

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Biologische DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs oder „Basistherapeutika“)

1. TNF α -Blocker

- Adalimumab
- Certolizumab Pegol
- Etanercept
- Golimumab
- Infliximab

2. Weitere Biopharmazeutika

- Abatacept
- Anakinra
- Rituximab
- Tocilizumab



Biologische DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs oder „Basistherapeutika“) sind bei anhaltender therapierefraktärer rheumatoider Arthritis (RA) (aktiver Krankheitsprozess > 6 Monate) oder Kontraindikationen gegen nicht-biologische „Basistherapeutika“ eine Therapieergänzung. Sie führen nicht zur Heilung der RA, zeigen aber Vorteile hinsichtlich der radiologischen Progression und der fortschreitenden Gelenkzerstörung gegenüber den nicht-biologischen DMARDs. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen und die hohen Kosten der biologischen DMARDs sind zu beachten.

Indikation¹

- Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Jede rheumatoide Arthritis (RA) sollte nach Sicherung der Diagnose initial mit nicht-biologischen DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs oder „Basistherapeutika“, z. B. Methotrexat) behandelt werden, um Gelenkdestruktionen zu vermeiden. Das Therapieergebnis sollte nach 3 bis spätestens 6 Monaten bewertet werden. Ist eine Remission eingetreten, sollte diese Therapie zunächst fortgesetzt werden. Konnte dagegen keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt werden, muss die Therapie modifiziert werden. Im Regelfall sollte das erste nicht-biologische DMARD mit einem zweiten nicht-biologischen DMARD kombiniert oder auf ein anderes nicht-biologisches DMARD gewechselt werden. Parameter für die Wahl der medikamentösen Strategie sind Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Kontraindikationen für einzelne nicht-biologische DMARDs (z. B. ist Methotrexat bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen kontraindiziert). Bei anhaltender refraktärer Therapie mit nicht-biologischen DMARDs (aktiver Krankheitsprozess > 6 Monate) oder bei Kontraindikationen gegen nicht-biologische DMARDs können auch biologische DMARDs zur Remissionsinduktion ein-

gesetzt werden. Die Substanzen dieser Gruppe stellen eine weitere Therapieoption für Patienten dar, bei denen der Therapieerfolg allein mit nicht-biologischen DMARDs unbefriedigend ist. Auch sie führen nicht zur Heilung der RA. Es konnte aber eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses (radiologische Progression, fortschreitende Gelenkzerstörung) erzielt werden. Zum direkten Vergleich mit nicht-biologischen DMARDs bei Einsatz als Ersttherapeutikum liegen keine belastbaren Daten vor. Damit ist der Stellenwert einer frühzeitigen Primärtherapie mit biologischen DMARDs hinsichtlich der Induktion einer Langzeitremission der RA noch nicht endgültig geklärt. Die Behandlung mit biologischen DMARDs ist eine Dauertherapie, anhaltende Remissionen nach Absetzen sind selten. Ihr Einsatz setzt Spezialkenntnisse im Anwendungsbereich voraus und bleibt Rheumatologen bzw. Ärzten mit vergleichbarer Qualifikation vorbehalten, die über Erfahrung mit Dosierung und Nebenwirkungen von DMARDs sowie der Verlaufsbeurteilung der RA (Disease Activity Score 28 [DAS28] der EULAR [The European League Against Rheumatism], Kriterien des American

¹Die unterschiedlichen Zulassungen der biologischen DMARDs zur First-, Second- und Third-Line-Therapie der rheumatoiden Arthritis sind zu beachten. Weitere zugelassene Indikationen sind den jeweiligen Fachinformationen (www.fachinfo.de) zu entnehmen.

College of Rheumatology [ACR]) verfügen. Die Warnhinweise zu Nebenwirkungen (z. B. schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, Auftreten von Malignomen) und die hohen Kosten einer Therapie mit biologischen DMARDs sind zu beachten (1–4).

Entsprechend den zugelassenen Indikationen wird für die biologischen DMARDs zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis folgendes Vorgehen empfohlen:

Vor Beginn der Therapie sollten eine aktuelle Erfassung des klinischen und radiologischen Krankheitsstatus (z. B. DAS 28, Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße) sowie ein aktueller Laborstatus (BSG, CRP, großes Blutbild, SGOT, Kreatinin, Rheumafaktoren, ANAs) und ein aktuelles Tbc- und Hepatitis-B-Screening vorliegen (2;3;5).

