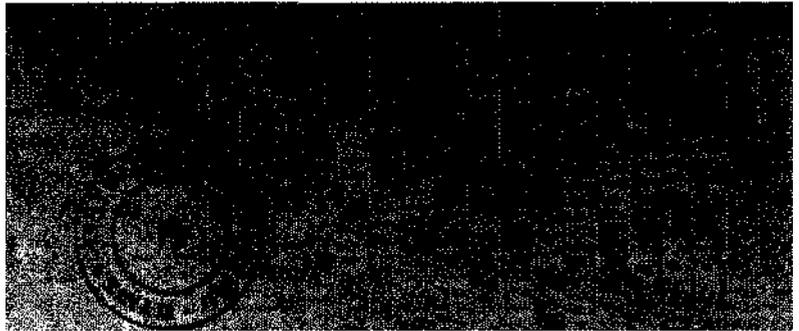


# Basistherapie der rheumatoiden Arthritis



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Epidemiologie (W. Mau, A. Zink)</b>	<b>24</b>
1.1.	Einführung .....	24
1.2.	Falldefinition .....	24
1.3.	Prävalenz und Inzidenz .....	25
1.4.	Genetische Faktoren und exogene Determinanten des RA-Vorkommens .....	26
1.5.	Sozialmedizinische Bedeutung .....	27
1.6.	Versorgungsepidemiologie .....	28
1.7.	Literatur .....	29
	<b>Zelluläre Mechanismen der Gelenkdestruktion (Th. Pap, R.E. Gay, St. Gay)</b>	<b>34</b>
2.1.	Einleitung .....	34
2.2.	Die Synovialmembran bei RA .....	35
2.3.	Erkenntnisse aus Tiermodellen .....	36
2.4.	Aktivierete Fibroblasten bei RA .....	37
2.5.	Zytokinmilieu .....	39
2.6.	Matrixzerstörung .....	39
2.7.	Literatur .....	40
^	<b>Immunpathogenese (St. Bläß, J.-M. Engel, G.-R. Burmester)</b>	<b>46</b>
3.1.	Der Rheumatologische Homunculus .....	47
3.2.	Xenogene Antigene .....	49
3.3.	Autoantigene, die nicht im Gelenk vorkommen .....	50
3.4.	Autoantigene, spezifisch im Gelenk exprimiert .....	51
3.5.	Ubiquitäre Autoantigene .....	52
	<b>Anamnese und klinische Untersuchung (W. Keitel, R. Keitel)</b>	<b>60</b>
4.1.	<b>Anamnese</b> .....	<b>60</b>
4.2.	<b>Klinische Untersuchung</b> .....	<b>61</b>
4.2.1.	Untersuchungsgang und Inspektion .....	61
4.2.2.	Palpation .....	61
4.2.3.	Funktionsprüfungen .....	62
4.3.	Untersuchung der Gelenke und einzelner Regionen .....	63
4.3.1.	Distale Interphalangeal- (DIP-) Gelenke der Finger II - V (Fingerendgelenke) .....	63
4.3.2.	Proximale Interphalangeal- (PIP-) Gelenke der Finger II - V (Fingermittelgelenke) .....	63
4.3.3.	Interphalangeal- (IP-) Gelenk des Daumens (Daumenendgelenk) .....	64
4.3.4.	Metacarpophalangeal- (MCP-) Gelenke I - V (Fingergrundgelenke) .....	64
4.3.5.	Carpometacarpal- (CMC-) Gelenk I (Daumensattel- bzw. Daumenwurzelgelenk) .....	64
4.3.6.	Radiocarpal-(RC-)Gelenk (Handgelenk) .....	65
4.3.7.	Finger und Hand als Ganzes .....	65
4.3.8.	Ellenbogengelenk .....	66
4.3.9.	Schultergürtel .....	67
4.3.10.	Temporomandibulargelenk (Kiefergelenk) .....	68
4.3.11.	Hüftgelenk, Iliosakralgelenk und Beckengürtel .....	69
4.3.12.	Kniegelenk .....	69
4.3.13.	Talocruralgelenk (oberes Sprunggelenk) .....	70

