

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Kongressbericht:

Rheuma-Wintersymposium 2011 -

Update Rheumatologie. Seefeld

20.-23. Jänner 2011

Herold M

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (1), 42-45

Homepage:

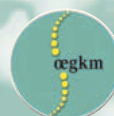
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Rheuma-Wintersymposium 2011 – Update Rheumatologie Seefeld, 20.–23. Jänner 2011

M. Herold

Im Jänner 2011 wurde zum 8. Mal das Rheuma-Wintersymposium in Seefeld abgehalten. In insgesamt 6 wissenschaftlichen Sitzungen unter den Arbeitstiteln „Akute-Phase-Reaktanten“; „Pleiotrope Effekte der IL-6-Hemmung“; „Biologika im Einsatz außerhalb der Zulassung“; „Anwendung Biologika“; „Biologikaregister“ und „Die Vielzahl der Biologika“ wurde versucht, über aktuelle Entwicklungen in der Rheumatologie zu informieren und die Basis für ergänzende Diskussionen zu schaffen.

In der einführenden Sitzung gab **Manfred Herold** einen Überblick über C-reaktives Protein, die Struktur, mögliche pathophysiologische Funktionen und seine Verwendung in der klinischen Chemie als „Akute-Phase-Reaktant“. CRP wurde erstmals 1930 von William S. Tillis und Thomas Francis Jr. [1] beschrieben als ein Protein, das mit einer dritten, aus Pneumokokken isolierten immunogenen Fraktion präzipitiert. Zwei immunogene Fraktionen, eine aus der Zellmembran und eine zweite aus dem Zellkern, waren bereits bekannt. Zur Unterscheidung dieser beiden Fraktionen wurde die dritte isolierte Fraktion mit C bezeichnet. Erst später wurde erkannt, dass diese als C-reaktives Protein bezeichnete und mit der C-Fraktion aus Pneumokokken reagierende Substanz keinen ursächlichen Zusammenhang mit Pneumokokken hat, sondern ein in der Leber synthetisiertes Peptid darstellt, das bei Gewebeschädigung vermehrt freigesetzt wird. CRP ist ein pentamerer Protein (pCRP), bestehend aus 5 gleichen Peptidketten (mCRP) mit je 187 Aminosäuren. Die Primärstruktur wurde 1979 erstmals beschrieben [2]. CRP scheint ein phylogenetisch altes Peptid zu sein, das in nahezu gleicher Zusammensetzung nicht nur in Säugetieren, sondern auch in nieder entwickelten Tieren wie Amphibien und Krabben vorkommt. Es wird vermutet, dass CRP einen Teil der angeborenen unspezifischen Immunabwehr darstellt. Dafür spricht nicht nur die strukturelle Ähnlichkeit mit Peptidsequenzen in Immunglobulinen, sondern auch die Fähigkeit, Komplement zu aktivieren. Die Synthese von CRP in Hepatozyten wird ähnlich anderen Akute-Phase-Reaktanten hauptsächlich durch IL-6 angeregt. Nach Gewebeschädigung steigt im Serum die CRP-Konzentration innerhalb weniger Stunden an und erreicht nach etwa 24 Stunden ein Maximum, das in Abhängigkeit von der Gewebeschädigung bis um mehr als das 1000-Fache des Ausgangswerts erreichen kann. Nach Abheilen sinkt die Konzentration wieder rasch, die biologische Halbwertszeit beträgt wenige Stunden. Bei therapeutischer Blockade des IL-6-Rezeptors geht die Signalwirkung verloren und der erwartete CRP-Anstieg im Rahmen von Entzündungen, bakteriellen Infekten oder anderen Ursachen einer Gewebeschädigung bleibt aus.

