
Wertigkeit von Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis

(Medizinischer Teil)

Dr. Michael Corzillius M.P.H.¹, Priv.Doz.Dr. L. Pientka², Dr. Uwe Siebert M.P.H.^{3,4},
Prof. Dr. Jürgen Wasem⁵

1. II. Medizinische Klinik und Poliklinik, HIV-Ambulanz, Christian-Albrechts-Universität Kiel
2. Medizinisch-geriatrische Klinik, Augusta-Krankenanstalt, Bochum
3. Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Postgradualer Studiengang Öffentliche Gesundheit und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
4. Harvard Center for Risk Analysis, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, USA
6. Lehrstuhl für Allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald

Kiel / Bochum/ Boston/ Greifswald , Juli 2002

INHALTSVERZEICHNIS

A	ABSTRACT	1
B	EXECUTIVE SUMMARY	4
C	MEDIZINISCHE EVALUATION	9
C. 1.	Policy Question	9
C. 2.	Hintergrund	11
C. 2.1.	Beschreibung der Zielerkrankung	11
C. 2.1.1.	Epidemiologie	11
C. 2.1.2.	Ätiologie und Pathogenese	12
C. 2.1.3.	Klinik	13
C. 2.1.4.	Radiologie	15
C. 2.1.5.	Therapie	15
C. 2.1.6.	Verlauf und Prognose	17
C. 2.2.	Zielgrößen und Outcomes in der klinischen Forschung bei rheumatoider Arthritis	18
C. 2.2.1.	Spektrum relevanter Outcomes	18
C. 2.2.2.	Die Paulus-Kriterien für Verbesserung bei RA	20
C. 2.2.3.	Die ACR-Kriterien für Verbesserung bei RA	20
C. 2.2.4.	Remissionskriterien nach Pinals	21
C. 2.2.5.	Disease Activity Score (DAS 28) und EULAR-Response-Kriterien	22
C. 2.2.6.	Bestimmung des Funktionsstatus: Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ)	23
C. 2.2.7.	Die Steinbrocker-Kriterien	23
C. 2.2.8.	Die Sharp-Methode	24
C. 2.2.9.	Die modifizierte Sharp-Methode	24
C. 2.2.10.	Die Methode nach Larsen	24
C. 2.2.11.	Die modifizierte Methode nach van der Heijde	25
C. 2.3.	Beschreibung der Technologie	26
C. 2.3.1.	Lebenszyklus der Technologie	26
C. 2.3.2.	TNF alpha und der TNF alpha-Rezeptor	27
C. 2.3.3.	Etanercept	28
C. 2.3.4.	Infliximab	29
C. 2.3.5.	Klinische Relevanz	30
C. 3.	Forschungsfragen	30
C. 4.	Methoden	31
C. 4.1.	Quellen und Recherchen	31
C. 4.1.1.	Konzeption der Recherche	31
C. 4.1.2.	Literaturdatenbanken	31
C. 4.1.3.	HTA-Berichte und Reviews	31
C. 4.1.4.	Weitere Informationsquellen	31
C. 4.2.	Auswahl und Bewertung der Information	32
C. 4.3.	Ergebnisse der Literaturrecherche	34
C. 4.4.	Sichtung und Beurteilung der Literatur	34
C. 5.	Ergebnisse	35
C. 5.1.	Ergebnisse der systematischen Literatursichtung	35
C. 5.2.	Wirksamkeit von TNF alpha-Antagonisten	35
C. 5.2.1.	Moreland LW et al. (1996) ¹³²	36