4.3.14.	Talocalcaneonavicular-und Talocalcaneal-(Subtalar-)Gelenk (vordere und hintereAbteilung des unteren Sprunggelenkes).....	71
4.3.15.	Tarsalgelenke.....	71
4.3.16.	Metatarsophalangeal- (MTP-) Gelenke II - V (Zehengrundgelenke).....	71
4.3.17.	Metatarsophalangeal- (MTP-) Gelenk I (Großzehengrundgelenk).....	71
4.3.18.	Zehen und Fuß als Ganzes.....	72
4.3.19.	Halswirbelsäule (HWS).....	72
4.3.20.	Übrige Wirbelsäulenabschnitte.....	73
4.4.	Dokumentation der Befunde.....	73
4.5.	Literatur.....	74

## **m Klinische und labormedizinische Parameter zur Verlaufsbeurteilung (R. Rau)76**

5.1.	Quantifizierung des Gelenkbefalls.....	77
5.2.	Akute-Phase-Proteine.....	79
5.3.	Schmerz.....	79
5.4.	Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität.....	79
5.5.	Funktionelle Beeinträchtigung.....	79
5.6.	Röntgenbild.....	79
5.7.	Indices der Krankheitsaktivität.....	80
5.8.	Indices zur Messung der aktuellen Krankheitsaktivität.....	80
5.9.	Besserungskriterien.....	80
5.10.	Remissionskriterien.....	81
5.11.	Literatur.....	82

## **^| Patienten-zentrierte Outcomes-Erfassung bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (O. Shanga, G. Stucki) 86**

6.1.	Die Bedeutung von patienten-zentrierten Outcomes bei muskuloskelettalen Erkrankungen.....	86
6.2.	Outcomes in der Medizin - eine Begriffsdefinition.....	87
6.3.	Erfassung von patienten-zentrierten Outcomes bei muskuloskelettalen Erkrankungen.....	87
6.4.	Praktischer Einsatz von Instrumenten zur Erfassung von patienten-zentrierten Outcomes..	89
6.4.1.	Instrumente zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitsstatus.....	90
6.4.2.	Instrumente zur Erfassung des krankheitsspezifischen Gesundheitsstatus bei Patienten mit RA ..	92
6.5.	Grenzen von Instrumenten zur Erfassung patienten-zentrierter Outcomes.....	95
6.6.	Umfassende Beurteilung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis - Klinisches Qualitätsmanagement.....	96
6.7.	Literatur.....	97

## **^| Methoden zur Messung röntgenologischer Veränderungen (S. Wassenberg) 102**

7.1.	Einleitung.....	102
7.2.	Allgemeine Voraussetzungen.....	102
7.2.1.	Röntgenzeichen der rheumatoiden Arthritis.....	102
7.2.2.	Welche Gelenke sind für Verlaufsbeobachtungen geeignet?.....	103
7.2.3.	Technische Voraussetzungen.....	103
7.3.	Methoden zur Röntgenprogressionsmessung.....	104
7.3.1.	Methoden mit globaler Beurteilung des Schweregrades.....	104
7.3.1.1.	Steinbrocker Kriterien.....	104