I. TNF α -Blocker

Allgemeine Empfehlungen zum Umgang mit TNF α -Blockern

- Die bisher vorliegenden Daten zeigen weder eine Evidenz für eine bessere Wirksamkeit eines TNF α -Blockers gegenüber anderen, noch eine Evidenz dafür, dass ein bestimmter TNF α -Blocker zuerst eingesetzt werden sollte (5).
- TNF α -Blocker in Kombination mit Methotrexat hemmen die radiologische Progression der Gelenkdestruktion wirksamer als Methotrexat allein.
- Grundsätzlich können während der Behandlung mit einem TNF α -Blocker die Gaben von niedrig dosierten Glukokortikoiden (< 10 mg Prednisolon/Tag), Salicylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika fortgesetzt werden.
- Für alle TNF α -Blocker gilt: Die Therapie ist nach 12 Wochen zu beenden, wenn keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität eingetreten ist. Bei primärem Therapieversagen ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein weiterer TNF α -Blocker wirkt, gering. Bei sekundärem Therapieversagen ist der Versuch mit einem anderen TNF α -Blocker sinnvoll (z. B. Wechsel von einem chimären Antikörper auf einen rein humanen oder auf das TNF α -Rezeptor-Konstrukt Etanercept).
- Bei latenter (inaktiver) Tuberkulose kann unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine TNF α -Blocker-Therapie unter begleitender präventiver antituberkulotischer Therapie begonnen werden.
- Eine Kombination von TNF α -Blockern untereinander oder mit anderen biologischen DMARDs ist nicht zugelassen.
- Bei Eintritt einer Remission (DAS28 < 2,6) können die Injektionsintervalle der TNF α -Blocker vorsichtig verlängert werden.

- Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit TNF α -Blockern sind zu beachten (6).

Adalimumab (7)

- Applikation subkutan 40 mg alle 2 Wochen in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder in Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird.

Certolizumab Pegol (8)

- Applikation subkutan 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 200 mg alle 2 Wochen in Kombination mit MTX. Auch als Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder falls die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Etanercept (9)

- Applikation subkutan als Monotherapie oder in Kombination mit niedrig dosiertem MTX.
- Dosierung: 2 x 25 mg/Woche oder 1 x 50 mg/Woche.
- Es gibt keine Evidenz für eine Verbesserung klinischer oder radiologischer Parameter bei höherer Dosierung.

Golimumab (10)

- Golimumab ist in Kombination mit MTX zugelassen.
- Applikation: subkutan 50 mg einmal im Monat.

Infliximab (11)

- Infliximab ist nur in Kombination mit MTX zugelassen.
- Applikation als Infusion, Dosierung: 3 mg/kg KG.
- Initial in den Wochen 0, 2 und 6 eine Infusion, nachfolgend alle 8 Wochen eine weitere.
- Keine Dosiserhöhung > 3 mg/kg KG, keine verkürzten Infusionsintervalle. Bisherige Studien rechtfertigen keine Änderung der Dosierung, eine Zulassung für höhere Dosierungen liegt nicht vor.

II. Weitere Biopharmazeutika

Allgemeine Empfehlungen zum Umgang mit anderen biologischen DMARDs als TNF α -Blockern

- Die Therapie ist nach 8–12 Wochen zu beenden, wenn keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität eingetreten ist oder vorher, wenn Unverträglichkeitsreaktionen auftreten.
- Grundsätzlich können während der Behandlung die Gaben von niedrig dosierten Glukokortikoiden (< 10 mg Prednisolon/Tag), Salicylaten, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Analgetika fortgesetzt werden.

- Die Kombination mit TNF α -Blockern ist nicht zugelassen.
- Im Falle einer Anschlussbehandlung nach Rituximab-Versagen ist die verzögerte Erholung des B-Zell-Kompartimentes vor dem Einsatz weiterer biologischer DMARDs und/oder Immunsuppressiva zu beachten.

Abatacept (12)

- Zugelassen in Kombination mit MTX zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven RA bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich MTX, oder auf einen TNF α -Blocker ansprechen. Abatacept darf nur in Kombination mit MTX appliziert werden.
- Applikation als halbstündige Kurzinfusion ohne Prämedikation, Dosierung: 10 mg/kg KG.
- Initial in den Wochen 0, 2 bzw. 4 je eine Infusion, nachfolgend alle 4 Wochen eine weitere Infusion.
- Für abweichende Dosierungen (z. B. Verkürzung oder Verlängerung des Infusionsintervalls) liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Anakinra (13)

- Zur Behandlung der Symptome der RA in Kombination mit MTX bei Patienten, die nur unzureichend auf MTX allein ansprechen, zugelassen.
- Anwendung subkutan in Kombination mit MTX.
- Dosierung: 1 x 100 mg täglich.

Rituximab (14)

- Rituximab ist nur nach erfolgloser Anti-TNF α -Therapie zugelassen.
- Applikation zweimalig im Abstand von 2 Wochen jeweils 1000 mg als i.v.-Infusion.

- Prophylaktische Gabe von 100 mg Prednisolon-äquivalent i.v. (nicht obligat), einem Antihistaminikum und Paracetamol 1 g per os 30 Minuten vor der Infusion zur Prävention von Infusionsreaktionen.
- Nach dem ersten Behandlungszyklus mit Rituximab können sich humane antichimäre Antikörper (HACA) entwickeln und zu Überempfindlichkeitsreaktionen bei weiteren Behandlungszyklen führen. Daher ist der Nutzen gegenüber dem Risiko einer Behandlung mit Rituximab sorgfältig abzuwägen, bevor weitere Behandlungszyklen appliziert werden. Das Intervall zum nächsten Behandlungszyklus sollte 16 Wochen nicht unterschreiten.
- Da Rituximab eine nachhaltige B-Zelldepletion von 3–10 Monaten verursacht, ist vor Beginn einer Anschlusstherapie mit einem weiteren biologischen DMARD wie z. B. Abatacept oder Tocilizumab eine 8–12-wöchige Auswaschphase einzuhalten, um das Ausmaß der Immunsuppression zu begrenzen.