C. 5.2.2.	Moreland LW et al. (1997).....	38
C. 5.2.3.	Moreland et al., 1999.....	43
C. 5.2.4.	Weinblatt et al., 1999.....	47
C. 5.2.5.	Kremer JM et al., 2000.....	50
C. 5.2.6.	Bathon et al., 2000.....	51
C. 5.2.7.	Genovese M et al., 2000.....	55
C. 5.2.8.	Klareskog L et al., 2001.....	56
C. 5.2.9.	Elliott MJ et al. (1993).....	56
C. 5.2.10.	Elliott MJ et al. (1994).....	57
C. 5.2.11.	Kavanaugh et al., 2000.....	62
C. 5.2.12.	Elliott MJ et al. (1994).....	66
C. 5.2.13.	Maini et al., 1998.....	66
C. 5.2.14.	Maini et al., 1999.....	71
C. 5.2.15.	Lipsky et al., 2000.....	77
C. 5.2.16.	Lipsky et al., 2000.....	81
C. 5.2.17.	Fallberichte und Reviews.....	85
C. 5.2.18.	Vergleich von Etanercept und Infliximab.....	85
C. 5.3.	Expertenmeinungen und Empfehlungen.....	88
C. 5.3.1.	Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (2000).....	88
C. 5.3.2.	Furst DE et al. 1999 und Updates.....	90
C. 5.3.3.	Smolen JS et al. (2000).....	91
C. 5.3.4.	Schwietermann WD, 1999.....	93
C. 5.4.	Risiken bei der Anwendung von TNF alpha-Antagonisten.....	93
C. 5.4.1.	Keane J et al. (2001).....	97
C. 5.4.2.	Einzelfallberichte.....	99
C. 6.	Diskussion.....	101
C.6.1.	Diskussion der Methodik.....	101
C. 6.1.1.	Literaturrecherche, -auswahl und -bearbeitung.....	101
C. 6.1.2.	Publikationen.....	102
C. 6.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	102
C. 6.2.1.	Notwendigkeit verbesserter Behandlung der rheumatoiden Arthritis.....	102
C. 6.2.2.	Zielgrößen in der klinischen Forschung.....	104
C. 6.2.3.	TNF alpha-Antagonisten bei refraktärer RA.....	106
C. 6.2.4.	TNF alpha-Antagonisten bei früher RA.....	108
C. 6.2.5.	Konsensus Statements und Therapieempfehlungen.....	110
C. 6.2.6.	Nebenwirkungen und Nutzen-Risiko-Abschätzung.....	111
C. 6.2.7.	Vergleichbarkeit der TNF alpha-Antagonisten.....	113
C. 6.3.	Klinische Relevanz.....	114
C. 6.4.	Beantwortung der Forschungsfragen.....	114
C. 7.	Schlußfolgerung.....	115
D	LITERATUR.....	117
E	ANHANG.....	132
E. 1.	Anhang Nr. 1 Dokumente.....	132
E. 2.	Anhang Nr. 2 Checklisten.....	140
E. 2.1.	Checklisten-Vorgaben der German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care.....	140
E. 2.2.	Komplettierte Checklisten.....	147
E. 3.	Anhang Nr. 3 Ein- und ausgeschlossene Publikationen.....	160

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis	12
Tabelle 2. Internetseiten rheumatologischer Fachgesellschaften.....	32
Tabelle 3. Einschlußkriterien	33
Tabelle 4. Ausschlußkriterien	33
Tabelle 5. Charakteristika der Studienpopulation Moreland LW et al., 1996.....	37
Tabelle 6. Studien-Ergebnisse bei Monat 1. Moreland LW et al., 1996.....	38
Tabelle 7. Charakteristika der Studienpopulation Moreland LW et al., 1997.....	41
Tabelle 8. Studien-Ergebnisse bei Monat 3. Moreland LW et al., 1997.....	42
Tabelle 9. Charakteristika der Studienpopulation Moreland et al., 1999	45
Tabelle 10. Studien-Ergebnisse bei Monat 6 Moreland et al., 1999.	46
Tabelle 11. Charakteristika der Studienpopulation Weinblatt et al., 1999.	49
Tabelle 12. Studien-Ergebnisse bei Woche 24 Weinblatt et al., 1999.....	50
Tabelle 13. Charakteristika der Studienpopulation Bathon et al., 2000.....	54
Tabelle 14. Studien-Ergebnisse bei Monat 12 Bathon et al., 2000	55
Tabelle 15. Charakteristika der Studienpopulation Elliott MJ et al., 1994.....	60
Tabelle 16. Studien-Ergebnisse bei Woche 4 Elliott MJ et al., 1994.	61
Tabelle 17. Charakteristika der Studienpopulation Kavanaugh et al., 2000.....	64
Tabelle 18. Studien-Ergebnisse bei Woche 12 Kavanaugh et al., 2000.....	65
Tabelle 19. Charakteristika der Studienpopulation Maini et al., 1998.....	70
Tabelle 20. Studien-Ergebnisse bei Woche 16, Maini et al., 1998.	71
Tabelle 21. Charakteristika der Studienpopulation Maini et al., 1999.....	75
Tabelle 22. Studien-Ergebnisse bei Woche 30 Maini et al., 1999.	76
Tabelle 23. Studien-Ergebnisse bei Woche 54 Lipsky et al., 2000.....	79
Tabelle 24. Studien-Ergebnisse bei Woche 102 Lipsky et al., 2000.....	82
Tabelle 25. Übersicht der klinischen Studien zu Etanercept bei RA.....	83
Tabelle 26. Übersicht der klinischen Studien zu Infliximab bei RA.....	84
Tabelle 27. Vergleich der Phase III-Studien zu Etanercept und Infliximab: Patientenpopulation.....	86
Tabelle 28. Vergleich der Phase III-Studien zu Etanercept und Infliximab: Studienergebnisse nach Woche 24 bzw. 30.....	87
Tabelle 29. Unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien zu Etanercept	95
Tabelle 30. Unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien zu Infliximab	96
Tabelle 31. Tuberkulose-Fälle unter Patienten mit Infliximab bis Mai 2001: Meldungen bei der Food and Drug Administration.....	99