7.3.1.2.	Kellgren	104
7.3.2.	Semiquantitative Methoden zur Messung der Röntgenprogression	104
7.3.2.1.	Methode des Empire Rheumatism Council	104
7.3.2.2.	Methode von Sharp	104
7.3.2.3.	Methode von Larsen	105
7.3.2.4.	Methode von Genant	106
7.3.2.5.	Methode von Kaye und Nance	107
7.3.2.6.	Methode nach van der Heijde	107
7.3.2.7.	Der Ratingen Score	108
7.4.	Qualitätsvergleich der Röntgen-Scoring-Methoden	109
7.4.1.	Qualitätskriterien klinischer Messmethoden	109
7.4.2.	Statistische Methoden zur Reliabilitätsmessung	109
7.4.3.	Untersuchungen zur Messung der Reliabilität von Methoden zur Röntgenprogressionsmessung	109
7.5.	Zusammenfassung	110
7.6.	Literatur	111
<b>ff</b>	<b>Einführung in die Basistherapie (R. Rau)</b>	<b>114</b>
8.1.	Einleitung	114
8.2.	Wahl des Basistherapeutikums	116
8.2.1.	Anamnestiche und klinische Daten	116
8.2.2.	Bedeutung prognostischer Faktoren	116
8.2.3.	Indikatoren der Krankheitsaktivität	116
8.2.3.1.	Erosivität	116
8.2.3.2.	CRP	117
8.2.3.3.	ESG	117
8.2.3.4.	Klinische Krankheitsaktivität	117
8.2.3.5.	Hämoglobin	117
8.2.3.6.	Thrombozyten	118
8.2.4.	Rheumafaktoren	118
8.2.5.	Marker der Knorpel- und Knochendestruktion	118
8.2.5.1.	Marker des Knorpelabbaus	118
8.2.5.2.	Marker des Knochenabbaus	118
8.2.6.	Matrixmetalloproteinasen	119
8.2.7.	Genetische Marker	119
8.2.8.	Wertigkeit prognostischer Faktoren	120
8.3.	Berücksichtigung von Studienergebnissen für die Wahl des Therapeutikums (evidence based medicine)	120
8.3.1.	Studien zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit	120
8.3.2.	Studien zur Frage der Röntgenprogressionshemmung	122
8.4.	Differentialindikation und praktische Durchführung der Basistherapie	123
8.5.	Literatur	126
<b>^J</b>	<b>(Hydroxy-)Chloroquin (M. Schneider)</b>	<b>132</b>
9.1.	Einleitung	132
9.2.	Pharmakologie	132
9.2.1.	Wechselwirkungen	132
9.3.	Wirkungsmechanismus	132
9.4.	Klinische Wirksamkeit	133
9.4.1.	SLE	136
9.4.2.	Andere rheumatische Erkrankungen	137

9.5.	Nebenwirkungen .....	137
9.6.	Praktische Durchführung und Überwachung der Therapie .....	139
9.6.1.	Dosierung .....	139
9.6.2.	Monitoring .....	139
9.6.3.	Kontraindikationen .....	140
9.6.4.	Schwangerschaft und Stillzeit .....	140
9.7.	Literatur .....	141
<b>^ </b>	<b>Parenterales Gold (R. Rau)</b>	<b>146</b>
10.1.	Geschichte .....	146
10.2.	Pharmakologie der parenteralen Goldsalze .....	146
10.2.1.	Goldverbindungen .....	146
10.2.2.	Goldverteilung .....	147
10.2.3.	Pharmakokinetik .....	147
10.3.	Wirkungsmechanismus .....	148
10.4.	Klinische Wirksamkeit .....	150
10.4.1.	Kontrollierte Studien .....	150
10.4.2.	Offene Studien .....	150
10.4.3.	Beeinflußung der Lebensqualität und der Mortalität .....	151
10.4.4.	Studien zum Vergleich unterschiedlicher Golddosen .....	151
10.4.5.	Beeinflußung der röntgenologischen Progression .....	151
10.4.6.	Vergleich mit anderen Basistherapeutika .....	154
10.4.7.	Kombination mit anderen Basistherapeutika .....	155
10.5.	Nebenwirkungen .....	155
10.5.1.	Postinjektionsreaktionen .....	156
10.5.2.	Haut und Schleimhäute .....	156
10.5.3.	Niere .....	157
10.5.4.	Hämatologische Komplikationen .....	158
10.5.5.	Leber .....	158
10.5.6.	Seltene Nebenwirkungen .....	159
10.6.	Gold in Schwangerschaft und Stillzeit .....	159
10.7.	Praktische Durchführung der Therapie .....	159
10.8.	Literatur .....	161
<b>^ </b>	<b>Orales Gold (R. Rau)</b>	<b>170</b>
11.1.	Einleitung .....	170
11.2.	Pharmakologie .....	170
11.3.	Wirkungsmechanismus .....	171
11.4.	Klinische Wirksamkeit .....	171
11.4.1.	Placebo-kontrollierte Studien .....	« 171
11.4.2.	Vergleich mit anderen Basistherapeutika .....	172
11.4.3.	Beeinflußung der Röntgenprogression .....	174
11.5.	Nebenwirkungen .....	175
11.6.	Praktische Durchführung der Behandlung .....	176
11.7.	Literatur .....	178

