

UPDATE

Update Rheumatologie – Teil II

Stand und Perspektiven der Pharmakotherapie chronischer Arthritiden

Gert Hein¹, Thorsten Eidner¹, Peter Oelzner¹, Bernhard Manger²

Zweifellos stellt die Pharmakotherapie die wesentliche Säule der notwendigerweise komplexen therapeutischen Möglichkeiten chronisch entzündlicher rheumatischer Erkrankungen dar. Weitere wesentliche therapeutische Ansätze wie Rheumachirurgie/Orthopädie, Physiotherapie einschließlich Balneotherapie sowie Naturheilverfahren, Psychotherapie u. a. sollen an dieser Stelle lediglich erwähnt, nicht aber detaillierter aufgeführt werden.

Die im folgenden beschriebenen medikamentösen Therapiegrundsätze und die sich abzeichnenden neuen Möglichkeiten beziehen sich namentlich auf die rheumatoide Arthritis, sind im Prinzip aber auch für andere chronische Arthritisformen (zum Beispiel Arthritis psoriatica, Spondylitis ankylosans bzw. andere seronegative Spondarthritis mit bedeutsamem peripheren Gelenkbefall, chronische und potentiell erosive reaktive Arthritiden) gültig.

Nach wie vor gilt für chronische Arthritiden, daß eine kausale Therapie nicht möglich ist. Der Trend geht aber immer stärker weg vom rein symptomatischen Therapieansatz hin zu einer pathogenetisch orientierten Behandlung,

zunehmend auch vom unspezifisch immunsuppressiven/antiproliferativen Therapieprinzip hin zur möglichst spezifischeren Hemmung pathogenetischer Teilschritte. Unbeschadet neuer sich abzeichnender Möglichkeiten sind derzeit die in Tabelle 1 aufgeführten Therapiestrategien mit differenter Zielsetzung, häufig mit der Notwendigkeit des kombinierten Einsatzes, weiterhin gültig.

Die Therapie soll grundsätzlich frühzeitig und aggressiv beginnen, wenn eine ungünstige Prognose zu erwarten ist. Ungünstige Prognosemarker sind in Tabelle 2 aufgelistet.

**1. NICHTSTEROIDALE
ANTIRHEUMATIKA (NSAID)**

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Vane [17] ist bekannt, daß die sauren antiphlogistischen Analgetika ihre Wirkung im entzündeten Gewebe überwiegend durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese realisieren. Später konnte die Arbeitsgruppe um Brune zeigen, daß sich diese besonders auch im Rahmen rheumatischer Entzündungen eingesetzten sauren Antiphlogistika nicht nur in entzündeten Geweben,

Soziodemographische Marker:

- Weibliches Geschlecht
- Niedriger formaler Bildungsgrad
- Schwere körperliche Arbeit

Klinische Marker:

- Akuter Beginn
- Späte Diagnosestellung/Therapieeinleitung
- Höhere Anzahl befallener Gelenke
- Extraartikuläre Manifestationen
- Höherer Grad der Funktionseinschränkung

Labormarker:

- Positiver Rheumafaktor
- Persistierende BKS- und CrP-Erhöhung
- HLA-DR4 bzw. -DR1-Positivität (HLA-DRB1 *0401 oder *0101 Allele)
- Frühe radiologische Zeichen
- Frühe knöcherne Erosionen

Tabelle 2. Ungünstige Prognosemarker der rheumatoiden Arthritis [16].

Präparatgruppen	Wirkprinzipien	Indikationen/Zeitdauer
Basistherapeutika („disease modifying antirheumatic drugs“)	Antiproliferativ, antiresorptiv, z. T. immunmodulierend, z. T. auch antiphlogistisch	Remissionsinduktion, Langzeittherapie, über evtl. Remission hinaus
Glucocorticoide	Immunsuppressiv, antiphlogistisch, (lokal auch destruktionshemmend)	Akute Schübe, möglichst befristet Wochen bis Monate, z. T. Low-dose-Langzeittherapie
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)	Antiphlogistisch/analgetisch, (z. T. mit diskreter Hemmung der Knorpeldegradation?)	Symptomatisch, bedarfsweise dosieren, z. T. Langzeittherapie erforderlich

Tabelle 1. Grundsätzliche konventionelle pharmakotherapeutische Ansätze bei chronischen Arthritiden.

¹ Funktionsbereich Rheumatologie/Osteologie, Klinik für Innere Medizin IV, Friedrich-Schiller-Universität Jena,

² Medizinische Klinik III und Institut für Klinische Immunologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

sondern auch in der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, der Nierenrinde, im Blut und im Knochenmark anreichern und dort durch Blockierung der Prostaglandinsynthese unerwünschte Nebenwirkungen auslösen können [4]. Seit dieser Zeit gilt die These, daß NSAID eine symptomatische antiphlogistisch-analgetische Wirkung zeigen und gewissermaßen durch das Wirkprinzip das Spektrum der Nebenwirkungen vorgegeben ist.

Durch Einsatz von Misoprostol (besonders zur Ulkusprophylaxe) bzw. Protonenpumpenhemmern (namentlich zur Ulkustherapie) lassen sich die gastrointestinalen Risiken und Nebenwirkungen verringern [1, 9, 18]. Allerdings werden hierdurch teilweise schwere Nebenwirkungen an der Niere, die Hemmung der Thrombozytenaggregation oder das NSAID-induzierte Asthma nicht beeinflusst.

Um so bedeutsamer könnten sich Forschungs- und Studiendaten der letzten Jahre erweisen. Die Arbeitsgruppen von Needleman und Herschman gehörten zu den ersten, die erkannten, daß Prostaglandine von zwei differenten Cyclooxygenasen gebildet werden können, die von differenten Genen kodiert werden [6, 10]. Während die Cox-1 offenbar in den meisten Organsystemen konstitutiv vorhanden ist, ist die Cox-2 induzierbar und wird vorrangig im entzündeten oder geschädigten Gewebe exprimiert. Da beide Enzyme diskrete Sequenz- und Strukturunterschiede aufweisen, liegt es nahe, selektive Cox-2-Hemmer als NSAID zu entwickeln und einzusetzen. Diese Entwicklung läßt eine völlig neue Sichtweise und Einordnung von NSAID zu [15]:

1. spezifische Cox-1-Inhibitoren,
2. unspezifische Cox-Inhibitoren,
3. präferentielle Cox-2-Inhibitoren,
4. spezifische Cox-2-Inhibitoren.

Acetylsalicylsäure hemmt spezifisch Cox-1. Die gegenwärtig in Deutschland verfügbaren NSAID sind offenbar unspezifisch, allenfalls handelt es sich um präferentielle Cox-2-Inhibitoren. Ihre Zuordnung zu den Gruppen 2 und 3 ist umstritten [3]. Spezifische Cox-2-Hemmer sind entwickelt und erprobt worden (zum Beispiel Celecoxib, Rofecoxib). Ihre Zulassung auf dem deutschen Arzneimittelmarkt wird in Kürze erwartet. Ihre analgetisch-antiphlogistischen Wirkungen sind ebenso wie die

signifikant reduzierten Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und die Blutgerinnung belegt [7, 11, 14].