Tocilizumab (15)

- Tocilizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper mit blockierender Wirkung auf den IL-6-Rezeptor, ist nur für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA zugelassen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren nicht-biologischen DMARDs oder TNF α -Blockern angesprochen bzw. diese nicht vertragen haben.
- Applikation als Infusion alle 4 Wochen, max. Einzeldosis 1,2 g.
- Unverträglichkeitsreaktionen durch HACA können selten vorkommen.

Wirkungsweise

I. TNF α -Blocker

Ziel des pharmakotherapeutischen Ansatzes ist die Hemmung des an der Pathogenese der RA beteiligten proinflammatorischen Zytokins TNF α . Dies gelingt sowohl durch monoklonale Anti-TNF α -Antikörper (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Infliximab) als auch durch ein lösliches Rezeptor-Konstrukt (Etanercept). Die Halbwertszeiten der monoklonalen Antikörper liegen bei 2–3 Wochen, die des Rezeptor-Konstruktes bei 2–4 Tagen; daraus ergeben sich die Injektionsintervalle.

Adalimumab: Adalimumab war der erste vollständig humane Antikörper, der spezifisch an TNF α bindet und dessen biologische Funktion neutralisiert, indem es sowohl lösliches als auch membranständiges TNF α blo-

ckiert. Adalimumab beeinflusst dadurch biologische Reaktionen, die durch TNF α ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (17).

Certolizumab Pegol: Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes, humanisiertes Fab-Fragment, gekoppelt an Polyethylenglykol (PEG) mit Spezifität für humanes TNF α . Es hat eine dosisabhängige neutralisierende Wirkung auf membranassoziertes und lösliches humanes TNF. Eine Inkubation von Monozyten mit Certolizumab Pegol führte zu einer dosisabhängigen Hemmung der Lipopolysaccharid-(LPS)-induzierten TNF α - und Interleukin-1 β (IL-1 β)-Produktion in humanen Monozyten. Certolizumab Pegol besitzt keine Fc-Region (fragment crystallizable), wie sie in einem vollständigen Antikör-

per normalerweise vorhanden ist. Es bindet daher kein Komplement und verursacht keine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität. Es dürfte deshalb auch nicht in den fetalen Kreislauf gelangen, wie tierexperimentell gezeigt wurde. In vitro führt es nicht zur Apoptose in humanen peripheren, aus dem Blut gewonnenen Monozyten oder Lymphozyten oder zu einer Degranulation von Neutrophilen (18).

Golimumab: Golimumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der sowohl die lösliche als auch die membranständige Form des an der Pathogenese der RA beteiligten proinflammatorischen Zytokins TNF α inhibiert. Die Bindung von humanem TNF α durch Golimumab neutralisiert die TNF α -induzierte Zelloberflächenexpression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, vaskuläres Zelladhäsionsmolekül (VCAM)-1 und interzelluläres Adhäsionsmolekül (ICAM)-1 durch humane Endothelzellen (19).

Infliximab: Infliximab ist ein chimärer (Maus/Mensch) gegen TNF α gerichteter monoklonaler IgG₁-Antikörper, der sowohl lösliches als auch membranständiges TNF α bindet. Neben der nachweisbaren Reduktion von TNF α kommt es auch zur Verminderung der bei RA-Patienten erhöhten Akut-Phase-Proteine im Serum (CRP, Fibrinogen u. a.). Aufgrund der Gefahr der Antikörperbildung gegen die murinen Anteile des Moleküls und der abnehmenden Wirkung bei einer Monotherapie ist die Behandlung der RA nur in Kombination mit MTX zugelassen (20).

Etanercept: Etanercept ist ein Fusionsprotein, bei dem zwei rekombinante TNF-Rezeptormoleküle mit dem Fc-Anteil von humanem IgG₁ gekoppelt sind. Etanercept bindet und neutralisiert als kompetitiver Inhibitor sowohl TNF α als auch TNF β /Lymphotoxin β (LT β), so dass die beiden Zytokine nicht mehr an die zellständigen TNF- und LT-Rezeptoren binden können. Dadurch werden Entzündungsprozesse blockiert und die Krankheitsprogression verlangsamt (21).

II. Weitere Biopharmazeutika

Abatacept: Abatacept ist ein Fusionsmolekül bestehend aus CTLA-4 und der Fc-Region eines IgG₁-Moleküls. Abatacept blockiert die sogenannte T-Zell-Kostimulation. T-Lymphozyten brauchen zur Aktivierung zwei Signale. Einerseits die Erkennung eines spezifischen Antigens über den T-Zell-Rezeptor, andererseits ein zweites Signal über das auf T-Zellen konstitutiv vorhandene Oberflächenmolekül CD28, das an B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86) auf der Oberfläche von Antigen präsentierenden Zellen (APC) bindet. Diese Interaktion via CD28 bezeichnet man als Kostimulation. CTLA-4 erscheint

16–20 Stunden nach Beginn der T-Zell-Aktivierung auf der T-Zell-Oberfläche und bindet mit höherer Affinität an CD80/CD86 als CD28. Seine physiologische Funktion ist die Inhibition einer T-Zell-Aktivierung. Als lösliches CTLA-4-Rezeptorkonstrukt kann Abatacept CD28 aus seiner kostimulatorischen Bindung zwischen T-Zellen und APC verdrängen und eine Immunreaktion dadurch inhibieren (22).