Das Problem, dass gewohnte Serummarker der Akuten-Phase-Reaktion unter therapeutischer IL-6-Hemmung nicht mehr reagieren, wurde von **Ernst Wagner**, Baden, genauer erläutert. Unter den in der Rheumatologie derzeit zugelassenen Biologika

ist Tocilizumab (RoActemra®) die einzige Substanz, die über gezielte IL-6-Hemmung wirkt. Tocilizumab ist ein gentechnisch hergestellter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R) und bindet sowohl an den löslichen (sIL-6R) als auch den membrangebundenen (mIL-6R) IL-6R. Die Substanz wurde 2009 von der Europäischen Kommission für die Behandlung von Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis (RA; in Österreich immer noch als chronische Polyarthritiden, cP, bezeichnet) zugelassen. Durch Tocilizumab wird die Bindung von IL-6 an seinen natürlichen Rezeptor verhindert und damit in der Leber die Bildung von Akute-Phase-Reaktanten wie CRP, Serum-Amyloid A, Fibrinogen, Haptoglobin und anderen Proteinen verhindert. In der Folge wird auch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) in Richtung niedrig normale Werte gesenkt. Dieser direkte Einfluss der Therapie mit Tocilizumab auf die Akute-Phase-Reaktanten, insbesondere auf CRP und BSG, hat Konsequenzen auf die Beurteilung von Krankheitsbildern, deren Diagnostik und Beurteilung der Krankheitsaktivität von diesen Parametern bestimmt wird. Das ist in erster Linie die Beurteilung der Krankheitsaktivität der RA selbst mit zusammengesetzten Aktivitätsindizes, die Akute-Phase-Reaktanten enthalten wie der DAS-28 („Disease Activity Score“ gemessen an 28 Gelenken; enthält BSG) oder der SDAI („Simple Disease Activity Index“; enthält CRP). Retrospektive Analysen von Studiendaten zeigten unter Tocilizumab daher höhere Remissionsraten gemessen am DAS-28 gegenüber der Beurteilung mit CDAI („Clinical Disease Activity Index“), der keine Akute-Phase-Reaktanten beinhaltet. Die Serumspiegel von IL-6 und sIL-6R hingegen steigen unter Tocilizumab an [3].

Inwieweit Tocilizumab noch andere Laborwerte neben den Akute-Phase-Reaktanten beeinflusst, wurde von **Gert Hofer**, Roche Austria, ausführlich besprochen. IL-6 stimuliert in der Leber nicht nur die Synthese von Akute-Phase-Reaktanten sondern auch von Hepsidin, welches ein Schlüsselregulator des Eisenstoffwechsels ist [4]. Hepsidin supprimiert die Expression des Eisentransporters Ferroportin-1 und inhibiert auf diese Weise die Absorption und die Freisetzung von Eisen, was in der Konsequenz bedeutet, dass die Überproduktion von IL-6 eine Anämie verursachen kann [5]. Während verschiedener kontrollierter Studien an Patienten mit RA war unter Tocilizumab die Verbesserung der Hämoglobin-Werte signifikant stärker ausgeprägt als unter Placebo ($p < 0,0001$). Auch in anderen Studien an RA-Patienten unter TNF-Hemmern konnte eine signifikante Verbesserung der Hämoglobin-Werte beobachtet werden, unter Tocilizumab ist der Hb-Anstieg aber stärker ausgeprägt. Damit vermutlich zusammenhängend ist auch die signifikante Verbesserung der Müdigkeit gemessen mithilfe des FACIT- („Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“) „Fatigue Score“. Andere Veränderungen von Laborwerten unter

Tocilizumab wie Anstieg der Lipide, Anstieg der Leberwerte und Abfall der neutrophilen Granulozyten dürften in kausalem Zusammenhang mit der IL-6-Hemmung stehen. Lipidwerte steigen mit zunehmender Kontrolle der Entzündung und sind mit lipidsenkender Standardtherapie gut zu beherrschen. Reversible und nur kurz anhaltende Neutropenien, wie sie in einigen Patienten unter Tocilizumab beobachtet wurden, waren nicht mit zunehmenden Infektionen assoziiert. Anstieg der Leberwerte ALT (GPT) und AST (GOT) waren üblicherweise vorübergehend und nicht in Verbindung mit klinischen Erscheinungen einer Hepatitis. Mit diesen Laboränderungen konnten keine klinisch bemerkenswerten Erscheinungen beobachtet werden.