Interessant, wenngleich in klinischen Studien am Menschen noch nicht belegt, sind auch Effekte im Sinne der Reduktion mononukleärer Infiltrationen bzw. synovialer Proliferationen durch Cox-2-Inhibitoren in der Zellkultur bzw. im Tierexperiment [13].

Positive Effekte bestimmter „konventioneller NSAID“ (zum Beispiel Aceclofenac und Diclofenac), namentlich auf die pathologisch gesteigerte TNF-alpha- und IL-1-Produktion bei aktivierter Osteoarthrose, lassen auch die Möglichkeit eines Destruktionsschutzes von Knorpel bei der aktivierten Arthrose (eventuell auch der rheumatoiden Arthritis) durch NSAID vermuten, was die Einordnung dieser Substanzen lediglich als „Symptomatika“ neu überdenken läßt [8, 12]. Der Sachverhalt ist noch unstritten [5].

Der künftig erwartete Einsatz der Cox-2-Hemmer bei rheumatischen Erkrankungen bedarf durchaus einer kritischen Verfolgung der Daten. Wir wissen heute bei weitem noch nicht alles über die Folgen einer langfristigen Cox-2-Hemmung. Zumindest ist aber inzwischen bekannt, daß Cox-2 auch konstitutiv in der Niere, in den Sexualorganen, im Zentralnervensystem und im Knochen exprimiert wird. Ihre langzeitige Suppression könnte an diesen Organen funktionelle oder auch strukturelle Schäden zur Folge haben (Überblick siehe [2]).

2. GLUCOCORTICOIDE

Glucocorticoide sind nach wie vor unverzichtbarer Bestandteil der medikamentösen Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Die Effekte von Glucocorticoiden auf immunkompetente Zellen sind komplex. Glucocorticoide hemmen Proliferation, Wachstum und Differenzierung, Adhäsion, Migration und Chemotaxis von Monozyten/Makrophagen, Neutrophilen und T-Zellen [34], zusätzlich werden die Antigenpräsentation durch Monozyten/Makrophagen sowie die Antikörperproduktion von B-Zellen supprimiert und die Apoptose von Monozyten/Makrophagen, T- und B-Zellen gefördert. Die Effekte von Glucocorticoiden auf die Gentranskription

werden über einen intrazellulären Rezeptor realisiert, der in Form eines Komplexes an ein Hitzeschockprotein gebunden ist. Die Bindung des Liganden an den Rezeptor führt zu dessen Dissoziation vom Hitzeschockprotein. Der aktivierte Rezeptor kann einerseits an sogenannte „glucocorticoid response elements“ der DNA binden und die Transkription des entsprechenden Gens aktivieren, andererseits aber auch durch Interferenz mit Transkriptionsfaktoren wie AP1 und NFκB die Transkription von Genen hemmen [22, 34]. Der letztgenannte repressive Mechanismus hat besondere Bedeutung für die Suppression der Expression von proinflammatorischen Zytokinen. Der Glucocorticoid-Rezeptor-Komplex verhindert dabei einerseits die Bindung von NFκB an die DNA, andererseits induzieren Glucocorticoide die Bildung des inhibitorischen Faktors IκBα, der die Translokation von NFκB in den Zellkern hemmt [21, 48]. Darüber hinaus können Glucocorticoide die posttranskriptionale Modifikation von mRNA sowie die mRNA-Stabilität regulieren und im Falle von IL-1 und IL-2 das posttranslationale „Processing“ der Proteine beeinflussen [24]. Vermittelt über die genannten Mechanismen wird vor allem die Bildung der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alpha und Interferon-gamma gehemmt [22, 34, 36]. Außerdem supprimieren Glucocorticoide die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen sowie von Stickstoffmonoxid (NO) durch Hemmung der Phospholipase A2 bzw. Hemmung der Induktion von induzierbarer NO-Synthase (iNOS) [49]. Andererseits induzieren Glucocorticoide endogene antiinflammatorische Proteine wie IL-10 und Lipocortin 1 [33, 50].

Für die Amplitude der glucocorticoidstimulierten Gentranskription und damit die Effekte an der Zielzelle ist neueren Untersuchungen zufolge nicht nur die freie Hormonkonzentration und die Affinität zum Rezeptor (GR) entscheidend [22]. Intrazellulär kann die Fähigkeit des GR-Systems, das Glucocorticoidsignal zu empfangen und zu transduzieren, zum Beispiel durch das Verhältnis zwischen GR und den Transkriptionsfaktoren AP-1 und NFκB sowie durch dominant negative Inhibitoren des GR modifiziert werden [22, 34]. Diese Modifikationsmöglichkeiten des

UPDATE

Glucocorticoidsignals auf verschiedenen Ebenen der Signaltransduktion bieten Ansatzpunkte für die Erklärung der großen individuellen Unterschiede bezüglich unerwünschter Effekte von Glucocorticoiden am Knochen und bedürfen gerade im Hinblick auf die Steroidosteoporose bei entzündlichen Erkrankungen weiterer Aufklärung.

Absolute Indikationen für eine Glucocorticoidtherapie sind Polymyalgia rheumatica, Riesenzellarteritis und akute Schübe von rheumatischen Systemerkrankungen (Kollagenosen und systemische Vaskulitiden). Eine relative Indikation besteht bei der rheumatoiden Arthritis, mit Einschränkungen bei den seronegativen Spondylarthritiden inklusive den reaktiven Arthritiden und der Arthritis beim Löfgren-Syndrom (akute Sarkoidose) in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität. Bei der rheumatoiden Arthritis ist eine Indikation auch gegeben zur Überbrückung der Zeit bis zum Eintritt des Effektes einer Basistherapie.

Das Hauptproblem beim Einsatz von Glucocorticoiden in der Rheumatologie besteht in dem Abwägen der exzellenten antiinflammatorischen und offenbar auch Pannusproliferation sowie Knorpel/Knochendestruktion hemmenden Wirkung gegenüber den potentiell irreversiblen Nebenwirkungen der Langzeittherapie, insbesondere der glucocorticoidinduzierten Osteoporose [29, 34, 45].