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Struktur von Etanercept..... 28

Abbildung 2. Struktur von Infliximab..... 29

Abkürzungsverzeichnis

A

ACR American College of Rheumatology

AERS Adverse Events Reporting System

B

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

C

CRP C-reaktives Protein

D

DAS Disease Activity Score

DMARD Disease Modifying Drug

DNA: Desoxyribonucleinsäure

E

EULAR European League Against Rheumatism

F

FDA Food and Drug Administration

G

GM-CSF Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor

H

HAQ Health Assessment Questionnaire

HLA Humanes Leukozyten-Antigen

I

IgG Immunglobulin G

IgM Immunglobulin M

IL1 Interleukin 1

IL6 Interleukin 6

J

K

KD Kilo-Dalton

L

M

Mtx Mtheotrexat

N

NSAR Nicht-steroidale Antirheumatika

O

P

Q

R

RA Rheumatoide Arthritis

S

T

TNF alpha Tumor-Nekrose-Faktor alpha

U

V

VCAM Vascular Cell Adhesion Molecule

W

X, Y

Z

A Abstract

Fragestellung: Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Sie ist chronisch, bislang nicht heilbar, und äußert sich in schmerzhafter Entzündung und häufig irreversibler Destruktion von Gelenken, was zu Funktionseinbußen des Bewegungsapparates führt.

Konventionelle Therapieansätze benutzen unspezifisch immunsuppressive Medikamente wie z.B. Methotrexat, Azathioprin, oder Goldpräparate, haben aber bislang zu unbefriedigenden Langzeitergebnissen geführt mit häufig anhaltender Entzündungsaktivität, fortschreitender Gelenkschädigung, Funktionseinschränkungen, Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit. Seit kurzer Zeit stehen gentechnologisch hergestellte Präparate zur Verfügung, die über die Hemmung des körpereigenen Zytokins Tumornekrose-Faktor alpha (TNF alpha) eine Suppression des Entzündungsprozesses herbeiführen. Infliximab, ein chimärer Antikörper gegen TNF alpha, und Etanercept, ein löslicher, humaner TNF alpha-Rezeptor. Dieser Report soll die Wirksamkeit von TNF alpha-Antagonisten zur Senkung der Entzündungsaktivität, Besserung des Funktionsstatus und Hemmung der Gelenkdestruktion bei zwei möglichen Einsatzgebieten in der Behandlung der RA analysieren: Therapie der schweren, refraktären RA mit anhaltender Krankheitsaktivität trotz adäquater konventioneller Therapie, und Therapie der frühen RA, ohne ein Versagen konventioneller Behandlung abzuwarten.

Methodik: Ein systematischer Review der Literatur wurde durchgeführt unter Verwendung einschlägiger Literatur-Datenbanken. Die Recherche wurde ergänzt um Handsichtung relevanter Fachzeitschriften und Internetseiten von Fachgesellschaften sowie Kontaktierung von Herstellern. Die Literaturselektion erfolgte anhand apriori festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien. Zur Analyse und Bewertung eingeschlossener Literatur wurden standardisierte, auf den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin beruhende Kriterien und Checklisten der German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care benutzt.

Ergebnisse: Health Technology Assessment Reports und Meta-Analysen zum Thema wurden nicht identifiziert. Es wurden 12 klinische Studien analysiert. Nationale und internationale Expertenempfehlungen und Stellungnahmen von Fachgesellschaften lagen vor und wurden berücksichtigt. Zahlreiche nicht-systematische Reviews wurden identifiziert und nach Hinweisen auf eventuell in der Recherche sonst nicht identifizierte Datenquellen durchsucht. Ebenso wurden Fallberichte und Analysen zu Sicherheitsaspekten der Technologie berücksichtigt. Insgesamt wurden 137 Publikationen eingeschlossen.