Bernhard Rintelen, Stockerau, berichtete über IL-6-Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel und den möglichen Einfluss einer therapeutischen IL-6-Hemmung. IL-6 und sein Rezeptor sowie auch die Subunit gp130 werden vor allem am Osteoblasten und seinen Vorläuferzellen exprimiert. IL-6 stimuliert im Osteoblasten die RANKL- („Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand“) und OPG- (Osteoprotegerin-) mRNA-Produktion. IL-6 hat einen umso größeren Effekt auf die Osteoklastendifferenzierung, wenn Osteoblasten vorhanden sind. Die Wirkung von IL-6 auf Osteoblasten und im Weiteren durch das RANKL-, RANK/OPG-System auf Osteoklasten scheint im Besonderen auch durch ein Zusammenspiel mit COX-2 und Prostaglandinen zu basieren. Eine In-vitro-Untersuchung zeigt, dass die RANKL-bedingte Osteoklastogenese aus der Makrophagenstammzelle geringer ausfällt, wenn IL-6 hinzugegeben wird. Insgesamt erfolgt jedoch durch IL-6 ein vermehrter Knochenabbau. So zeigen sich auch durch vermindertes Östrogen in der frühen Postmenopause erhöhte IL-6-Blutspiegel. Diese sind sogar ein guter Prädiktor für den Knochenabbau in dieser Zeit. Östrogene, Raloxifen und Androgene haben zwar eigene Rezeptoren an den Knochenzellen, ein Teil ihrer Wirkung wird aber auch über IL-6 gesteuert. Auch in der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose dürfte IL-6 eine Rolle spielen.

In der nachfolgenden Diskussion wurde nochmals eingehend über Möglichkeiten diskutiert, inwieweit der Krankheitsverlauf der RA, die Therapiekontrolle und eventuell auftretende Infekte ohne die gewohnten Laborwerte CRP und BSG bewertet werden können.

In der 3. wissenschaftlichen Sitzung wurden Erfahrungen mit Biologika außerhalb der zugelassenen Indikationen besprochen. **Elke Böttcher**, Wien-Oberlaa, zitierte vor ihren Ausführungen über „off-label use“ von TNF-Blockern die rechtlichen Voraussetzungen nach dem Österreichischen Arzneimittelgesetz (AMG). Demnach sind 3 Voraussetzungen zu beachten: Nämlich die Bescheinigung des Arztes (zumindest) mit *ius practi-candi*, der therapeutische Erfolg kann mit einer zugelassenen Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erreicht werden und das Arzneimittel muss verfügbar sein [6]. Dazu ergänzend wird noch darauf hingewiesen, dass eine Anwendung außerhalb der Zulassung gerechtfertigt erscheint zur Abwehr einer schweren oder lebensbedrohlichen gesundheitlichen Schädigung, wenn die übliche Standardtherapie bereits erfolgte, es sich nach Einschätzung des Arztes um eine „*Ultima-ratio*“-Lösung handelt und der Heilversuch mit Zustimmung des Patienten nach entsprechender erweiterter

