durch in dieser Therapiemethode erfahrene Internisten und eine strenge Pharmakovigilanz sind daher trotz der allgemein ausgezeichneten guten Verträglichkeit der Biologicals notwendig.

## Methoden

Zur Beurteilung seltener unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit neuen Medikamenten stehen dem aufmerksamen Kliniker verschiedene Werkzeuge zur Verfügung. Neben dem Studium der großen Zulassungsstudien und der regelmäßigen Auswertung der Kurzfassungen von großen internationalen Kongressen (z. B. der amerikanischen und europäischen Rheumafachgesellschaften) haben die Zulassungsbehörden (in den USA die FDA, in Europa die Arzneimittelbehörde EMA) Pharmakovigilanzdatenbanken eingerichtet, die auch von den Arzneimittelvertrieben gespeist und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden müssen. Im Zeitalter des Internet und der elektronischen Literatursuche ist zudem eine Abfrage der Publikationen zum Thema, zum Beispiel an der amerikanischen Library of Medicine in Bethesda, jedem Arzt und jederzeit gratis möglich. Die folgende Aufzählung von Berichten stammt aus diesen Quellen, kann aber naturgemäß keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

## Ergebnisse

Behandlungsbedürftige bakterielle Infektionen wurden in allen großen klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit und

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger, Leiter der Klinischen Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: winfried.graninger@klinikum-graz.at

Verträglichkeit der TNF-Antagonisten berichtet. Dies ist bei der rheumatoiden Arthritis und beim Morbus Crohn nicht verwunderlich, die Vergleichsgruppen mit konventioneller, niedermolekularer, immunsupprimierender Therapie zeigten ähnlich hohe Raten von ernsten bakteriellen Infektionen [1–3]; auch ohne Therapie haben Polyarthritispatienten eine höhere Infektionsrate als Kontrollen [4, 5].

Erst in der Post-marketing-Phase der Medikamentenentwicklung können sehr seltene Ereignisse erfaßt werden [6]. Für die TNF-Antagonisten gibt es Beobachtungen von Listeriose [7–11], septischer Arthritis [12] und bakterieller Sepsis [13, 14]; diese Einzelbeobachtungen und Fallserien entbehren inhärenterweise jeglicher Kontrollzahlberechnungen.

Opportunistische Infektionen mit *Pneumocystis carinii* oder Pilzen wie *Aspergillus*, *Sporotrichosis*, aber auch mit Cryptokokken wurden in Einzelfällen unter TNF-Blockern berichtet [15–18], dies ist in Kenntnis der Rolle von TNF bei der Abwehr dieser Erreger plausibel. Die absoluten Zahlen solcher Infekte schwanken zwischen 7 und 59, es ist allerdings zu bedenken, daß mehr als 350.000 Patienten mit Infliximab und mehr als 150.000 mit Etanercept zum Auswertzeitpunkt behandelt waren [19]. Wenn man – wie in experimentellen Serien berichtet – TNF-Antagonisten zur Verbesserung schwerer Graft-versus-host-Reaktionen bei Stammzelltransplantationen einsetzt, ist erwartungsgemäß eine hohe Infektionsmortalität gegeben [20, 21].

Tuberkulose erfordert Kontrolle – für die Eingrenzung latenter Infektionsfälle und bei der Entstehung der Granulome. Wiewohl die Blockade des TNF-Mechanismus zunächst in den großen Studien noch keine eklatante Tbc-Inzidenz gezeigt hatte, wurden im August 2002 bereits 295 Fälle von Tbc unter 350.00 mit Infliximab behandelten Patienten verzeichnet. Für Etanercept waren es zu dem Zeitpunkt 26 Fälle unter 150.000 Patienten. Die Raten von 37 bzw. 24 pro 100.00 waren substantiell höher als z. B. die europäische Hintergrundinzidenz. Die Problematik bei der durch Biologika exazerbierten latenten Tuberkulose besteht in dem oft auch extrapulmonalen Verlauf bei diesen nach wie vor auch mit Kortison und Immunsuppressiva behandelten Patientengruppen. Der vielfach verwendete intrakutane Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux (der „Tine-Test“ gilt als obsolet) ist bei der rheumatoiden Arthritis und beim M. Crohn schon ohne TNF-Inhibition schwächer und daher nicht immer verläßlich zu interpretieren [22, 23]. Die in manchen Konsensusbildungen empfohlene Prophylaxe mit Isoniazid [24] entbehrt nicht der Hepatotoxizität [25], dafür aber gelegentlich der Wirkung [26, 27]. Es ist daher große Aufmerksamkeit und Vorsicht geboten, um vor dem Einsatz der TNF-Blocker mit den Mitteln der Anamnese, der klinischen und technischen Untersuchung eine latente, inaktive Tuberkulose ausschließen zu können und um während der Behandlung eine Reaktivierung frühmöglichst zu entdecken.