Primäre Zielgrößen der Studien waren die Suppression der klinischen Krankheitsaktivität und die Verzögerung fortschreitender struktureller Gelenkdestruktionen. Das klinische Ansprechen wurde anhand standardisierter, zusammengesetzter Respon-

se-Kriterien bemessen, die semiquantitativ einer Besserung um 20%, 50% oder 70% des Ausgangsbefundes definieren.

Bei Patienten mit refraktärer RA waren TNF alpha-Antagonisten der Therapie mit Methotrexat bei der Reduktion aktueller Krankheitsaktivität, der Besserung von Funktionsstatus und Lebensqualität, und bei der Progressionshemmung struktureller Gelenkschäden durchgehend signifikant überlegen. Bei Patienten mit früher RA war der Wirkeintritt von TNF alpha-Antagonisten schneller als bei Methotrexat. Klinische Ansprechraten und Progressionshemmung radiologischer Läsionen glichen sich nach wenigen Monaten jedoch soweit an; daß die Unterschiede waren nicht mehr signifikant waren. Schwere Komplikationen waren in den klinischen Studien selten und nicht signifikant häufiger als in Kontrollgruppen. Fallberichte und Sammelstatistiken weisen auf ein Risiko schwerer Infektionen, insbesondere Tuberkulose hin. Expertengremien und Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten bei Patienten mit aktiver refraktärer Erkrankung nach Versagen der Standardtherapie. Studien zum direkten Vergleich von Infliximab und Etanercept fehlen.

Schlußfolgerung: TNF-alpha-Inhibitoren sind bei Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf eine Standardtherapie mit Methotrexat eindeutig wirksam und einer Fortführung der Standardtherapie deutlich überlegen. Dies gilt für die Zielgrößen der Senkung aktueller Entzündungsaktivität inklusive Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung, aber auch für die Progressionshemmung irreversibler Gelenkschäden. Insofern stellt die Technologie eine wichtige Bereicherung des therapeutischen Spektrums dar. Der Nutzen eines Einsatzes bei früher RA ohne die Wirkung konventioneller Therapie abzuwarten wird als bislang nicht ausreichend belegt bewertet.

Objective: Rheumatoid Arthritis (RA) is the most prevalent inflammatory rheumatic disorder. It is a chronic and incurable disease that leads to painful inflammation, often irreversible joint damage, and eventually to functional loss.

Conventional treatment is based on unspecific immunosuppressive agents, e.g. Methotrexate, Azathioprin or Gold. However, the long-term outcomes of these approaches have been poor with frequently ongoing inflammatory disease activity, functional decline, and temporary or permanent work disability. More recently, antagonists of the human cytokine Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) have been introduced that are potent suppressors of inflammatory processes. Infliximab is a chimeric antibody against TNF alpha. Etanercept is a soluble human TNF alpha receptor.

This report assesses the efficacy of TNF alpha antagonists to down-regulate inflammation, improve functional status and prevent joint damage in RA with particular regard to the following indications: Treatment of severe, refractory and ongoing disease activity despite adequate use of conventional antirheumatic agents; and treatment of

early RA before conventional treatment failure has been demonstrated.

Methods: A systematic review of the literature has been performed using established electronic data banks. The literature search was supplemented by a hand search of journals and publications relevant to RA, reviews of websites of national and international rheumatologic expert societies, and contacts to manufacturers. A priori defined inclusion and exclusion criteria were used for literature selection. Analysis and evaluation of included publications were based on standardized criteria sets and checklists of the German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care.

Results: Health technology reports and meta-analyses could not be identified. A total of 12 clinical trials were analyzed, as well as national and international expert recommendations and practice guidelines. Numerous non-systematic reviews were found and analyzed for additional sources of information that had not been identified through the systematic search. Case reports and safety assessments were considered as well. A total of 137 publications were included.

The primary outcome measures in clinical trials were suppression of inflammatory disease activity and slowing of structural joint damage. Clinical response was usually measured by standardized response criteria that allowed for semi-quantitative classification of improvement from baseline by 20%, 50%, or 70%.