Aufklärung erfolgt. Es sollte dem behandelnden Arzt allerdings die fehlende Haftung des Herstellers bewusst sein! In Bezug auf die Anti-TNF-Therapie außerhalb der Zulassung wird über Ergebnisse bei Sarkoidose, SLE, ANCA-assoziiierter Vaskulitis, Morbus Behçet, Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis, Sklerodermie und PMR/Riesenzellarteriitis berichtet. Bei Sarkoidose kann die Empfehlung für Infliximab [7] in therapierefraktären Fällen gegeben werden, Etanercept scheint keine Option zu sein, für Adalimumab liegen bisher nur Fallberichte vor. Entsprechend einer internationalen Expertengruppe [8] ist die Anti-TNF-Therapie bei Morbus Behçet indiziert als Präparat der ersten Wahl bei schwerer Augenbeteiligung („posterior segment intraocular inflammation, unilateral involvement with visual acuity < 0,2; in bilateral involvement. Infliximab can be used as first-line treatment ...“) oder als weiterer Therapieversuch bei parenchymaler ZNS-Beteiligung, intestinalen Entzündungen, Beteiligung großer Gefäße, mukokutanen Manifestationen und Arthritis. Aus den vorliegenden Erfahrungen ist die Anti-TNF-Behandlung bei anderen Erkrankungen nicht zu empfehlen.

Gabriele Eberl, Baden, präsentierte die vielfältigen Erfahrungen mit Tocilizumab, die vorwiegend aus Beobachtungen und Studien in Japan stammen, wo die wesentlichen Erkenntnisse über IL-6 um 1980 beschrieben wurden [9] und die klinische Entwicklung des IL-6-Rezeptorblockers Tocilizumab zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis erfolgte. Neben der RA ist Tocilizumab auch bei Morbus Still, juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, systemische Sklerose, Polymyalgia rheumatica, Spondylitis ankylosans, Polychondritis und Morbus Castleman wirksam.

Erfahrungen mit B-Zell-Ablation außerhalb der Lymphomtherapie und der Behandlung der RA wurden von **Hans Peter Brezinsek**, Graz, präsentiert. Bei der Jahrestagung der Europäischen Liga für Arthritis und Rheumatismus (EULAR) 2010 in Rom wurden unter dem Suchbegriff „Rituximab NOT rheumatoid arthritis“ 52 Treffer erzielt mit 21 relevanten Abstracts, von denen 9 aus den Meldungen in Biologikaregister resultieren. Beschrieben wurde der Einsatz von Rituximab bei SLE (4), Nephritis (3), ANCA-assoziiierter Vaskulitis (3), gemischter Kryoglobulinämie (4), Myositis (3), Sjögren-Syndrom (2) und Psoriasisarthritis (1). Zusammenfassend wird bewertet, dass Rituximab ein effektives Medikament ist, auch bei Erkrankungen, für die es noch keine Zulassung gibt, wie ANCA-assoziiierter Vaskulitis, Myositis und Vaskulitis bei gemischter Kryoglobulinämie. Trotz negativer Studienlage scheint auch bei SLE nach Therapieversagen Rituximab eine Option zu sein. Bei Arthritis psoriatica sind die Ergebnisse eher wenig zufriedenstellend.

In einer weiteren Sitzung wurde die praktische Anwendung von Biologika besprochen. Ob bei parenteraler Applikation intravenös oder subkutan bevorzugt wird und inwieweit eine der beiden Applikationsformen von den Patienten eher bevorzugt wird, diskutierte **Burkhard Leeb**, Stockerau, anhand eigener Überlegungen, eigener Erfahrungen und publizierter Arbeiten [10, 11]. Die Entscheidung zwischen intravenös oder subkutan ist derzeit nur in der Klasse der TNF-Blocker relevant, Biologika mit anderen Angriffspunkten sind derzeit nur intravenös (Abatacept, Rituximab, Tocilizumab) oder subkutan (Anakinra) zu verabreichen. Die Wahl der Applikationsform ist nur eine Frage bei der Ersteinstellung und wird üblicherweise in dieser

Form beibehalten. Nur wenige Patienten lehnen intravenös oder subkutan kategorisch ab. Mitunter stellt die intravenöse Gabe ein praktisch-logistisches Problem dar.