Die Bemühungen der letzten Jahre konzentrierten sich daher einerseits auf effektive Strategien zur Prävention und Therapie von Nebenwirkungen, insbesondere der Steroidosteoporose. Andererseits wurden im Hinblick auf eine Verbesserung des Therapieeffektes die Wirkungen von 2 Uhr morgens verabreichten Glucocorticoiden auf die entzündliche Aktivität der rheumatoiden Arthritis evaluiert und die Frage einer Verlangsamung der radiologischen Progredienz der rheumatoiden Arthritis unter Glucocorticoidtherapie erneut untersucht. Während die Kurzzeittherapie mit Glucocorticoiden einschließlich der Pulstherapie nicht mit irreversiblen Nebenwirkungen verbunden ist, muß bei Langzeittherapie mit Glucocorticoiden von 7,5 bis 10 mg Prednisolon-äquivalent/Tag grundsätzlich mit der Entwicklung einer Steroidosteoporose gerechnet werden [29, 44, 46]. Die

Frakturrate bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Glucocorticoidtherapie zeigt dabei keine eindeutige Beziehung zum Knochenmineralgehalt, so daß zumindest zusätzlich von einer Beeinflussung qualitativer Eigenschaften des Knochens durch Glucocorticoide ausgegangen werden muß [43].

Der Verlust an Knochenmasse ist in den ersten Monaten der Therapie am ausgeprägtesten [44]. Eine Schwellendosis, unterhalb der sich die Entwicklung einer Steroidosteoporose sicher vermeiden läßt, kann nicht definiert werden [30, 44, 46]. Die kumulative Glucocorticoiddosis dürfte für die Entwicklung der Steroidosteoporose von wesentlicher Bedeutung sein [44]. Kinder und postmenopausale Frauen sind besonders gefährdet. Falls eine langfristige Therapie mit Glucocorticoiden nicht zu vermeiden ist, sollte eine Dosis von ≤ 5 mg angestrebt werden [29].

Andererseits ist im Hinblick auf Steroidnebenwirkungen am Knochen zu bedenken, daß nicht nur die Therapie mit Glucocorticoiden, sondern auch eine persistierende hohe entzündliche Aktivität sowie Immobilisation zur Entwicklung einer Osteoporose beitragen [27, 32, 41, 42, 44]. Aufgrund der antiinflammatorischen und damit die Mobilität fördernden Wirkung der Glucocorticoide sind somit potentiell auch protektive Effekte der Glucocorticoide auf den Knochen zu erwarten [32]. Da die meisten Studien jedoch die negativen Effekte der Glucocorticoide auf den Knochenmineralgehalt belegen, kommt der Prophylaxe der Steroidosteoporose eine wesentliche Bedeutung zu. Prophylaktische Interventionen betreffen Patienten ohne Frakturen und mit noch nicht im Osteoporosebereich gelegenen Knochenmineralgehalt und umfassen, ausgehend von den pathogenetischen Mechanismen, Maßnahmen zur Suppression der Entzündungsaktivität, zum Erhalt der Mobilität und zur Substitution von Östrogen-, Androgen- und Vitamin-D-Defiziten. Insbesondere bei Patienten mit Vitamin-D-Defizit sollte eine Substitutionsdosis von ca. 1 000 E Vitamin D3 appliziert werden. Eine neuere Studie konnte einen präventiven Effekt von 500 E Vitamin D3 und 1 000 mg Calcium auf den Knochenmasseverlust im Bereich der Lendenwirbelsäule belegen [25].

Wichtig ist ein frühzeitiges Monitoring des Knochenmasseverlustes bei Pa-

tienten mit rheumatoider Arthritis mittels Osteodensitometrie, um die Progredienz des Knochenmineralverlustes einzuschätzen. Ein jährlicher Verlust von mehr als 4 bis 5% unter Vitamin D3 und Calcium sollte Veranlassung zur Änderung des therapeutischen Prozedere sein [19]. Für die Therapieentscheidung sind die Krankheitsaktivität, der mittels serologischer Marker und eventuell mittels Histomorphometrie des Beckenkammbiopsats analysierte Knochen-Turnover sowie die Glucocorticoiddosis von potentieller Bedeutung.

Ausgehend von pathophysiologischen Überlegungen kommt der Anwendung von aktiven Vitamin-D-Metaboliten und Bisphosphonaten eine wesentliche Bedeutung in der Therapie der mit der rheumatoiden Arthritis assoziierten Osteoporose zu. Aktive Vitamin-D-Metaboliten können über eine Steigerung der enteralen Calciumresorption die Knochenresorption hemmen und wirken im Gegensatz zu proinflammatorischen Zytokinen und Glucocorticoiden, welche die Knochenformation hemmen, osteoanabol [23, 26].

Da eine hohe entzündliche Aktivität bei der rheumatoiden Arthritis mit raschem Verlust an Knochenmasse und einer gesteigerten Knochenresorption verbunden ist und Glucocorticoide zusätzlich knochenresorptive Prozesse steigern, ist auch der frühzeitige Einsatz von Bisphosphonaten zur Prophylaxe von Steroidnebenwirkungen am Knochen erfolgversprechend.

Ein therapeutischer Nutzen sowohl von Alfacalcidol [47, 51] als auch von zyklisch appliziertem Etidronat [40] und von Pamidronat [31] konnte bei mit Glucocorticoiden behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden.

Neue Aspekte der Glucocorticoidtherapie könnten sich aus Untersuchungen zur Biorhythmik der Cortisol- und Zytokinsekretion sowie zur Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ergeben. Eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte Cortisolsekretion bei unbeeinträchtigter ACTH-Sekretion nach Stimulation mit CRH stützt erneut die Hypothese einer im Verhältnis zum entzündlichen Prozeß inadäquat niedrigen Cortisolsekretion bei rheumatoider Arthritis [35]. Andere Untersuchungen ha-

ben gezeigt, daß bei Patienten mit rheumatoider Arthritis der Sekretionsgipfel für Interleukin 6, einem zentralen Zytokin bei der Induktion der Akute-Phase-Reaktion und Stimulans der Cortisolsekretion, um etwa drei Stunden von der zweiten Nachthälfte in die Morgenstunden verschoben ist [28]. Unter der Annahme einer verbesserten Effektivität wurde daher eine Glucocorticoidgabe um 2 Uhr morgens mit der konventionellen Applikation um 7.30 Uhr verglichen [20]. Verschiedene Variablen der entzündlichen Aktivität (Morgensteifigkeit, Lansbury-Index, Ritchie-Index, Abfall des IL-6-Spiegels) wurden unter dieser Therapieform signifikant besser beeinflusst als bei der konventionellen morgendlichen Applikation. Aufgrund eines inoptimalen Studiendesigns müssen die Ergebnisse dieser Studie jedoch in weiteren Untersuchungen kritisch überprüft werden [39]

In einer neueren Studie konnte ein protektiver Effekt einer Prednisolontherapie mit 7,5 mg/d auf die radiologische Progredienz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erneut nachgewiesen werden [37, 38]. Trotz dieser Befunde ist eine Langzeittherapie mit Glucocorticoiden bei der rheumatoiden Arthritis derzeit nur dann indiziert, wenn sich mit den klassischen Basistherapeutika die entzündliche Aktivität nicht ausreichend supprimieren läßt. Ob sich bei einer konsequenten Anwendung physiotherapeutischer und medikamentöser Maßnahmen zur Prävention der Steroidosteoporose eine Kombination Basistherapie/Low-dose-Prednisolon gegenüber einer alleinigen Basistherapie im Hinblick auf die Gelenkdestruktion überlegen erweist, bei gleichzeitig geringerem Risiko der Entwicklung einer Osteoporose, bleibt abzuwarten.