In patients with RA refractory to conventional treatment, TNF alpha antagonists were unequivocally superior to Methotrexate with regard to disease activity, functional status and prevention of structural damage. In patients with early RA, TNF antagonists showed a more rapid onset of anti-inflammatory effects than Methotrexate. However, differences in clinical response rates and radiologic progression disappeared after a few months of treatment and were no longer statistically significant. Serious adverse events were rare in clinical trials and did not occur significantly more often than in the control groups. Case reports and surveillance registries, however, showed an increased risk for serious infectious complications, particularly tuberculosis. Expert panels recommend the use of TNF alpha antagonists in patients with active refractory RA after failure of conventional treatment. Studies that compare Infliximab and Etanercept are lacking.

Conclusions: TNF alpha antagonists are clearly effective in RA patients with no or incomplete response to Methotrexate and superior to continuous use of Methotrexate. This refers to both, reduction of inflammatory disease activity including pain relief and improved functional status, and prevention of structural joint damage. Therefore, TNF antagonism is an important new approach in the treatment of RA. There is still insufficient evidence that early use of TNF antagonists in RA prior to standard agents is beneficial and further studies have to be awaited.

B Executive Summary

Fragestellung: Die Therapiemöglichkeiten bei rheumatoider Arthritis (RA) sind bislang nicht zufriedenstellend. Konventionelle Therapien führen bei weniger als 5% der Patienten zur Remission der Entzündung und müssen im Mittel nach 1,5 bis 2 Jahren wegen unbefriedigender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen abgebrochen werden. Selbst bei Linderung der entzündlichen Krankheitsaktivität schreiten strukturelle Destruktionen am Bewegungsapparat fort. Das Langzeitergebnis ist unbefriedigend wegen chronischer Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Mehr als die Hälfte der Patienten ist nach 10 Jahren Krankheitsdauer berufsunfähig. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF alpha) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das eine zentrale Rolle im Entzündungsprozeß bei RA spielt. Mit Methoden rekombinanter Gentechnologie wurden TNF alpha-Antagonisten entwickelt, von denen zwei zur Therapie bei RA zugelassen wurden: Etanercept, ein rein humanes Fusionsprotein aus zwei TNF alpha-Rezeptor-Molekülen des Molekulargewichts 75 kD gebunden an das Fc-Teil eines Immunglobulin G-Moleküls, sowie Infliximab, ein chimärer, monoklonaler Antikörper, bei der die TNF-bindenden Anteile aus der Maus stammen. Zwei Hauptindikationen wurden untersucht: Der Einsatz bei refraktärer RA, deren Krankheitsaktivität trotz Standardtherapie nicht befriedigend kontrollierbar ist, sowie der Einsatz bei aktiver früher RA anstatt oder parallel zu einer konventionellen Basistherapie. Dieser HTA-Report analysiert die verfügbare Evidenz zur medizinischen Wirksamkeit der TNF alpha-Antagonisten bezüglich Entzündungshemmung, Funktionsverbesserung und Verhinderung irreversibler Gelenkschäden.

Methodik: Ein systematischer Review wurde erstellt unter Verwendung der Datenbanken Medline, HealthStar, Current Contents/Clinical Medicine, Embase, Dare, Cochrane Library, sowie Dissertation Abstracts. Eine zusätzliche manuelle Sichtung relevanter Fachzeitschriften wurde für die Monate Januar bis Oktober 2001 durchgeführt: Die Internetseiten einschlägiger Fachgesellschaften wurden einbezogen. Nach grauer Literatur wurde durch Kontaktierung von Industrieunternehmen geforscht. Die Literaturselektion erfolgte anhand apriori definierter Ein-/Ausschlußkriterien. Zur Analyse und Bewertung eingeschlossener Literatur wurden standardisierte, auf den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin beruhende Kriterien und Checklisten der German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care benutzt. Publikationen wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet.

Ergebnisse: HTA-Reports, systematische Reviews und Meta-Analysen wurden nicht identifiziert. Es wurden insgesamt 2 offene, unkontrollierte und 10 randomisierte, kontrollierte klinische Studien zu TNF alpha-Antagonisten bei RA identifiziert. Des Weiteren lagen Empfehlungen von Fachgesellschaften und Expertengremien vor, Fallberichte zur Wirkung bei Sonderformen der RA, Untersuchungen und Fallberichte zu Sicherheitsaspekten und eine große Zahl nicht-systematischer Reviews.