Die Überlegung, ob Biologika in einem festen Zeitintervall regelmäßig verabreicht werden sollen oder in einem dem Bedarf und Krankheitsverlauf angepassten Dosierungsintervall wurde von **Ulrike Stuby**, Linz, am Beispiel Rituximab (RTX) besprochen. Für RA-Patienten mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität stellt RTX in Kombination mit MTX eine effektive Therapiemöglichkeit bei Versagen konventioneller Basistherapeutika dar. Gemäß der Zulassung ist der Einsatz von RTX jedoch erst bei Versagen von mindestens einem TNF-Blocker [12] oder bei Kontraindikation für diese Therapie möglich. Dass RTX auch in frühen Krankheitsverläufen vor TNF-Blockergabe auch bei MTX-naiven Patienten effektiv ist, konnte in Studien gezeigt werden [13]. Das Langzeitsicherheitsprofil ist gut. Auch wiederholte Gaben von RTX werden gut toleriert, was sowohl Studien- als auch Registerdaten zeigen. Eine Häufung schwerer Infektionen konnte bisher nicht gesehen werden. Patienten mit postspezifischer (Tuberkulose-) Anamnese können RTX ohne begleitende INH-Therapie erhalten.

Die zugelassene Dosis für RTX beträgt 2×1000 mg i.v. Gaben in 14-tägigem Abstand. Eine Sicherheitstherapie mit 100 mg Methylprednisolon vor jeder Infusion verhindert in hohem Maße Infusionsreaktionen und verkürzt die symptomatische aktive Krankheitsphase bis zum Wirkungseintritt von RTX nach im Mittel 28 Tagen.

In einigen Studien konnte die Effektivität, sowohl was das Ausmaß der B-Zell-Depletion als auch das klinische Ansprechen mit einer geringeren RTX-Dosis (2×500 mg) betrifft, gezeigt werden [14]. Eine signifikante Reduktion der Röntgenprogression konnte jedoch nur unter der 2×1000 mg RTX-Dosis gesehen werden. Verbesserungen des ACR70-Ansprechens sowie der „good EULAR response“ waren ebenfalls nur in der 2×1000 -mg RTX-Gruppe nachzuweisen.

Die Datenlage zur Beantwortung der Frage, ob eine Therapiewiederholung nach initialem Ansprechen nach einem fixen Schema alle 6 Monate oder nach Bedarf bei klinisch erkennbarem Rezidiv durchgeführt werden sollte, ist derzeit noch dünn und größtenteils noch nicht publiziert. Die Daten der „Sunrise“-Studie [15] sprechen für ein fixes Therapieschema alle 6 Monate.

Überlegungen bezüglich Problemen in der Verordnung von Biologika in der Praxis wurden von **Rudolf Puchner**, Wels, vorbereitet. Die Verordnung von Biologika benötigt relativ viel Zeit in der Aufklärung des Patienten und der Schulung für den Umgang mit dem verordneten Biologikum. Daneben ist zur Rechtfertigung der Kosten eine ausführliche Dokumentation bezüglich Krankheitsaktivität und Therapieverlauf erforderlich. Keine andere ambulante Behandlung ist so zeitintensiv. Der Zeitaufwand wird aber von den öffentlichen Kassen nicht refundiert. Wie bei anderen Therapeutika bestehen auch bei Biologika viele offene Fragen bezüglich Handhabung in ungewöhnlichen Situationen, wie z. B. bei geplanter Schwangerschaft oder bei Malignom in der Vorgeschichte. In der Praxis müssen die meisten Entscheidungen alleine getroffen werden, da die Möglichkeit für einen spontanen kollegialen Austausch fehlt. Die

Behandlung mit Basistherapeutika wird in Österreich zurzeit nicht honoriert! Die Rheumatologen in der Praxis sind für die allgemeinen Krankenkassen die mit Abstand teuersten Ärzte. In Oberösterreich erfolgt jährlich ein „amikales Gespräch“ mit einem Chefarzt der GKK – Probleme beim Verordnen (Rezeptieren) bestehen keine. Die Hausärzte könnten einen wesentlichen Beitrag in der Vorabklärung und Befunderhebung vor der Zuweisung zum Rheumatologen liefern. Eine entsprechende Arbeitsliste für den Hausarzt, welche Befunde bei einem Patienten vor der Zuweisung zum Rheumatologen erhoben werden sollten, wurde präsentiert.