Anakinra: Anakinra, ein rekombinant hergestellter Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA) ist ein natürlicher Interleukin-1 β (IL-1 β)-Inhibitor, der die proinflammatorische Aktivität des Zytokins IL-1 β durch kompetitive Bindung an den IL-1 β -Rezeptor neutralisiert. Anakinra hemmt in den Synovialdeckzellen der rheumatoiden Synovialitis die durch IL-1 β vermittelte pro-entzündliche Induktion von Stickstoffmonoxid (NO), sowie die Synthese von Prostaglandinen und matrix-degradierenden Metalloproteinasen (z. B. Kollagenase, Stromelysin) (23).

Rituximab: Rituximab, ein chimärer IgG-Antikörper, bindet spezifisch an das Membran-Antigen CD20, das auf gesunden wie malignen B-Zellen vor dem Plasmazellstadium zu finden ist. Die Bindung von Rituximab an die B-Lymphozyten bewirkt eine Lyse der Zellen. Nach Gabe von Rituximab kommt es deshalb zu einer B-Zell-Depletion, die für mehrere Monate anhält. Dadurch wird die Bildung von Autoantikörpern, die Zytokinproduktion und die Antigenpräsentation durch B-Zellen eingeschränkt und somit Entzündungsreaktion und Gelenkzerstörung gestoppt (24).

Tocilizumab: Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor, der noch murine Anteile enthält. Er blockiert die Aktivität von IL-6, einem pleiotropen proinflammatorischen Zytokin. Il-6 ist an verschiedenen Aktivierungsprozessen des natürlichen und adaptiven Immunsystems beteiligt, so z. B. an der Synthese von Akut-Phase-Proteinen (z. B. CRP) durch die Leber, an der T-Zell-Aktivierung und der Sekretion von Immunglobulinen. Somit spielt IL-6 eine wichtige Rolle bei Entstehung und Perpetuation von chronisch-entzündlichen Krankheiten des rheumatischen Formenkreises (25).

I. TNF α -Blocker

Adalimumab: Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) der Phase III untersucht. In einer Studie wurde Adalimumab kombiniert mit MTX bei 271 Patienten über 24 Wochen in unterschiedlichen Dosierungen gegenüber MTX und Placebo geprüft. Bei einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche war die ACR20 nach 24 Wochen bei 67,2 % (Placebo + MTX 14,5 %), eine ACR50-Response bestand nach 24 Wochen bei 55,2 % (Placebo + MTX 8,1 %) und eine ACR70-Response wurde bei 26,9 % (Placebo + MTX 4,8 %) der Patienten beobachtet. Diese Ergebnisse waren signifikant überlegen gegenüber Placebo plus MTX (jeweils $p < 0,001$) (26). In einer weiteren Studie wurde Adalimumab kombiniert mit MTX bei 619 Patienten über 52 Wochen in verschiedenen Dosierungen gegenüber MTX und Placebo untersucht. Bei der Dosis von 40 mg Adalimumab alle 2 Wochen lag die ACR20-Response nach 52 Wochen bei 59 % gegenüber 24 % bei den Patienten, die Placebo + MTX erhielten ($p < 0,001$) (27).

Certolizumab Pegol: In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 52 Wochen mit 982 Patienten wurde die Wirksamkeit von Certolizumab Pegol zusammen mit MTX bei Patienten mit RA, die auf die Behandlung mit MTX nicht angesprochen hatten, untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und einem von drei Behandlungsschemata zugewiesen: 393 Patienten erhielten Certolizumab Pegol 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, dann 200 mg alle 2 Wochen; 390 Patienten erhielten Certolizumab Pegol 400 mg alle 2 Wochen; 199 Patienten erhielten Placebo alle 2 Wochen. Eine signifikant bessere ACR20-Response wurde in beiden Gruppen, die Certolizumab Pegol + MTX erhielten, im Vergleich zu Placebo + MTX nach 24 Wochen erreicht: 58,8 % bzw. 60,8 % vs. 13,6 % (jeweils $p < 0,001$) (28). In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 24 Wochen mit 619 Patienten mit RA, die kein Ansprechen auf eine Therapie mit MTX zeigten, wurde Certolizumab Pegol (200 mg und 400 mg) + MTX alle 2 Wochen im Vergleich mit Placebo + MTX untersucht. Die Patienten wurden randomisiert einem von drei Behandlungsschemata zugewiesen: 246 Patienten erhielten Certolizumab Pegol 400 mg in den Wochen 0, 2 und 4, dann 200 mg alle 2 Wochen, 246 Patienten erhielten Certolizumab Pegol 400 mg alle 2 Wochen, 127 Patienten Placebo alle 2 Wochen. Signifikant mehr Patienten in den Gruppen unter Certolizumab Pegol 200 mg und 400 mg erreichten ein ACR20-Ansprechen im Vergleich mit Placebo ($p \leq 0,001$). Die Responderaten betragen 57,3 %, 57,6 % bzw. 8,7 % (29).