Virale Infektionen traten im Zusammenhang mit anti-TNF- $\alpha$ -Therapien nicht vermehrt auf, ein ungünstiger Effekt bei Hepatitis B-Carriern wurde beschrieben, während der Verlauf einer antiviralen Therapie der Hepatitis C durch Etanercept nicht verschlechtert wurde [28].

Die Kardiologen entwickelten hohes Interesse an einer benefiziellen Verwendung von TNF-Hemmern bei der chronischen Herzinsuffizienz, bei deren Entwicklung dem

TNF- $\alpha$  eine nachteilige Wirkung auf das Myokard zugeschrieben wurde. Studien wie RECOVER, RENEWAL oder ATTACH ergaben allerdings keine positiven Effekte bei Herzinsuffizienz [29]. Vielmehr wurden in der Post-marketing-Beobachtung der TNF-Blocker bei rheumatoider Arthritis Verschlechterungen und Neuauftreten von Herzinsuffizienz berichtet [30], die zu der Empfehlung führten, insbesondere bei Älteren oder vorgeschädigten Personen vorsichtshalber mit Echokardiographie ein Therapiemonitoring zu betreiben. Epidemiologische Untersuchungen kamen später zu dem nicht überraschenden Schluß, daß Polyarthritispatienten vermehrt an Herzinsuffizienz leiden und daß die Betroffenen allerdings sogar von TNF-Blockern auch aus kardiologischer Sicht profitieren sollen [31]. Vorsicht erscheint dennoch geboten.

Die immunologisch mediierten Nebenwirkungen übersteigen die (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung des Maus-human-chimären Antikörpers Infliximab gelegentlich auftretenden) Infusionsreaktionen [32]. Neben Knochenmarkskrisen [33–35] wurde über die Entstehung bzw. Verstärkung von Autoantikörpern gegen Zellkerne und anti-dsDNA [36] und Lupus-ähnlichen Krankheitsbildern [37] im Zusammenhang mit Biologicals publiziert. Die Entwicklung von Antikörpern gegen die therapeutische Substanz scheint bisher keinen Wirkungsverlust mit sich zu bringen [38]. Vaskulitisbilder an der Haut sind in seltenen Fällen der TNF-Blockertherapie zugeschrieben worden [39–41]. Insbesondere bei Etanercept entstanden Warnhinweise nach der Entdeckung von demyelinisierenden Erkrankungen bei 19 Patienten. Wenn auch ein Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen ist und Vergleiche keine höhere Inzidenz als die Hintergrundhäufigkeit zeigen, wird von der Verwendung bei Patienten mit Multipler Sklerose abgeraten.

Non-Hodgkin-Lymphome sind bei chronischer Polyarthritid häufiger. Dies kann durch die ständige Immunaktivierung bei dieser Autoimmunerkrankung erklärt werden und steht nicht unbedingt in Zusammenhang mit der konventionellen immunsuppressiven Behandlung. Eine Pharmakovigilanzstudie ergab 26 Fälle von Lymphomen unter Biologicals [42], die vorliegenden Daten von Infliximab, Etanercept und Adalimumab lassen keine Schlüsse über die Kausalität zu, dennoch wurde den Pharmaunternehmen aufgrund der biologischen Plausibilität von der FDA eine engmaschige Pharmakovigilanzführung auferlegt.

## Diskussion

Viele Patienten und Patientinnen sind sehr froh über die Existenz der neuen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, da sie bei Versagen der oralen, konventionellen Basistherapeutika eine wiedergewonnene Lebensqualität erfahren. Neben der hohen Belastung, die diese Medikamente für die Kostenträger darstellen, muß aber auf die entstehenden gesundheitlichen Risiken hingewiesen werden.