3. BASISTHERAPIE

Basistherapeutika („disease modifying antirheumatic drugs“, DMARD) sind Medikamente, für die ein krankheitsmodifizierender Effekt mit Verlangsamung der Gelenkdestruktion bei chronischen Arthritiden nachgewiesen ist. Es ist heute allgemein anerkannt, daß insbesondere bei schlechter Prognose (siehe Tabelle 2) frühzeitig, das heißt noch vor dem Auftreten erster Erosionen, aggressiv behandelt werden soll.

Als Goldstandard der konventionellen Basistherapie gilt in diesen Fällen derzeit Methotrexat (MTX), das sich im Vergleich zu den anderen BT auch durch eine gute Verträglichkeit auszeichnet und damit deutlich seltener zu Therapieabbrüchen führt. Alternativ kommen bei leichten bis mittelschweren Manifestationen (Hydroxy-)Chloroquin ([H]CQ), Sulfasalazin (SSZ) oder parenterales Gold (AU) zum Einsatz, bei schwereren Fällen Azathioprin (AZA) und bei sehr aggressiven Verläufen mit extraartikulären Manifestationen Cyclophosphamid. Auranofin (AUR, orales Gold) und D-Penicillamin (DP) spielen in Deutschland nur noch eine untergeordnete Rolle (Übersichten bei [52, 62, 63]). Aufgrund fehlender klarer Richtlinien für eine Differentialtherapie schwankt das Spektrum der eingesetzten Basistherapeutika zwischen den einzelnen rheumatologischen Zentren in Deutschland zum Teil erheblich [77].

Häufig wird der Einsatz von Basistherapeutika durch Nebenwirkungen oder Ineffektivität limitiert. Auch kann keines die Gelenkdestruktion dauerhaft zum Stillstand bringen. Mit dem Ziel einer additiven Wirkung werden daher seit Jahren Strategien für eine Kombinationstherapie gesucht. Allerdings stoßen derartige Studien auf erhebliche methodische Schwierigkeiten, so daß bis jetzt in Anbetracht der Vielzahl möglicher Kombinationen nur relativ wenige aussagekräftige Studien existieren.

Bei einer genauen Analyse der publizierten Daten zur Kombinationstherapie fanden Verhoeven et al. [75] seit 1988 lediglich zehn qualitativ hochwertige (randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte) Studien mit Kombinationen der genannten „konventionellen“ Basistherapeutika (ohne Kombinationen mit Corticoiden als Studienmedikation): Am häufigsten wurden Kombinationen mit MTX untersucht: Keinen Zugewinn brachten Kombinationen mit AUR (Williams 1992), AZA (Willkens 1992) oder SSZ (Haagsma 1997). Ein zumindest tendenziell positiver Effekt fand sich bei zusätzlicher Gabe von HCQ (MTX + HCQ vs. HCQ, Tmavsky 1993) oder CQ (MTX + CQ vs. MTX, Ferraz 1994) bei leicht erhöhter Nebenwirkungsrate der Kombination. Eine Dreifachkombination von MTX, SSZ und HCQ war ebenfalls bei vergleichbaren Nebenwirkungen einer

Zweifachkombination (SSZ/HCQ) oder MTX allein deutlich überlegen (O'Dell 1996).

Bei den übrigen vier zitierten Studien handelt es sich um Kombinationen mit (H)CQ. Die Wahl von (H)CQ als Kombinationspartner erscheint auch vom theoretischen Ansatz her plausibel: Für Antimalariamittel sind im Vergleich zu den anderen Basistherapeutika sowohl Wirkungsmechanismus (Inhibition der Antigenprozessierung und -präsentation) als auch Nebenwirkungen (einzig Retinopathie problematisch) relativ spezifisch.

Keine Überlegenheit ergab sich für Kombinationen von (H)CQ mit DP (Gibson 1987), SSZ (Faarvang 1993) oder AU (Porter 1993). Für die Kombination von HCQ mit AU konnte jedoch in einer anderen Studie ein tendenziell positiver Effekt der Kombination gegenüber AU allein (bei allerdings auch häufigeren Nebenwirkungen) gezeigt werden (Scott 1989).

Geht man von diesen Daten aus, kann allenfalls eine Empfehlung zur Kombination von MTX mit Antimalariamitteln, ggf. als Dreifachkombination zusätzlich mit SSZ, gegeben werden. Jedoch ist eine abschließende Bewertung auf absehbare Zeit noch nicht möglich. Selbst die Ergebnisse der genannten Studien werden zum Teil kontrovers diskutiert, dies gilt insbesondere für die Kombination von MTX mit SSZ bzw. von MTX mit AZA [67].

Auch mit der derzeit verfügbaren Palette an Basistherapeutika einschließlich deren Kombinationen läßt sich nicht bei allen Patienten mit rheumatoider Arthritis ein ausreichender bzw. dauerhafter Therapieeffekt erzielen. Daher wird eine Reihe neuer Immunsuppressiva auf ihre Wirksamkeit bei der rheumatoiden Arthritis untersucht. Die meisten dieser Substanzen waren primär für die Immunsuppression bei Transplantationen entwickelt worden und haben dort oder bei anderen Autoimmunerkrankungen auch schon ihre Wirksamkeit bewiesen. Vom Wirkmechanismus her handelt es sich bei den meisten neuen Substanzen entweder um Inhibitoren der De-novo-Synthese von Nukleotiden (Leflunomid, Mycophenolat Mofetil, Brequinar, Mizoribine) oder um immunophilinbindende Substanzen (Cyclosporin A, FK506/Tacrolimus, Rapamycin) [54]. Für zwei

UPDATE

dieser Substanzen konnte in den letzten Jahren ein klinischer Effekt bei der rheumatoiden Arthritis nachgewiesen werden: Cyclosporin A, das seit 1997 in Deutschland für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, und Leflunomid, dessen Zulassung in diesem Jahr erwartet wird.

Beim Cyclosporin A (CyA), einem aus einem Bodenpilz isolierten zyklischen Polypeptid, handelt es sich vorwiegend um einen relativ spezifischen Inhibitor der T-Zell-Aktivierung. Intrazellulär bildet CyA mit dem Protein Cyclophilin einen Komplex, der die Phosphatase Calcineurin inhibiert. Es resultiert eine Hemmung der IL-2-Freisetzung, was die T-Zell-Aktivierung unterdrückt. Indirekte Wirkungen auf Makrophagen und B-Zellen wurden ebenfalls beschrieben.

In klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis konnte die Wirksamkeit einer Dosierung von 2,5 bis 5 mg/kg/d („low-dose“) gegenüber Placebo sowohl bei früher als auch fortgeschrittener Erkrankung nachgewiesen werden. Die Effektivität war vergleichbar mit anderen Basistherapeutika wie Azathioprin, Chloroquin oder D-Penicillamin bei häufigeren Nebenwirkungen unter CyA [55]. Bezüglich der Hemmung der radiologischen Progredienz berichteten Pasero et al. [66] über eine bessere Wirksamkeit als andere Basistherapeutika (ohne Immunsuppressiva), Zeidler et al. [76] über vergleichbare Werte wie unter parenteralem Gold bei besserer Verträglichkeit von CyA. Neben gastrointestinalen Beschwerden, Hypertrichose und Gingivahyperplasie stellen vor allem die Nephrotoxizität und die Hypertonie ernstzunehmende Probleme dar, die eine sorgfältige Patientenauswahl und regelmäßige Kontrollen erforderlich machen.

Neben einer Alternative zur „konventionellen“ Basistherapie kommt dem CyA auch eine Rolle als Kombinationspartner zu. Dabei scheint eine Kombination des vorwiegend über T-Zellen (IL-2) wirkenden CyA mit MTX, für das unter anderem eine verminderte IL-1-Wirkung (Synthese, Sekretion, Bindung) beschrieben wurde, sinnvoll. Tatsächlich konnte eine signifikante Besserung unter der Kombination von CyA mit MTX gegenüber MTX allein ohne Zunahme der Toxizität über eine Dauer von sechs Mona-

ten beobachtet werden. Eine Erweiterung der Studie um sechs Monate bestätigte diese Ergebnisse [72, 73]. Die Ergänzung von CyA zu einer laufenden Chloroquin-Therapie erwies sich als mäßig effektiv [74]. Hingegen brachte CyA keinen additiven Effekt unter laufender parenteraler Goldtherapie [53].

Aufgrund einer unvollständigen und schwankenden Absorption des Standard-CyA-Präparates Sandimmun® wurde ein Microemulsionspräparat, Sandimmun-Optoral®, entwickelt, das eine um 20% bessere relative Bioverfügbarkeit besitzt. In Umstellungstudien konnte die mittlere CyA-Dosis bei gleicher Wirksamkeit von 3,2 bzw. 3,4 auf 2,7 bzw. 2,8 mg/kg/d reduziert werden. Daher wurde empfohlen, beim Wechsel zu Optoral® generell mit einer Dosis von 2,5 mg/kg/d zu beginnen [59, 71].

Eine neue immunmodulatorische Substanz, deren Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis bereits gezeigt wurde, ist Leflunomid (LEF). Dabei handelt es sich um ein Isoxazolderivat, das hauptsächlich als Inhibitor der Dihydroorotatdehydrogenase wirkt. Dies führt über die Störung der De-novo-Pyrimidin-Synthese zu einer Hemmung der Lymphozytenproliferation und damit zu einer immunsuppressiven Wirkung [60]. Bezüglich der klinischen Wirksamkeit bei aktiver rheumatoider Arthritis liegen mittlerweile die Ergebnisse zweier Phase-III-Studien vor. Sowohl in einer Vergleichsstudie mit LEF (100 mg/d über drei Tage, dann 20 mg/d) vs. Placebo vs. MTX (7,5 bis 15 mg/Woche) an 482 Patienten über zwölf Monate als auch an einer Studie mit LEF vs. Placebo vs. SSZ (2 g/d) an 353 Patienten über 24 Wochen konnte die Wirksamkeit von LEF gegen Placebo nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit war mit MTX bzw. SSZ vergleichbar. Als häufigste Nebenwirkungen traten gastrointestinale Ereignisse, Hautausschlag/allergische Reaktionen, Gewichtsverlust und eine reversible Alopezie auf, jedoch insgesamt nicht häufiger als bei den Vergleichsmitteln. Insgesamt erwies sich LEF als sicheres und gut wirksames neues Basistherapeutikum für sowohl frühe als auch späte Stadien der rheumatoiden Arthritis [64, 68, 70].

Bei dem bereits für Nieren- und Herztransplantationen zugelassenen Im-

munsuppressivum Mycophenolat-Mofetil handelt es sich um einen Inhibitor der Inosinmonophosphatdehydrogenase und damit der Purinsynthese in Lymphozyten. Nach ersten optimistischen Mitteilungen über die Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis konnte eine kontrollierte klinische Studie jedoch keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen. Eine Analyse der Daten muß noch zeigen, ob die Wirksamkeit gegebenenfalls nur auf eine Subgruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis beschränkt ist [69].

Für die übrigen oben genannten neuen Immunsuppressiva wie FK506/Tacrolimus liegen bisher bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Arthritis nur tierexperimentelle Daten oder Fallberichte von wenigen Patienten vor, kontrollierte klinische Studien zur Effektivität bei rheumatoider Arthritis stehen noch aus.

Ungleich weniger Daten existieren zur Basistherapie bei anderen chronischen Arthritiden. Inwieweit die bei rheumatoider Arthritis gewonnenen Daten auf andere chronische Arthritiden übertragen werden können, ist umstritten. Für die Arthritis psoriatica (PsA) fanden Jones et al. [61] in einer Metaanalyse lediglich 19 placebokontrollierte Therapiestudien, die meisten hiervon mit geringer Patientenzahl (nur fünf mit > 50 Patienten) und kurzer Studiendauer. Auffällig war auch die im Mittel deutliche Besserung in der Placebogruppe, was die Aussage unkontrollierter Studien (noch stärker als bei der rheumatoiden Arthritis) einschränkt und die Notwendigkeit hoher Patientenzahlen für einen Wirksamkeitsnachweis unterstreicht. Insgesamt liegen ausreichende Daten für eine Wirksamkeit bei Arthritis psoriatica nur für SSZ vor (2 g/d). Auch zwei neuere Studien fanden eine tendenzielle Überlegenheit gegen Placebo bei guter Verträglichkeit (Clegg 1996, Combe 1996). Empfohlen wird auch der Einsatz von (low dose) MTX, obgleich nur wenige Daten aus kontrollierten Studien bei Arthritis psoriatica vorliegen. Alternativ kommen AZA oder Gold in Betracht. In offenen Studien war auch CyA bei Arthritis psoriatica gut wirksam. Die Effektivität war in einer kontrollierten Studie mit MTX vergleichbar. Auch eine Kombination von MTX und CyA ist bei sonst therapieresistenten Fällen möglich [65]. Ins-

gesamt gelten heute SSZ, MTX und CyA als primäre Basistherapeutika bei Arthritis psoriatica.

Umstritten ist die Basistherapie bei Spondylitis ancylosans (SPA) oder reaktiver Arthritis (reA). In erster Linie kommt hier der Einsatz von SSZ in Betracht. Neuere kontrollierte Studien zu SSZ bei reaktiver Arthritis waren widersprüchlich. Während Clegg et al. [56] eine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisen konnten, war der Effekt bei Egmsose et al. limitiert [58]. Untersuchungen bei Spondylitis ancylosans zeigten nur für die Untergruppe der Patienten mit peripherer Arthritis einen positiven Effekt von SSZ [57]. Suffiziente Daten zum Einsatz anderer Basistherapeutika, insbesondere MTX, bei diesen Indikationen fehlen noch.