Etanercept: Etanercept wurde in mehreren doppelblinden RCTs geprüft. Als primärer Endpunkt für die Behandlung mit Etanercept wurde die 20-, 50- oder

70-prozentige Besserung nach den Responsekriterien gewählt (1). In einer Studie wurde bei 234 Patienten die Gabe von Etanercept (2 x 10 mg oder 2 x 25 mg/Woche) vs. Placebo verglichen. Eine ACR-Response von 20 % erreichten nach drei Monaten in der Verumgruppe (2 x 25 mg/Woche) 62 % der Patienten, in der Placebogruppe 23 % ($p < 0,001$) (30). In einer weiteren Studie ($n = 89$) war die Kombination MTX + Etanercept ($n = 59$, 2 x 25 mg/Woche) bei der ACR20-Response mit 71 % der Patienten ($n = 42$) gegenüber der von MTX + Placebo ($n = 30$) mit 27 % der Patienten ($n = 8$) nach 24 Wochen deutlich überlegen ($p < 0,001$) (31). In einer weiteren Studie mit 632 Patienten mit früher RA (Krankheitsdauer < 3 Jahre) wurde eine Gruppe mit einer Etanercept-Monotherapie (2 x 10 mg oder 2 x 25 mg/Woche) mit einer MTX-Monotherapie (7,5 bis 20 mg/Woche) verglichen. Nach sechs Monaten war die ACR-Response bei den mit Etanercept Behandelten (2 x 25 mg/Woche) signifikant höher als bei denen, die nur MTX erhielten; nach zwölf Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr. Der radiologische Score wies bei der Hemmung der Gelenkerstörung innerhalb der ersten sechs Monate in der Gruppe, die Etanercept erhielt, mit 0,30 einen niedrigeren Anstieg gegenüber 0,68 in der MTX-Gruppe auf ($p = 0,001$). Der Score zur Messung der Gelenkspaltverschmälerung zeigte dagegen in beiden Gruppen keine signifikante Differenz (32).

Golimumab: In einer Studie mit 444 Patienten erhielten jeweils 89 Patienten mit aktiver RA zu einer bestehenden, nicht ausreichend wirksamen MTX-Therapie in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie alle 4 Wochen Golimumab 50 mg oder 100 mg subkutan + MTX oral. Nach 14 Wochen hatten 55 % der Patienten mit 50 mg Golimumab + MTX und 56 % mit 100 mg Golimumab + MTX mindestens ein Ansprechen nach den ACR20-Kriterien erreicht, unter Placebo + MTX ($n = 133$) traf dies nur auf 33 % zu ($p = 0,001$, resp. $p < 0,001$). Eine weitere Gruppe, die Golimumab + Placebo ($n = 133$) erhielt, zeigte im Vergleich zu Placebo + MTX keine signifikante Verbesserung der ACR20-Kriterien ($p = 0,059$). Die körperliche Funktionsaktivität wurde mit dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) erhoben. Nach 24 Wochen hatten 68 % in der 50 mg-Gruppe und 72 % in der 100 mg-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung im HAQ-DI (jeweils $p < 0,001$) gegenüber 39 % der Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe. Patienten, die 100 mg Golimumab + Placebo erhielten, zeigten keine signifikante Verbesserung beim HAQ-DI gegenüber denen, die Placebo + MTX erhielten (45 %; $p = 0,276$) (33). In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 461 Patienten mit aktiver RA untersucht. Sie erhielten alle vier Wochen entweder 50 mg Golimumab ($n = 153$), 100 mg Golimumab ($n = 153$) oder Placebo ($n = 155$). Die Patienten waren zuvor mit mindestens einer Dosis eines anderen TNF α -Blockers behandelt worden und erhielten weiter-

hin nicht-biologische DMARDs. Primärer Endpunkt war der ACR20 nach 14 Wochen. 35 % der Patienten mit 50 mg Golimumab (Odds ratio [OR] 2,5; $p = 0,0006$), 38 % der Patienten mit 100 mg Golimumab (OR 2,8; $p = 0,0001$) und 18 % der Placebo-Patienten sprachen gemäß den ACR20-Kriterien an (34).

Infliximab: In der für die Zulassung von Infliximab relevanten Studie ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) wurde die Wirksamkeit bei 428 Patienten, die trotz einer Basistherapie mit Methotrexat weiterhin eine aktive RA hatten, in einer doppelblinden, fünfarmigen, randomisierten, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Patienten erhielten ein Jahr lang entweder MTX in der bisher applizierten Dosis plus ein Placebo oder MTX plus Infliximab i.v. in vier Behandlungsregimen (3 mg oder 10 mg/kg KG, jeweils alle 4 oder 8 Wochen). Bei der später zugelassenen Applikationsweise (3 mg/kg KG alle 8 Wochen + MTX) wurde unter Infliximab bei 36 von 86 Patienten (42 %) eine Verbesserung der ACR20-Kriterien (1) nachgewiesen gegenüber 15 von 88 Patienten (17 %) unter MTX plus Placebo. Der radiologische Score (niedrige Werte entsprechen besserer Hemmung der Progression der Gelenkzerstörung) lag in der Gruppe, die Infliximab plus MTX erhielt, bei 1,3, in der unter anschließlicher Therapie mit Methotrexat bei 7,0 (35).