	<b>Methotrexat (R. Rau)</b>	<b>184</b>
12.1.	Einleitung	184
12.2.	Pharmakologie	184
12.2.1.	Chemie	184
12.2.2.	Bioverfügbarkeit	184
12.2.3.	Plasmakinetik	185
12.2.4.	Metabolismus	185
12.2.5.	Arzneimittelinteraktionen	185
12.3.	Wirkungsmechanismus	185
12.3.1.	Wirkungen auf das Immunsystem	186
12.3.2.	Beeinflussung von Zytokinen	186
12.3.3.	Entzündungshemmende Wirkung	186
12.4.	Klinische Wirksamkeit	186
12.4.1.	Pilotstudien und Placebo-kontrollierte Studien	186
12.4.2.	Langzeitbeobachtungsstudien	187
12.4.3.	Beeinflussung der röntgenologisch erkennbaren Progression	188
12.4.4.	Vergleich mit anderen Basistherapeutika	189
12.4.5.	Kombination mit anderen Basistherapeutika	190
12.4.6.	Wirkung auf extraartikuläre Manifestationen der RA	190
12.5.	Nebenwirkungen der niedrig dosierten MTX-Behandlung	191
12.5.1.	Gastrointestinaltrakt	192
12.5.2.	Haut und Schleimhäute	192
12.5.3.	Hämatopoetisches System	192
12.5.4.	Zentrales Nervensystem	192
12.5.5.	Respirationsorgane	192
12.5.6.	Leber	193
12.5.7.	Infektionen	196
12.5.8.	Nieren	196
12.5.9.	Gonaden	196
12.5.10.	Karzinogenität	196
12.5.11.	Knochen	197
12.6.	Frage der Folsäure-Substitution	197
12.7.	Praktische Durchführung und Überwachung der Therapie	197
12.8.	Literatur	199
	<b>Azathioprin (E. Gromnica-Ihle)</b>	<b>210</b>
13.1.	Einleitung	210
13.2.	Pharmakologie	210
13.2.1.	Biochemie	210
13.2.2.	Pharmakokinetik	210
13.3.	Wirkungsmechanismus	211
13.4.	Klinische Wirksamkeit	211
13.4.1.	Placebo-kontrollierte Studien	211
13.4.2.	Vergleichsstudien zwischen Azathioprin und anderen DMARDs	213
13.4.3.	Vergleichsstudien zwischen Azathioprin und Methotrexat	214
13.4.4.	Kombinationstherapiestudien mit Azathioprin	215
13.4.5.	Dosierungen und Wirksamkeitseintritt des Azathioprins	217
13.5.	Nebenwirkungen	217
13.5.1.	Hämatologische Nebenwirkungen	217

13.5.2.	Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	218
13.5.3.	Infektabwehrschwäche.....	218
13.5.4.	Hypersensitivitätsreaktionen.....	218
13.5.5.	Malignomrisiko.....	218
13.5.6.	Azathioprin und Schwangerschaft.....	218
13.6.	Praktische Durchführung und Überwachung der Therapie.....	218
13.6.1.	Dosierung.....	219
13.6.2.	Art der Anwendung.....	219
13.6.3.	Wirkungseintritt.....	219
13.6.4.	Überwachungsprogramm.....	219
13.6.5.	Indikation zur Therapieunterbrechung und Kontaktaufnahme mit dem verordnenden Arzt.....	220
13.6.6.	Wechselwirkung mit anderen Medikamenten.....	220
13.6.7.	Sonstiges.....	220
13.7.	Literatur.....	220