4. BLOCKIERUNG PROINFLAMMATORISCHER ZYTOKINE

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Entzündung bei rheumatoider Arthritis spielen die proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin 1 (IL-1). TNF und IL-1 werden frühzeitig in der Entzündungsreaktion überwiegend von aktivierten monozytären Zellen gebildet und können sich gegenseitig in ihrer Produktion stimulieren [78, 80, 81]. Aufgrund dieser Tatsache lag der Versuch nahe, durch eine Neutralisation von TNF oder IL-1 in die Entzündungskaskade der rheumatoiden Arthritis einzugreifen.

TNF-ANTIKÖRPER

Zur Inhibition des humanen TNF stehen monoklonale Antikörper zur Verfügung. Die Anwendung eines Mausimmunglobulinmoleküls zur Therapie bei Patienten birgt jedoch eine Reihe von Problemen. Entscheidend ist die Induktion humaner Antimausantikörper (HAMA), wodurch erwünschte therapeutische Effekte blockiert werden können. Auch kann es zur Auslösung von Hypersensitivitätsreaktionen kommen [96]. Aus diesem Grund wurde der Versuch unternommen, große Teile des Mausantikörpermoleküls durch humane Anteile zu ersetzen. Bei dem TNF-Antikörper Infliximab (Remicade®) stammen nur noch die variablen Regionen der leichten und schweren Kette

von der Maus, der Rest des chimären Moleküls entspricht einem humanen IgG1-Molekül [82]. Ein anderer TNF-Antikörper CDP571 enthält noch geringere Anteile von Mausprotein, denn hier stammen nur noch diejenigen Anteile der variablen Regionen vom ursprünglichen Mausantikörper, die tatsächlich mit dem Antigen (TNF) in Wechselwirkung treten („complementarity determining regions“, CDR-Regionen). Der Rest des Moleküls entspricht in diesem Fall einem humanen IgG4-Molekül [90]. Ein weiterer gänzlich humaner Antikörper steht jetzt ebenfalls zur Verfügung (D2E7) [91]. Studien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit diesem Antikörper sind in Arbeit.

Mit dem chimären TNF-Antikörper Infliximab konnten zunächst in einer offenen Pilotstudie bei 20 Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis sehr überzeugende Ergebnisse erzielt werden [82]. Diese Ergebnisse wurden in einer anschließenden randomisierten multizentrischen Doppelblindstudie bestätigt, in der die Dosierungen von 10 mg/kg bzw. 1 mg/kg Körpergewicht und Placebo verglichen wurden. Eine rasche und hochsignifikante Besserung der Zahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie laborchemischer Entzündungsparameter konnte nach einmaliger Infusion von Infliximab beobachtet werden [83]. Parallel zur klinischen Befunderhebung wurden ebenfalls in doppelblinder Auswertung kernspintomographische Untersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt. Der Gadolinium-Uptake im entzündlich veränderten Synovialgewebe als Ausdruck der entzündlichen Hyperämie war vier Wochen nach Infliximab-Infusion in der mit 10 mg/kg behandelten Patientengruppe um 63% reduziert [85]. Die Dauer der Remissionsinduktion zeigte eine eindeutige Korrelation mit der Höhe der verabreichten Dosis und der Höhe der Plasmakonzentration von Infliximab. Bei einem Abfall unter 1 µg/ml stieg die Entzündungsaktivität wieder an [87]. Ähnlich gute klinische Ergebnisse mit raschen und deutlichen klinischen Besserungen wurden auch nach der Applikation des humanisierten TNF-Antikörper CDP571 in gleichen Dosierungen beschrieben [90]. Bezüglich des klinischen Einsatzes des voll humanen Antikörpers D2E7 liegen Berichte bislang erst in

Form von Abstracts vor, die über eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit berichten [92, 93].

In den genannten Studien war die kurzfristige Verträglichkeit gut, langfristige Toxizitäten, insbesondere in Hinblick auf eine erhöhte Infektanfälligkeit, sind jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nur schwer abzuschätzen. Ein initial gehäuftes Auftreten von Lymphomen nach Therapie mit Infliximab ließ sich an größeren Patientenkollektiven nicht bestätigen, ein kausaler Zusammenhang läßt sich bei diesem multipel vorbehandelten Patientengut mit lange bestehender rheumatoider Arthritis aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nicht eindeutig herstellen. Eine zukünftige engmaschige Kontrolle aller so behandelten Patienten ist jedoch unbedingt erforderlich. Nur so können für die Blockierung proinflammatorischer Zytokine Langzeitdaten erhoben werden, die es erlauben, Infektgefährdung und Malignominzidenz zu beurteilen. Bei bis zu 10% der Patienten konnte ein transientes Auftreten von Antikörpern gegen doppelsträngige DNA nachgewiesen werden, ein Befund, der bisher noch nicht befriedigend zu erklären ist [87]. Im peripheren Blut läßt sich nach Anti-TNF-Gabe eine Reduktion von Monozytenzahl und -funktion nachweisen, Lymphozyten und Granulozyten bleiben weitgehend unbeeinflusst [86]. In einer vor kurzem fertiggestellten Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Infliximab in Kombination mit niedrigdosiertem MTX untersuchte, zeigte sich in der Tat ein synergistischer Effekt, der sich zum Teil durch die Suppression der Produktion von HAMA in der MTX-Gruppe erklären läßt [88]. Möglicherweise ermöglicht die gleichzeitige Gabe von MTX verlängerte Remissionsdauern und verringert die Zahl der zur Remissionserhaltung notwendigen Infliximab-Infusionen.

TNF-REZEPTOR-FUSIONSPROTEINE

Der biologische Effekt des TNF wird durch zwei unterschiedliche Membranrezeptoren vermittelt. Diese werden als TNF-Rezeptor Typ 1 (TNFR1) oder p55 und Typ 2 (TNFR2) oder p75 bezeichnet. Beide löslichen Rezeptorformen wurden gentechnologisch an den Fc-Anteil eines humanen Immunglobulinmoleküls gekoppelt und für die

UPDATE

Therapie der rheumatoiden Arthritis erprobt. Für das sTNFR2-Fc-Fusionsprotein Etanercept (Enbrel®) liegen sehr gute Ergebnisse einer multizentrischen, plazebokontrollierten Studie vor, die eine deutliche klinische Besserung und einen signifikanten Rückgang der CRP-Spiegel bei regelmäßiger subkutaner Verabreichung des sTNFR2-Fc für zwölf Wochen zeigten [89]. Auch die Langzeitverträglichkeit und -effizienz einer Therapie mit subkutanen Injektionen von 25 mg Etanercept zweimal pro Woche wurden in einer Studie mit über 100 Patienten nachgewiesen [95]. Etanercept ist in den USA seit Herbst 1998 zu Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Auch für diese Substanz ist ein synergistischer Effekt in Kombination mit MTX festgestellt worden [93].