Von den 12 klinischen Studien wurden 11 an Patienten mit fortgeschrittener RA und anhaltender Krankheitsaktivität trotz Basistherapie durchgeführt. In ausreichenden Dosen konnten TNF alpha-Antagonisten übereinstimmend bei der Mehrzahl der Patienten eine signifikante Besserung des Zustands erzielen. Auf der Grundlage standardisierter, semiquantitativer Response-Kriterien waren in Phase-III-Studien bei 50% bis 75% der Patienten ein Rückgang der Krankheitsaktivität um 20% erzielt worden, bei etwa einem Drittel um 50% und bei etwa 10%-15% der Patienten um 70% des Ausgangswertes. Die Response-Kriterien berücksichtigten auch Parameter der Lebensqualität, wie Schmerz und Funktionsstatus. Radiologische Untersuchungen in einer Studie demonstrierten eine signifikante Überlegenheit der TNF alpha-Antagonisten bei der Progressionshemmung struktureller Gelenkschäden.

Patienten mit früher RA ohne vorhergehende Basistherapie wurden in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht. Hier trat die Wirkung der TNF alpha-Antagonisten rascher ein als bei der Standardtherapie mit Methotrexat, wobei sich die Response-Raten nach wenigen Monaten annäherten und die Unterschiede nicht mehr signifikant waren. Radiologische Untersuchungen zeigten über die ersten 6 Monate eine langsamere Progression struktureller Gelenkschäden bei TNF alpha-Antagonisten, während die Unterschiede zu Methotrexat in der Folgezeit nicht mehr signifikant waren.

Schwere unerwünschte Ereignisse waren in den klinischen Studien selten und nicht signifikant gehäuft im Vergleich zu Kontrollgruppen. Seltene Fälle schwerer, vereinzelt auch tödlich verlaufender Infektionen wurden beobachtet. Eine Zunahme maligner Erkrankungen verglichen mit der erwarteten Inzidenz vergleichbarer Normalkollektive war in den klinischen Studien nicht erkennbar. In Einzelfällen lösten TNF alpha-Antagonisten ein Krankheitsbild aus, das einem systemischen Lupus erythematoses ähnelte und teilweise mit dem Auftreten von Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA einherging, das nach Absetzen aber stets komplikationslos verschwand. In Fallberichten und Auswertungen von Melderegistern wurden weitere Fälle infektiöser Komplikationen berichtet, wobei insbesondere das Auftreten von disseminiert verlaufender Tuberkulose nach Infliximab, seltener nach Etanercept, auffiel.

Konsensus-Konferenzen und Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von TNF alpha-Antagonisten bislang nur bei Patienten mit refraktärer RA mit Krankheitsaktivität trotz adäquater konventioneller Therapie. Als weitere Voraussetzungen eines Einsatzes der Technologie werden genannt der sorgfältige Ausschluß insbesondere infektionsbedingter Kontraindikationen, die eingehende Überwachung auf Komplikationen und die standardisierte Dokumentation des Therapieerfolges sowie Betreuung durch Ärzte, die im Umgang mit immunsuppressiven Substanzen erfahren sind.

Schlußfolgerung: TNF alpha-Antagonisten stellen eine wirksame Technologie dar, um die Krankheitsaktivität und das Fortschreiten struktureller Gelenkschäden bei refraktärer RA zu kontrollieren. Bei der Mehrzahl der Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf eine Standardtherapie ist eine rasch einsetzende, signifikante, zu-

mindest partielle Besserung zu erwarten, was auch für Parameter der Lebensqualität, wie Schmerz und Funktionsstatus, gilt. Eine mehr als kurzfristige Überlegenheit gegenüber einer Standardtherapie ist bei Patienten mit früher RA bislang nicht eindeutig belegt. Schwere Komplikationen sind selten, aber möglich, wobei insbesondere das Auftreten schwerer Infektionen überwacht werden muß. Das Risiko von Malignomen und anderen langfristigen Nebenwirkungen kann erst nach längeren Beobachtungszeiten endgültig beurteilt werden.

Direkte Vergleichsstudien von Infliximab und Etanercept liegen nicht vor, so daß eine Überlegenheit einer der Substanzen derzeit nicht valide beurteilt werden kann. Langzeitstudien müssen erweisen, ob sich der hemmende Effekt auf das Fortschreiten radiologischer Gelenkschäden langfristig erhält und in bessere klinische und sozialmedizinische Langzeitergebnisse umsetzt.