## **g | | Sulfasalazin (K. Krüger) 226**

14.1.	Einleitung.....	226
14.2.	Pharmakologie.....	226
14.2.1.	Chemie.....	226
14.2.2.	Bioverfügbarkeit.....	226
14.2.3.	Metabolisierung.....	226
14.2.4.	Verteilung.....	227
14.2.5.	Arzneimittel-Interaktionen.....	227
14.3.	Wirkungsmechanismen.....	227
14.4.	Klinische Wirksamkeit.....	227
14.4.1.	Placebo-kontrollierte Studien.....	227
14.4.2.	Vergleich mit anderen Basistherapeutika.....	228
14.4.3.	Langzeitbeobachtungen und Drug Survival-Studien.....	228
14.4.4.	Beeinflussung der radiologischen Progression.....	228
14.4.5.	Einsatz in der Kombinationstherapie.....	229
14.5.	Nebenwirkungen der Therapie mit Sulfasalazin.....	229
14.5.1.	"Minor Symptoms" - Gastrointestinaltrakt und ZNS.....	230
14.5.2.	Haut.....	230
14.5.3.	Hämatologische Nebenerscheinungen.....	230
14.5.4.	Verschiedene.....	230
14.6.	Praktische Durchführung und Überwachung der Therapie.....	230
14.7.	Literatur.....	231

## **^ | D-Penicillamin (M. Keysser) 236**

15.1.	Einleitung.....	236
15.2.	Pharmakologie.....	236
15.2.1.	Chemie.....	236
15.2.2.	Pharmakokinetik.....	236
15.2.3.	Wirkungsmechanismus.....*	236
15.3.	Klinische Anwendung.....	237
15.3.1.	Indikationen und Kontraindikationen.....	237
15.3.1.1.	Indikationen.....	237
15.3.1.2.	Kontraindikationen.....	237
15.3.2.	Klinische Wirksamkeit.....	237
15.3.3.	Nebenwirkungsprofil.....	237

15.3.3.1.	Verdauungstrakt .....	238
15.3.3.2.	Haut und Schleimhäute .....	238
15.3.3.3.	Niere .....	238
15.3.3.4.	Blut .....	238
15.3.3.5.	Nervensystem .....	238
15.3.3.6.	Lunge .....	238
15.3.3.7.	Autoimmunsyndrome .....	239
15.3.3.8.	Zusammenfassung .....	239
15.3.4.	Praktische Durchführung der Therapie .....	239
15.3.4.1.	Dosierung .....	239
15.3.4.2.	Art der Anwendung .....	239
15.3.4.3.	Wirkungseintritt .....	239
15.3.4.4.	Überwachungsprogramm .....	239
15.3.4.5.	Indikation zur Therapieunterbrechung oder Kontaktaufnahme mit dem verordnenden Arzt .....	240
15.4.	Literatur .....	240
<b>^ </b>	<b>Cyclophosphamid (G. Keysser)</b>	<b>244</b>
16.1.	Einleitung .....	244
16.2.	Pharmakologie .....	244
16.2.1.	Chemie .....	244
16.2.2.	Pharmakokinetik .....	244
16.3.	Wirkungsmechanismus .....	245
16.4.	Klinische Wirksamkeit .....	245
16.4.1.	Monotherapie .....	245
16.4.2.	Wirksamkeit einer intravenösen Bolustherapie .....	245
16.4.3.	Wirksamkeit der oralen Therapie .....	245
16.4.4.	Kombinationstherapie mit anderen Basistherapeutika .....	246
16.4.5.	Einfluß der CYC-Therapie auf die radiologische Progression .....	247
16.4.6.	Hochdosis-Cyclophosphamidtherapie und Stammzelltransplantation .....	247
16.4.7.	Behandlung von Organkomplikationen der RA .....	248
16.5.	Nebenwirkungsprofil .....	248
16.5.1.	Mutagenität .....	248
16.5.2.	Infektanfälligkeit .....	248
16.5.3.	Gonaden .....	248
16.5.4.	Ableitende Harnwege .....	248
16.5.5.	Knochenmark .....	248
16.5.6.	Magen-Darm-Trakt .....	248
16.5.7.	Leber .....	248
16.5.8.	Andere Nebenwirkungen .....	249
16.6.	Praktische Durchführung .....	250
16.6.1.	Indikationen .....	250
16.6.2.	Kontraindikationen .....	250
16.6.3.	Praktische Durchführung der Therapie .....	250
16.6.4.	Indikationen für den Abbruch der CYC-Behandlung .....	251
16.7.	Literatur .....	251
<b>^ </b>	<b>Cyclosporin A (B. Manger)</b>	<b>254</b>
17.1.	Einleitung .....	254
17.2.	Pharmakologie .....	254
17.2.1.	Bioverfügbarkeit .....	254
17.2.2.	Plasmakinetik .....	255