IL-1-REZEPTORANTAGONIST

Der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1Ra, Anakinra) ist ein körpereigener, physiologischer Gegenspieler von IL-1. Eine rekombinante Form des humanen IL-1Ra wurde in einer doppelblinden Dosisfindungsstudie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eingesetzt. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung in der Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke und der Einschätzung von Patient und Arzt, wobei der beste Effekt mit einer täglichen subkutanen Verabreichung von 150 mg IL-1Ra-Protein erzielt wurde. Diese guten Ergebnisse wurden in einer großen plazebokontrollierten Doppelblindstudie bestätigt, wobei sich auch ein Trend zu einer langsameren radiologischen Progression bei den IL-1Ra-behandelten Patienten ergab. Bei etwa der Hälfte der Patienten kam es zu Hautreaktionen an der Injektionsstelle, gravierendere Nebenwirkungen traten jedoch nicht auf [79].

ZUSAMMENFASSENDE
SCHLUSFOLGERUNG

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis durch die Blockade proinflammatorischer Zytokine stellt einen interessanten Ansatzpunkt zur Beeinflussung des Pathomechanismus dar [84]. Insbesondere die Inhibition von TNF resultiert in einer raschen Besserung der klinischen und serologischen Entzündungs-

parameter. Es ist jedoch noch nicht gezeigt worden, daß eine prolongierte Blockierung proinflammatorischer Zytokine tatsächlich die Destruktion von Knorpel und Knochen und somit die Progredienz der Erkrankung beeinflussen kann. Ergebnisse entsprechend angelegter längerfristiger Studien zur Beantwortung dieser Frage werden in Kürze erwartet.

Weiterhin ist bisher ungeklärt, wie lange eine Antizytokintherapie durchgeführt werden kann, ohne daß Wirkverlust oder gehäufte Nebenwirkungen auftreten. Man sollte sich vor Augen halten, daß auch ein spezifischer suppressiver Eingriff in immunologische Regulationsmechanismen potentiell die Infektabwehr oder Tumorüberwachungsfunktionen beeinflussen kann.

LITERATUR NSAID

- Blum AL, Bolten WW, Labenz J, et al. Therapie und Prävention des ASS- und NSAR-Ulkus. *Dtsch Arztebl* 1998;95:348-54.
- Brune K, Hinz B. Selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer: Glaube, Hoffnung, Realität. *Aktuel Rheumatol* 1998;23:1-5.
- Brune K, Hinz B.: Zum aktuellen Stand der Zyklooxygenaseforschung. *Dtsch Arztebl* 1998;95:343-6.
- Brune K, Glatt M, Graf P. Mechanism of action of inflammatory drugs. *Gen Pharmacol* 1976;7:27-33.
- Frölich JC. Pharmakologische Wirkungen von antiphlogistischen Substanzen auf den Knorpel. *Z Rheumatol* 1998;57:185.
- Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, et al. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990;265:16737-40.
- Geis GS, Stead H, Morand S, et al. Efficacy and safety of celecoxib, a specific Cox-2 inhibitor in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:Suppl:1699.abstract.
- Gonzales E, de la Cruz C, de Nicola's R. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agent Actions* 1994;41:171-8.
- Herschman HR. Prostaglandin-Synthase 2. *Biochim Biophys Acta* 1996;1299:125-40.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:727-34.
- Hubbard RC, Koeppe RJ, Yu S, et al. SC-58635 (Celecoxib), a novel Cox-2 selective inhibitor, is effective as a treatment for osteoarthritis (OA) in a short-term pilot study. *Arthritis Rheum* 1998;41:Suppl:772.abstract.
- Martel-Pelletier J, Cloutier J-M, Pelletier J-P. Effects of aceclofenac and Ddiclofenac on synovial inflammatory factor in human osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 1997;14:226-32.
- Sano H, Hashiramoto A, Yamada R, et al. Treatment of rheumatoid arthritis and rat adjuvant-induced arthritis by cyclooxygenase-2 antisense through induction of apoptosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:Suppl:772.abstract.
- Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 1998;41:1591-602.
- Suchenroth D, Zeidler H, Frölich J. Neue nichtsteroidale Antirheumatika: Selektive Hemmstoffe der induzierbaren Cyclooxygenase. *Med Klin* 1998;93:407-15.
- Tugwell P, Ortiz Z, Griffith B. Rheumatoid arthritis: Emerging evidence for the benefits of early and aggressive

therapy. *Dis Managem Hlth Outcomes* 1997;3:141-53.

- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231 () 232-5.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with Ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.

LITERATUR GLUCOCORTICOIDE

- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations of the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-01.
- Arvidson NG, Gudbjornsson B, Larsson A, et al. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:27-31.
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, et al. Immunosuppression by glucocorticoids. Inhibition of NF-kB activity through induction of Ikb α synthesis. *Science* 1995;270:286-90.
- Bamberger CM, Schulte HM. Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide. *Internist (Berlin)* 1997;38:366-70.
- Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995;16:200-57.
- Boumpas DT, Paliogianni F, Anastassiou ED, et al. Glucocorticosteroid action on the immune system: molecular and cellular aspects. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:413-23.
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
- Civitelli R. The role of vitamin D metabolites in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1995;57:409-14.
- Cortez B, Flipo RM, Blanckaert F, et al. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:451-8.
- Crofford LJ, Kallergas KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationship between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones. Failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1279-83.
- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35:309-22.
- Dequeker J, Maenaut K, Verwilghen J, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:Suppl 12:S21-6.
- Eggelmeijer F, Pappalopoulos SE, van Paassen HC, et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1996;39:396-402.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
- Goulding NJ, Godolphin JL, Sharland PR, et al. Anti-inflammatory lipocortin 1 is produced by peripheral blood leucocytes in response to intravenous hydrocortisone. *Lancet* 1990;335:1416-9.
- Goulding NJ. Corticosteroids - a case of mistaken identity? *Br J Rheumatol* 1998;37:477-80.
- Gudbjornsson B, Skogseid B, Oberg K, et al. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1996;23:596-602.
- Joyce DA, Steer JH, Abraham LJ. Glucocorticoid modulation of human monocyte/macrophage function: control of TNF- α secretion. *Inflamm Res* 1997;46:447-51.
- Kirwan JR. ARC Low-dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoid and joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
- Kirwan JR, Kim KK. Low dose corticosteroids in early rheumatoid arthritis: Can these drugs slow disease progression? *Drugs Aging* 1996;8:157-61.
- Masi AT, Chrousos GP. Dilemmas of low dosage glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: considerations of timing. *Ann Rheum Dis* 1997;56:1-4.