II. Weitere Biopharmazeutika

Abatacept: In einer doppelblinden RCT erhielten 258 Patienten nach TNF α -Blocker-Versagen Abatacept zusätzlich zu einem nicht-biologischen DMARD. In der Verumgruppe erreichten 50,4 % eine ACR20-Response im Vergleich zu 19,5 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$) (36). In einer weiteren multizentrischen, doppelblinden RCT wurden 433 Patienten, die auf MTX nicht ausreichend angesprochen hatten, mit Abatacept behandelt, 219 erhielten Placebo. In der Verumgruppe lag die ACR20-Response nach 6 Monaten bei 67,9 % versus 39,7 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$), die ACR50-Response bei 39,9 % vs. 16,8 % ($p < 0,001$) bzw. die ACR70-Response bei 19,8 % vs. 6,5 % (37).

Anakinra: In einer 24-wöchigen, doppelblinden RCT an 472 Patienten erreichten in der höchsten Dosisgruppe (150 mg/Tag) 43 % der Patienten eine ACR20-Response gegenüber 27 % in der Placebogruppe ($p = 0,0014$). Dar-

über hinaus wurde eine Verlangsamung der radiologischen Progredienz in den Verumgruppen bereits in den ersten 24 Wochen beobachtet, die sich in einer Verlängerungsstudie über weitere 24 Wochen noch deutlicher zeigte (38). Bei 419 nicht ausreichend auf MTX ansprechenden RA-Patienten wurde Anakinra in unterschiedlichen Dosierungen oder Placebo zusätzlich gegeben. Bei einer Dosis von 1 mg/kg KG zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verumgruppe im ACR20- und ACR50-Kriterium (39).

Rituximab: In einer doppelblinden RCT wurden 517 Patienten, die auf eine oder mehrere TNF α -Blocker-Therapien nur ungenügend angesprochen hatten oder diese nicht vertrugen, untersucht. Die Patienten erhielten im Abstand von 15 Tagen zwei intravenöse Infusionen zu je 1000 mg Rituximab bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Methotrexat (10–25 mg/Woche). Nach 24 Wochen zeigte die Verumgruppe eine ACR20-Response von 51 % vs. 18 %, eine ACR50-Response von 27 % vs. 5 % und eine ACR70-Response von 12 % vs. 1 % (jeweils $p < 0,0001$) (40).

Tocilizumab: In einer doppelblinden RCT erhielten 1196 Patienten entweder 8 mg/kg KG Tocilizumab + MTX oder Placebo + MTX. Der primäre Endpunkt nach 24 Wochen war der Anteil von Patienten, die die Kriterien der ACR20-Response erfüllten. In der Verumgruppe erreichten 56 % der Patienten eine ACR20-Response gegenüber 27 % in der Placebogruppe ($p < 0,0001$). In einer weiteren doppelblinden RCT erhielten 623 Patienten mit unzureichendem klinischen Ansprechen auf MTX entweder 4 mg oder 8 mg/kg KG Tocilizumab oder Placebo alle vier Wochen + MTX. Hier zeigte sich eine ACR20-Response in der Verumgruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab erhielt, von 59 %, in der Verumgruppe, der 4 mg/kg Tocilizumab verabreicht wurden, von 48 % und in der Placebogruppe von 26 % (OR 4,0; 95 % Konfidenzintervall [CI] 2,6–6,1; $p < 0,0001$ für 8 mg/kg vs. Placebo und OR 2,6; 95 % CI 1,7–3,9; $p < 0,0001$ für 4 mg/kg KG vs. Placebo) (41). Bei einer doppelblinden RCT mit 499 Patienten erhielten die Patienten entweder 8 mg/kg KG Tocilizumab oder ein Placebo alle 4 Wochen kombiniert mit MTX. Die Patienten aus der Verumgruppe zeigten dabei eine ACR20-Response von 50 % vs. 10 % der Patienten der Placebogruppe ($p < 0,0001$) (42).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (7–15;17–25;43;44)

□ Nebenwirkungen

I. TNF α -Blocker

- Schwere bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen
- Reaktivierung latenter Tuberkulosen und eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen
- Sehr seltene Fälle von Leberversagen unter Infliximab-

Therapie ohne vorherige Zeichen einer Leberfunktionsstörung

- Erhöhungen von Leberwerten im Serum können bei allen TNF α -Blockern auftreten.
- Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienz NYHA III ist eine Kontraindikation für TNF α -Blocker-Therapie)

- Verschlechterung einer vorbestehenden intersti-tiellen Lungenerkrankung, z. B. einer „Rheuma-lunge“
- Auftreten demyelinisierender Erkrankungen
- Auftreten von Malignomen (u. a. Lymphome)
- Auftreten von ANAs, selten mit klinischen Zei-chen eines Lupus erythematoses
- Panzytopenien
- neutralisierende Antikörper