Eine vermehrte allgemeine Infektionsrate unter Zytokinantagonisten muß bedacht werden, auch wenn sie nicht unzweifelhaft bewiesen ist. Die Reaktivierung latenter granulomatöser Infektionen etwa durch Mykobakterien ist das Gespenst für die behandelnden Ärzte und der Grund, diese Therapien nur durch kundige Fachärzte für Innere Medizin überwachen zu lassen. Aufmerksamkeit gegenüber der Möglichkeit von Non-Hodgkin-Lymphomen ist gerechtfertigt, sollte aber nicht zur Neurotisierung füh-



ren. Präexistente demyelinisierende Erkrankungen oder Kardiomyopathien stellen Kontraindikationen dar. Auch die sehr zu empfehlende Lektüre der Beipackzettel wird den Arzt aber nicht hindern, ein endlich vorhandenes, erfolgreiches, therapeutisches Prinzip zu schätzen. Die Fortentwicklung der immunologischen Erkenntnisse über die Pathogenese der entzündlichen Erkrankungen gibt den chronisch Kranken große Hoffnung.

#### Literatur:

- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. 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.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
- Scheinfield N. Adalimumab (HUMIRA): a review. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 375–7.
- Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 185–202.
- 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.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 617–21.
- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 319–24.
- Aparicio AG, Munoz-Fernandez S, Bonilla G, Miralles A, Cerdeno V, Martin-Mola E. Report of an additional case of anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1764–5.
- Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. *Listeria meningitis* associated with infliximab. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 58–61.
- Joosten AA, van Olffen GH, Hageman G. Meningitis due to *Listeria monocytogenes* as a complication of infliximab therapy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1470–2.
- Keulen ET, Mebis J, Erdkamp FL, Peters FP. Meningitis due to *Listeria monocytogenes* as a complication of infliximab therapy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2145.
- Elwood RL, Pelszynski MM, Corman LI. Multifocal septic arthritis and osteomyelitis caused by group A *Streptococcus* in a patient receiving immunomodulating therapy with etanercept. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 286–8.
- 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-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1853–7.
- Andus T, Stange EF, Hoffler D, Keller-Stanislawski B. Suspected cases of severe side effects after infliximab (Remicade) in Germany. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 429–36.
- De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 477–82.
- Gottlieb GS, Lesser CF, Holmes KK, Wald A. Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 838–40.
- Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest* 2003; 124: 2395–7.
- Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1279–82.
- Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307–24.
- Gonzalez-Vicent M, Diaz MA, Sevilla J, Madero L. Cerebral toxoplasmosis following etanercept treatment for idiopathic pneumonia syndrome after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC). *Ann Hematol* 2003; 82: 649–53.
- Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, McMillan S, Morris L, Vogelsang GB. Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series. *Am J Hematol* 2003; 74: 119–24.
- Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309–13.
- Ponce de Leon D, Acevedo EM. Inadequate response to tuberculin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S108.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148–55.
- Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1241–2.
- Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 901–2.
- Parra RJ, Ortego CN, Raya AE. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. *J Rheumatol* 2003; 30: 1657–8.
- 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.
- von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart – pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 18–28.
- 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.
- 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.
- Stone WJ. Comprehensive nursing approach to infliximab infusion therapy. *J Infus Nurs* 2003; 26: 380–7.
- Kuruwilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al Saab S et al. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol* 2003; 71: 396–8.
- Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2003; 139: W61–W63.
- Marchesoni A, Arreghini M, Panni B, Batafarano N, Uziel L. Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 193–4.
- Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles MA. Induction of auto-antibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2003; 30: 2557–62.
- Stratigos AJ, Antoniou C, Stamathioudaki S, Avgerinou G, Tsega A, Katsambas AD. Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 150–3.
- Wagner CL, Schantz A, Barnathan E, Olson A, Mascelli MA, Ford J et al. Consequences of immunogenicity to the therapeutic monoclonal antibodies ReoPro and Remicade. *Dev Biol (Basel)* 2003; 112: 37–53.
- Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003; 30: 2287–91.
- Livermore PA, Murray KJ. Anti-tumour necrosis factor therapy associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1450–2.
- McIlwain L, Carter JD, Bin-Sagheer S, Vasey FB, Nord J. Hypersensitivity vasculitis with leukocytoclastic vasculitis secondary to infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 411–3.
- Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3151–8.

# 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](#)