In der 5. Sitzung wurde der aktuelle Stand des österreichischen Biologikaregisters BioReg (<http://www.bioreg.at>) besprochen. **Burkhard Leeb**, Stockerau, brachte einen kurzen Überblick über die Entwicklung des Registers, die im Rahmen eines Seefeld-Symposium 2005 gestartet wurde [16]. BioReg wurde als gemeinnütziger Verein im Juni 2009 zur Beschaffung von Daten über die Anwendung von Biologika in Österreich gegründet. BioReg ist nicht auf Gewinn gerichtet und verfolgt ausschließlich gemeinnützige Zwecke: nämlich die Unterstützung der medizinischen Grundlagenforschung. Ziele der BioReg-Aktivitäten sind die Untersuchung der Nebenwirkungen und Langzeitfolgen von Biologika, die Beschreibung der Langzeitwirksamkeit, Therapiedauer sowie des Krankheitsverlaufs und die Ermittlung der direkten und indirekten Kosten.

Der aktuelle Stand des Biologikaregisters BioReg wurde von **Gabriele Eberl**, Baden, dargelegt. Am 11. Jänner 2011 waren 22 Mitglieder registriert, insgesamt 173 ausgefüllte Patientenbögen eingetroffen und die Daten computermäßig erfasst. In vielen Krankenhäusern besteht noch Unsicherheit, ob Daten an das Register weitergegeben werden dürfen. Es wird berichtet, dass der Vorstand von BioReg bereits ein Schreiben vorbereitet hat, das in den Krankenanstalten der kollegialen Führung vorgelegt werden sollte, zum Einholen der Erlaubnis, Daten an BioReg weiterzugeben.

Wie in den vergangenen Jahren hat sich das Wintersymposium wieder durch eine außergewöhnlich aktive Teilnahme aller Tagungsteilnehmer mit lebhaften Diskussionen ausgezeichnet. Als Organisator des Wintersymposiums danke ich allen Teilnehmern (neben den oben erwähnten Referenten in alphabetischer Reihenfolge): J. Bröll (Wien), M. Gaugg (Wien), W. Halder (Hochzirl), E. Mur (Innsbruck), M. Steinhart (Roche Austria Wien), J. Wolf (Wien) für die sachkundige Diskussion und aktive Mitarbeit.

Literatur:

1. Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Exp Med* 1930; 52: 561–71.
2. Oliviera EB, Gotschlich C, Liu TY, et al. Primary structure of human C-reactive protein. *J Biol Chem* 1979; 254: 489–502.
3. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008; 112: 3959–64.
4. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271–6.
5. Voulgari P, Kolios G, Papadopoulos GK, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 92: 153–60.
6. Bachinger G, Plank M-L. „Off-Label-Use“. *RdM-ÖG* 2008; 5: 21–7.
7. Cottin V. Update on bioagent therapy in sarcoidosis. *Med Rep* 2010; 24: 2–13.
8. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsyoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management

- of Behcet's disease – review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007; 46: 736–41.
9. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 1–21.
10. Schildmann J, Grunke M, Kalden JR, et al. Information and participation in decision-making about treatment: a qualitative study of the perceptions and preferences of patients with rheumatoid arthritis. *J Med Ethics* 2008; 34: 775–9.
11. Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology* 2010; 49: 289–94.
12. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–806.
13. Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2004; 350: 2572–81.
14. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390–400.
15. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010; 37: 917–27.
16. Leeb BF, Böttcher E, Brezinschek HP, et al. The use of tumour necrosis factor alpha-blockers in daily routine. An Austrian consensus project. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 167–74.

Korrespondenzadresse:

*Ao. Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Rheumaambulanz & Rheumalabor
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35*

E-mail: manfred.herold@i-med.ac.at; manfred.herold@uki.at

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](#)