II. Weitere Biopharmazeutika

Abatacept

- Bakterielle und virale Infektionen
- Leukopenie
- Basalzellkarzinom

Anakinra

- Neutropenie
- Hautreaktionen an der Injektionsstelle

Rituximab

- Schwere bakterielle und virale Infektionen ein-schließlich opportunistischer Infektionen und Hepatitis B-Reaktivierung
- Erhöhtes Risiko für eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- Lupus Erythematoses (SLE) und Vaskulitis
- Schwere bullöse Hautreaktionen
- Unverträglichkeitsreaktion durch HACA

Tocilizumab

- Schwere bakterielle und virale Infektionen ein-schließlich opportunistischer Infektionen
- Divertikulitis, generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fi-steln und Abszesse
- Unverträglichkeitsreaktionen durch HACA

□ Kontraindikationen biologische DMARDs

Kontraindikation Infektionskrankheit/Pneumonie:
Keine Verordnung von biologischen DMARDs bei aktiven bakteriellen Infektionen, aktiver Tuberkulose, aktivem Herpes zoster sowie aktiven lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, schweren bakteriellen oder viralen Infekten der oberen Atemwege und nicht abgeheilten Hautulzera.

Hämatologische und onkologische Kontraindikationen:

Vorsicht bei Vorliegen von Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen und anderen Tumoren (5 Jahre Karenz). Ein Einsatz von TNF α -Blockern bei mehr als fünf Jahre lang behandeltem lymphoproliferativen Syndromen ist kontraindiziert.

Kardiale Kontraindikationen:

- Kein Einsatz von TNF α -Blockern bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 50 %.
- Größte Vorsicht ist auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen mit TNF α -Blockern geboten.

Hepatologische Kontraindikationen:

Kein Einsatz von TNF α -Blockern, Abatacept oder Rituximab bei akuter viraler Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (bei chronischer Hepatitis-B- oder C-Infektion siehe Fachinformationen der Wirkstoffe (www.fachinfo.de)).

Neurologische Kontraindikationen:

Kein Einsatz von TNF α -Blockern bei multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen.

Kontraindikationen bei Schwangerschaft und während der Stillzeit:

Kein Einsatz von biologischen DMARDs während einer geplanten oder laufenden Schwangerschaft und während der Stillzeit.

Weitere Empfehlungen

Impfempfehlungen (45)

- Alle empfohlenen Impfungen sollten nach Möglichkeit 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit biologischen DMARDs komplettiert werden.
- Eine Impfung mit Tot- und Toxoid-Impfstoffen ist auch unter laufender Therapie als unbedenklich anzusehen. Der erzielte Impfschutz kann vermindert sein. Bei Patienten unter Rituximab sollte eine Impfung 4 Wochen vor erneuter Rituximabgabe erfolgen.
- Keine Lebendimpfungen während einer Therapie mit biologischen DMARDs.
- Alle Patienten sollten einmal jährlich eine Influenza-Impfung erhalten. Außerdem sollte eine Impfung gegen Meningokokken und Pneumokokken erfolgen.

- Eine passive Immunisierung ist immer möglich.

Prä- und perioperative Empfehlungen (6)

- Bei einer Unterbrechung der Therapie aus Sicherheitsüberlegungen wird ein Absetzen des verwendeten TNF-Blockers zwei Halbwertszeiten vor der geplanten Operation empfohlen.

Tuberkulose-Screening (46)

- Röntgenbild des Thorax (falls nicht innerhalb der letzten 3 Monate erfolgt)
- Interferon-gamma Release Assay (höhere Spezifität) oder Tuberkulinhauttest

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben in mg ¹	Dosis ²	Kosten pro Gabe [€] ³	Kosten pro Jahr [€] ³
Biologische DMARDs					
TNFα-Blocker					
Adalimumab	Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze	2,9	40 mg / 2 Wochen s.c.	763,43	19.849,18 + evtl. MTX
Certolizumab Pegol	Cimzia® 200 mg Injektionslösung	14	Anfangsdosis: 400 mg Wochen 0, 2 und 4 s.c.	1347,29	19.535,75 ⁴ + evtl. MTX
			Erhaltungsdosis: 200 mg / 2 Wochen s.c.	673,65	
Etanercept	Enbrel® 50 mg Fertigspritze	7	1 x 50 mg / Woche s.c.	380,72	19.797,53 + evtl. MTX
Golimumab	Simponi® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze	-	1 x 50 mg / Monat s.c.	1531,59	18.379,12 + MTX
Infliximab	Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,75	3 mg/kg KG / 8 Wochen i.v.: 34–66 kg KG 67–100 kg KG	1607,87 ⁵ 2411,81 ⁵	12.862,96 ^{5,6} + MTX 19.294,44 ^{5,6} + MTX
Weitere Biopharmazeutika					
Abatacept	Orencia® 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	27	< 60 kg: 500 mg / 4 Wochen ⁷ i.v.	990,82 ⁸	13.871,48 ^{8,9} + MTX
			\geq 60 kg bis \leq 100 kg: 750 mg / 4 Wochen ⁷ i.v.	1486,23 ⁸	20.807,22 ^{8,9} + MTX
Anakinra	Kineret® 100 mg Injektionslösung in Fertigspritze	100	100 mg / Tag s.c.	33,37	12.179,92 + MTX
Rituximab	MabThera® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	-	2 x 1000 mg ¹⁰ i.v.	3568,40 ⁵	7136,80 ^{5,11} + MTX
Tocilizumab	RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	20	8 mg/kg KG / 4 Wochen ¹² i.v.	1453,67 ^{5,13}	18.897,74 ^{5,13} + evtl. MTX
Nicht biologische DMARDs¹⁴					
Methotrexat	Generikum, Fertigspritze	2,5	7,5–25 mg / Woche s.c./i.m./i.v.	13,65 – 30,98	709,64 – 1611,17 ¹⁵
Methotrexat	Generikum, Tablette	2,5	7,5–25 mg / Woche p.o.	0,81 – 3,10	41,91 – 161,06 ¹⁵