40. McGill PE, Kerr H, Stirling A. Effect of cyclical etidronate on BMD in steroid treated RA. *Bone* 1997;20:Suppl.S99.
41. Oelzner P, Müller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193-8.
42. Oelzner P, Hein G. Entzündung und Knochenstoffwechsel bei rheumatoider Arthritis - Pathogeneitische Gesichtspunkte und therapeutische Möglichkeiten. *Med Klin* 1997;92:607-14.
43. Peet NF, Moore DJ, Barrington NA, et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801-6.
44. Ringe JD. Generalisierte Osteoporose bei chronischer Polyarthrit - Pathomechanismen und Behandlungsansätze. *Z Rheumatol* 1996;55:149-57.
45. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, et al. Low dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996;39:1818-25.
46. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
47. Sambrook PN, Jones J. Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:8-12.
48. Scheinman RI, PC Cogswell, Lofquist AK, et al. Role of transcriptional activation of I κ B α in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270: 2833-6.
49. Stichtenoth DO, Frolich JC. Nitric oxide and inflammatory joint diseases. *Br J Rheumatol* 1998;37:246-57.
50. Tarbade Y, Duchateau J, Schartz D, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996;119:76-80.
51. Verstraeten A, Dequeker J, Nijs J, et al. Prevention of postmenopausal bone loss in rheumatoid arthritis patients. A two year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:351-8.
52. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
53. Bendix G, Bjelle A. Adding low-dose cyclosporin A to parenteral gold therapy in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35:1142-9.
54. Burkhardt H, Kalden J. Xenobiotic immunosuppressive agents: therapeutic effects in animal models of autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 1997;17:85-90.
55. Chaudhuri K, Torley H, Madhok R. Cyclosporin. *Br J Rheumatol* 1997;36:1016-21.
56. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Arthritis Rheum* 1996; 39:2021-7.
57. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
58. Egmose C, Hansen TM, Andersen LS, et al. Limited effect of sulfasalazine treatment in reactive arthritis. A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997;56:32-6.
59. Flipo RM, Emery P, Scott DG, et al. Safety and tolerability of conversion from stable Sandimmun maintenance treatment to Sandimmun Neoral in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1263-9.
60. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;53:Suppl.20-6.
61. Jones G, Crofty M, Brooks P. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. Psoriatic arthritis: A quantitative overview of therapeutic options. *Br J Rheumatol* 1997;36:95-9.
62. Li E, Brooks P, Conaghan PC. Disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:159-68.
63. Lorenz HM, Geiler T, Kalden JR. Immunsuppressive Therapiemodalitäten bei chronischen Polyarthritiden. *Internist (Berlin)* 1997;38:532-40.
64. Moreland LW, Fleischmann RM, for the Leflunomide RA Investigators Group and Strand V. Efficacy of leflunomide vs placebo vs methotrexate in early and late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:Suppl.S155.
65. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, et al. Therapy with cyclosporin in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:36-43.
66. Pasero G, Pniolo F, Marubini E, et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1996;39:1006-15.
67. Rau R, Furst DE, Menninger H, et al. Kombinationstherapie bei chronischer Polyarthrit. *Z Rheumatol* 1998;57:17-49.
68. Rozman B. Clinical experience with leflunomide in rheumatoid arthritis. *Leflunomide Investigators Group. J Rheumatol* 1998;53:Suppl.27-32.
69. Schnülle P, van der Woude FJ. Mycophenolat Mofetil im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva. *Internist (Berlin)* 1998;39:879-86.
70. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al., the European Leflunomide Study Group. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
71. Somerville MF, Scott DG. Neoral - new cyclosporin for old? *Br J Rheumatol* 1997;36:1113-5.
72. Stein CM, Pincus T, Yocum D, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. *The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. Arthritis Rheum* 1997;40:1843-51.
73. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
74. van den Borne BE, Landewe RB, Goet The HS, et al. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *J Rheumatol* 1998;25:1493-8.
75. Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998;37:612-9.
76. Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: Comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998; 37:874-82.
77. Zink A, Listing J, Gu F, et al., Modellverbund BMG-geförderter Rheumazentren. Rheumatologische Kerndokumentation in den BMG-geförderten Rheumazentren im Jahr 1995. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Forschungsbereich Epidemiologie. Epi-Report No 6, Berlin, Juli 1997.
78. Alsalemeh S, Kalden JR, Burmester GR. Die Rolle von Zytokinen und Wachstumsfaktoren bei der rheumatoiden Gelenkdestruktion. *Z Rheumatol* 1991;50:347-59.
79. Bresnihan B, on behalf of the collaborating investigators, Lookabaugh J, Witt K, Mukisic P. Treatment with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (rhIL-1ra) in rheumatoid arthritis: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Arthritis Rheum* 1996;39:Suppl 9:73.
80. Burmester GR, Manger B, Kalden J. Immunpathogenese entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *Dtsch Arztebl* 1995;92:1010-20.
81. Chu CQ, Field M, Feldmann M, et al. Localization of tumor necrosis factor α in synovial tissues and at the cartilage pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125-32.
82. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 1993;36:1681-90.
83. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.
84. Kalden JR, Manger B. Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:195-200.
85. Kalden-Nemeth D, Grebmeier J, Antoni C, et al. NMR monitoring of rheumatoid arthritis patients receiving anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Rheumatol Int* 1997;16:249-55.
86. Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, et al. In vivo blockade of TNF-alpha by i. v. infusion of a chimeric, monoclonal TNF-alpha antibody in patients with rheumatoid arthritis. short term cellular and molecular effects. *J Immunol* 1996;156:1646-53.
87. Maini RN. Monoclonal anti-TNF α antibody (cA2) in the treatment of rheumatoid arthritis. In: Feng PH, ed. *Proc of the XIXth ILAR Congress of Rheumatology*. Singapore: Communication Consultants, 1997:459-64.
88. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
89. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
90. Rankin EC, Choy EH, Kassimos D, et al. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumor necrosis factor alpha antibody (CD1571) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:334-42.
91. Salfeld J, Kaymakçalan Z, Tracey D, et al. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7. *Arthritis Rheum* 1998;41:557.
92. Schattenkirchner M, Krüger K, Sander O, et al. Efficacy and tolerability of weekly subcutaneous injections of the fully human anti-TNF-antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis - results of a phase I study. *Arthritis Rheum* 1998;41:557.
93. van de Putte L, van Riel P, den Broeder A, et al. A single dose placebo controlled phase I study of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:557.
94. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-9.
95. Weinblatt ME, Moreland LW, Schiff MH, et al. Long-term and phase III treatment of DMARD failing rheumatoid arthritis patients with TNF receptor p75-Fc-fusion protein (TNF:Fc:ENBRELTM). *Arthritis Rheum* 1997;40:559.
96. Winter G, Harris WJ. Humanized antibodies. *Immunol Today* 1993;14:243-6.

LITERATUR BASISTERAPIE

LITERATUR ANTIZYTOTOKINTHERAPIE

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Gert Hein,
Klinik für Innere Medizin IV
der Universität,
D-07740 Jena,

Telefon (+49/3641) 939-628,
Fax -269

E-Mail: hein@polkim.med.uni-jena.de