17.2.3.	Metabolismus und Elimination .....	255
17.2.4.	Arzneimittelinteraktionen .....	255
17.3.	Wirkungsmechanismus .....	255
17.4.	Klinische Wirksamkeit .....	255
17.4.1.	Pilotstudien und placebokontrollierte Studien .....	255
17.4.2.	Vergleich mit anderen Basistherapeutika .....	256
17.4.3.	Studien mit der CsA-Mikroemulsion .....	256
17.4.4.	Beeinflussung der Röntgenprogression .....	256
17.4.5.	Kombination mit anderen Basistherapeutika .....	256
17.4.6.	Wirkung auf extraartikuläre Manifestationen der RA .....	257
17.5.	Nebenwirkungen der CsA-Therapie .....	257
17.5.1.	Niere, Elektrolyte und Blutdruck .....	257
17.5.2.	Malignome .....	257
17.5.3.	Infektionen .....	258
17.5.4.	Nervensystem .....	258
17.5.5.	Gastrointestinaltrakt .....	258
17.5.6.	Dermatologische Komplikationen .....	258
17.6.	Empfehlungen für die Durchführung und Überwachung der Therapie .....	258
17.6.1.	Indikationen und Kontraindikationen .....	258
17.6.1.1.	Indikationen .....	258
17.6.1.2.	Kontraindikationen .....	258
17.6.2.	Empfehlungen von Internationalen Consensus-Konferenzen .....	258
17.7.	Literatur .....	259
●	<b>Leflunomid (K. Schmidt)</b>	<b>264</b>
18.1.	Einleitung .....	264
18.2.	Pharmakologie und Pharmakokinetik .....	264
18.3.	Wirkungsmechanismen .....	265
18.4.	Klinische Wirksamkeit .....	266
18.5.	Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) .....	269
18.6.	Praktische Durchführung und Überwachung der Therapie .....	269
18.7.	Zusammenfassung .....	270
18.8.	Literatur .....	270
●	<b>Zytokininhibitoren (O. Sander)</b>	<b>274</b>
19.1.	Einleitung .....	274
19.2.	Pharmakologie .....	274
19.2.1	Biochemie .....	274
19.2.1.1.	Monoklonale (anti-TNF) Antikörper .....	274
19.2.1.1.1.	Chimärer Antikörper (cA2, Infliximab) .....	274
19.2.1.1.1	Humanisierter Antikörper (CDP571, Celltech, BAY 103356, Bayer) .....	275
19.2.1.1.3	Humaner Antikörper (D2E7, Knoll) .....	275
19.2.1.2.	Rezeptor-Fusionsproteine (TNFR-IgG) .....	275
19.2.1.3.	Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1RA) .....	275
19.2.2	Pharmakokinetik .....	275
19.2.2.1.	Monoklonale (anti-TNF) Antikörper .....	275
19.2.2.2.	Rezeptor-Fusionsproteine (TNFR-IgG) .....	276
19.2.2.3.	Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1RA) .....	276
19.3.	Wirkungsmechanismus .....	276
19.3.1	TNF bindende Substanzen .....	276