Stand Lauertaxe: 15.09.2010

¹Nach (16); ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴Kosten für 1. Behandlungsjahr; ⁵Kosten für Spritzen und Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ⁶Kosten für 1. Behandlungsjahr: Infusionen in Woche 0, 2 und 6, nachfolgend alle 8 Wochen; ⁷Dosierung: etwa 10 mg/kg KG; ⁸Kosten für Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ⁹Kosten für 1. Behandlungsjahr: Infusionen in Woche 0, 2 und 4, nachfolgend alle 4 Wochen; ¹⁰die zweite Gabe erfolgt zwei Wochen nach der ersten Gabe; ¹¹Kostenberechnung erfolgte für einen Zyklus; Jahreskosten (Kosten für mehrere Zyklen) wurden nicht dargestellt; es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit weiterer Behandlungszyklen mit Rituximab vor; der Nutzen ist gegenüber dem Risiko einer Behandlung mit Rituximab sorgfältig abzuwägen, bevor weitere Behandlungszyklen mit Rituximab gegeben werden; ¹²Dosierung: nicht weniger als 480 mg/4 Wochen; ¹³Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person; ¹⁴zu den nicht-biologischen DMARDs ist nur beispielhaft ein Wirkstoff aufgeführt; ¹⁵durch Kombination mit 5–15 mg Folsäure/Woche jeweils zwei Tage nach der MTX-Gabe erhöhen sich die Jahreskosten um 6,46–19,38 €.

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: DGRh-Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis; 2. überarbeitete Auflage (Stand 2007): <http://dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetsicherung/Leitlinien/gesamt.pdf>. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
2. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Empfehlungen für die medikamentöse Therapie: <http://www.dgrh.de/2696.html>. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2010.
3. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Medikamentöse Therapie: <http://dgrh.de/qualitaetsmanual5.html>. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
4. van Vollenhoven RF: Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 531-541.
5. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R et al.: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 Suppl 1: i2-29.
6. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Stand März 2006): http://dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetsicherung/Therapie-Empfehlungen/TNF-Blocker_06.pdf. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
7. Abbott: Fachinformation "Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: Juli 2010.
8. UCB: Fachinformation "Cimzia® 200 mg Injektionslösung". Stand: Oktober 2009.
9. Wyeth: Fachinformation "Enbrel® 50 mg Fertigspritze". Stand: Mai 2010.
10. Essex Pharma GmbH: Fachinformation "Simponi® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: März 2010.
11. Essex Pharma GmbH: Fachinformation "Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2010.
12. Bristol-Myers Squibb: Fachinformation "Orencia 250 mg Pulver". Stand: Juli 2010.
13. EMA: Kineret®: European Public Assessment Report (EPAR) (product information): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000363/human_med_000874.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 22. Februar 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
14. Roche: Fachinformation "MabThera®". Stand: März 2010.
15. Roche Registration Limited: Fachinformation "RoActemra® 200 mg/ml". Stand: Juni 2010.
16. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2010. Berlin: DIMDI, 2010.
17. EMA: Humira®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 14. Juli 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
18. EMA: Cimzia®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 21. Januar 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
19. EMA: Simponi®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 21. Juni 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
20. EMA: Remicade®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 28. Mai 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
21. EMA: Enbrel®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 02. Juni 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
22. EMA: Orencia®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human_med_000958.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 23. Juli 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
23. EMA: Kineret®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000363/human_med_000874.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 22. Februar 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
24. EMA: Mabthera®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 15. April 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
25. EMA: RoActemra®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Stand: 16. Juli 2010. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
26. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the AR-MADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
27. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al.: Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-1411.
28. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr. et al.: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319-3329.
29. Smolen J, Landewe RB, Mease P et al.: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804.
30. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al.: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-486.
31. 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: 253-259.
32. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al.: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593.
33. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L et al.: Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor (alpha) given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 789-796.
34. Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al.: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210-221.
35. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW 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: 1594-1602.
36. Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al.: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-1123.
37. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al.: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-876.
38. Bresnihan B, varo-Gracia JM, Cobby M et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-2204.
39. Bresnihan B: The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 17-20.
40. 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: 2793-2806.
41. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al.: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
42. Emery P, Keystone E, Tony HP et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
43. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al.: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.
44. FDA: Medwatch - The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program - Safety Information: Remicade (infliximab): <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155493.htm>. Stand: 19.06.2009. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
45. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Impfeempfehlungen für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: <http://www.dgrh.de/impfeempfehlung.html>. Stand: November 2008. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.
46. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF- α -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen: <http://dgrh.de/tnfblockertbc.html?&0>. Stand: Juli 2009. Zuletzt geprüft: 26. August 2010.