19.3.1.1.	Bindung von löslichem TNF $\alpha$ .....	276
19.3.1.2.	Bindung von löslichem TNF $\beta$ .....	277
19.3.1.3.	Bindung von löslichem TNF Rezeptor (sTNFR) .....	277
19.3.1.4.	Bindung an membranständiges TNF $\alpha$ .....	277
19.3.1.5.	Indirekte Effekte .....	277
19.3.1.6.	Längerfristige möglicherweise induzierbare Effekte .....	277
19.3.2.	IL-1 Rezeptorantagonist .....	278
19.4.	Klinische Wirksamkeit .....	278
19.4.1.	TNF-bindende Substanzen .....	278
19.4.1.1.	Ergebnisse aus kontrollierten bzw. Langzeit-Studien .....	278
19.4.1.1.1.	Der chimäre Antikörper cA2 (Infliximab, Remicade) .....	278
19.4.1.1.2.	Der humanisierte Antikörper CDP571 .....	279
19.4.1.1.3.	Der humanisierte Antikörper Bay1 03356 .....	279
19.4.1.1.4.	Der humane Antikörper D2E7 .....	279
19.4.1.1.5.	Das p55 TNFR-IgG1 Fusionsprotein Ro45-2081 .....	280
19.4.1.1.6.	Das p75 TNFR-IgG1 Fusionsprotein (Etanercept, Enbrel) .....	282
19.4.1.2.	Eigene klinische Erfahrung mit dem p55TNFR-Fusionsprotein und dem humanen Antikörper D2E7 bei 188 Patienten über 5 Jahre .....	283
19.4.1.2.1.	p55TNFR-Fusionsprotein (Lenercept) .....	283
19.4.1.2.2.	D2E7 .....	283
19.4.2.	Interleukin -1 Rezeptorantagonist (IL-1 RA, Anakinra) .....	283
19.4.2.1.	Ergebnisse aus Studien .....	283
19.4.2.2.	Eigene klinische Erfahrung bei 39 Patienten über 4 Jahre .....	284
19.5.	Nebenwirkungsprofil .....	285
19.5.1.	TNF-bindende Substanzen .....	285
19.5.1.1.	Grundlagen und allgemeine Häufigkeit .....	285
19.5.1.2.	Lokale Nebenwirkungen am Applikationsort .....	285
19.5.1.3.	Unverträglichkeitsreaktionen/Allergien/Antikörper gegen das Medikament .....	285
19.5.1.4.	Autoantikörper .....	287
19.5.1.5.	Infektionen .....	287
19.5.1.6.	Tumoren .....	288
19.5.1.7.	Andere/seltene Nebenwirkungen .....	288
19.5.2.	IL-1 Rezeptor Antagonist .....	288
19.5.2.1.	Grundlagen und allgemeine Häufigkeit .....	288
19.5.2.2.	Lokale Nebenwirkungen am Applikationsort .....	288
19.5.2.3.	Unverträglichkeitsreaktionen/Allergien/Antikörper gegen das Medikament .....	289
19.5.2.4.	Autoantikörper .....	289
19.5.2.5.	Infektionen .....	289
19.5.2.6.	Bösartige Neubildungen .....	289
19.5.2.7.	Andere/seltene Nebenwirkungen .....	289
19.6.	Praktische Durchführung und Überwachung der Therapie .....	289
19.6.1.	Indikationen .....	289
19.6.2.	Kontraindikationen .....	289
19.6.3.	Wahl des Medikamentes .....	290
19.6.3.1.	Dosierungsempfehlung .....	290
19.6.3.2.	Therapieplanung .....	290
19.6.4.	Probleme unter der Therapie .....	<b>290</b>
19.6.4.1.	Die erhoffte Wirkung bleibt aus .....	290
19.6.4.2.	Wirkverlust .....	291
19.6.4.3.	Infektionen .....	291
19.6.4.4.	Schwangerschaften/Stillzeit .....	291
19.6.4.5.	Operationen .....	291
19.6.4.6.	Zytokin-Release-Syndrom .....	291

19.6.4.7.	Allergie.....	292
19.6.4.8.	Hautreaktionen.....	292
19.6.5.	Kontrolluntersuchungen vor und während der Therapie.....	292
19.6.6.	Probleme nach Beendigung der Therapie.....	292
19.7.	Literatur.....	293
	<b>Kombinationstherapie (H. Menninger)</b>	<b>298</b>
20.1.	Einleitung.....	298
20.2.	Konventionelle Basistherapie.....	298
20.2.1.	Methotrexat (MTX) als Kombinationspartner.....	298
20.2.1.1.	Kombination von Methotrexat mit Cyclosporin (CsA).....	299
20.2.1.2.	Kombination von Methotrexat mit Sulfasalazin (SSZ).....	302
20.2.1.3.	Kombination von Methotrexat nur mit Chloroquin(-derivaten, CQ/HCQ).....	306
20.2.1.4.	Kombination von Methotrexat mit Azathioprin (AZA) und ggf. Hydroxychloroquin (HCQ).....	308
20.2.2.	Intramuskuläres Gold (Au) als Kombinationspartner.....	311
20.2.2.1.	Kombination von intramuskulärem Gold mit Cyclosporin (CsA).....	311
20.2.2.2.	Kombination von intramuskulärem Gold mit Chloroquin(-derivaten, CQ/HCQ).....	311
20.2.2.3.	Kombination von intramuskulärem Gold mit Methotrexat (MTX).....	314
20.2.3.	Sulfasalazin (SSZ) als Kombinationspartner.....	316
20.2.4.	Kombination von oralem Gold mit Methotrexat (MTX).....	316
20.2.5.	Chloroquin(-derivate, CQ/HCQ) als Kombinationspartner.....	319
20.2.6.	Zusammenfassende Bewertung der Studien.....	319
20.3.	Neuentwicklungen.....	320
20.3.1.	TNF $\alpha$ -Antagonisten.....	320
20.3.1.1.	Etanercept (ETA).....	320
20.3.1.2.	Infliximab (INFL).....	321
20.3.1.3.	D <sub>2</sub> E.....	321
20.3.2.	Leflunomid.....	321
20.4.	Kombinationsmuster.....	322
20.5.	Praktische Durchführung und Überwachung der Kombinationstherapie.....	323
20.6.	Zusammenfassung.....	324
20.7.	Literatur.....	325
	<b>Rolle der systemischen Corticosteroide in der Langzeittherapie</b>	
	<b>(Ch. Specker)</b>	<b>332</b>
21.1.	Einleitung.....	332
21.2.	Pharmakologie.....	332
21.2.1.	Biochemie.....	332
21.2.2.	Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik.....	333
21.2.3.	Metabolismus.....	334
21.2.4.	Arzneimittelinteraktionen.....	334
21.2.5.	Applikation.....	334
21.3.	Wirkungsmechanismen.....	334
21.3.1.	Genomische Wirkungen.....	334
21.3.2.	Nicht-genomische Wirkungen.....	335
21.3.3.	Wirkungen auf den Calcium-Stoffwechsel.....	336
21.4.	Klinische Wirksamkeit.....	336
21.5.	Nebenwirkungen der Corticosteroidtherapie.....	337
21.5.1.	Corticoid-induzierte Osteoporose.....	338
21.6.	Praktische Durchführung und Überwachung der Therapie.....	339
21.7.	Literatur.....	340
	<b>Index</b>	<b>344</b>