Objective: The therapeutic options in Rheumatoid Arthritis (RA) have been limited. With conventional disease modifying antirheumatic agents remissions are achieved in less than 5% of patients. Drug regimens are withdrawn after a mean of 1,5 to 2 years due to lack of response or toxicity. Even with amelioration of inflammatory signs and symptoms structural joint damage is frequently progressive. The long-term outcome is often poor with ongoing chronic pain and loss of function. Permanent work disability occurs in more than half of RA patients after 10 years.

Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) is a pro-inflammatory human cytokine that plays a central role in the inflammatory process of RA. By means of recombinant biotechnology TNF alpha antagonists were developed and two have been approved for RA treatment: Etanercept is a human fusion protein composed of two 75 kD TNF alpha receptor molecules bound to the Fc-segment of a human immunoglobuline G. Infliximab is a chimeric monoclonal antibody against TNF alpha with murine Fab-fragments. Two main indications for these agents were investigated in studies: This reports assesses the available evidence for the efficacy of TNF antagonists in both, refractory RA after failure of standard treatment, and active early RA either instead of or combined with conventional antirheumatic agents. Outcome parameters of interest were suppression of inflammation, improvement in functional status and prevention of structural joint damage.

Methods: A systematic review was performed using the databanks Medline, Health Star, Current Contents/Clinical Medicine, Embase, Dare, Cochrane Library, and Dissertation Abstracts. Relevant journals were additionally searched by hand from January through October 2001. Also websites of rheumatology expert societies were analyzed and manufacturers were contacted. Selection of publications was done based on apriori defined inclusion and exclusion criteria. Analysis and evaluation were based on criteria sets and checklists of the German Scientific Working group for technology Assessment in Health Care. Publications were assessed independently

by two experts.

Results: No health technology reports, meta-analyses or systematic reviews were identified. Two open, uncontrolled studies and 10 randomized controlled trials were included. Recommendations and practice guidelines from expert panels, case reports and safety reports were also included. Eleven out of 12 clinical studies investigated TNF antagonists in patients with severe RA after failure of standard treatment. In sufficient doses, TNF antagonists unequivocally lead to significant clinical improvement in a majority of patients. Based on standardized semi-quantitative response criteria between 50% and 75% of patients showed a 20% reduction of disease activity. In approximately one third of patients improvements of 50% were observed. Between 10% and 15% of patients improved by 70% compared to baseline. Response criteria included aspects of quality of life, pain and functional status. One study showed significantly slower progression of structural joint damage in patients on TNF antagonists using repeated radiographs.

One randomized controlled trial investigated patients with early RA without prior standard treatment. Clinical responses occurred more rapidly with TNF antagonists than with Methotrexate but after 6 months response rates were no longer significantly different. Radiographs showed slower progression of structural joint damage with TNF antagonists during the first 6 months of treatment but again the differences became insignificant after 6 months.

Serious adverse events with TNF antagonists were rare in clinical trials and no more frequent than in the control groups. Occasionally, cases of serious infections were reported and few of them were fatal. In the clinical trials no increase of malignancies was observed compared to the expected incidence in a normal population. In a small number of cases a syndrome similar to systemic lupus erythematosus occurred, including autoantibodies against double-stranded DNA. It disappeared after withdrawal of TNF antagonists. Case reports and analyses of surveillance records lead to the detection of more cases of infectious disease, particularly disseminated tuberculosis after Infliximab treatment.

So far, expert panels recommend the use of TNF antagonists only for refractory RA with ongoing disease activity despite treatment with conventional disease modifying antirheumatic agents. Further prerequisites of anti-TNF-therapies include careful exclusion of infectious diseases, continuous monitoring for adverse reactions, standardized documentation of effectiveness, and supervision by clinicians experienced in immunosuppressive treatments.

Conclusion: TNF alpha antagonists are effective agents for the reduction of clinical disease activity and the prevention of joint damage. In a majority of patients with insufficient response to standard treatment a rapid, significant and at least partial clinical improvement can be expected. This also includes parameters of quality of life such as pain and functional status. The evidence for ongoing superior efficacy of TNF

antagonists in early active RA is insufficient. Serious adverse events are rare but do occasionally occur. Patients need to be monitored for severe infectious complications. Long-term observational studies are needed for definitively assess the risk of malignancies and other long-term adverse effects.

Studies that compare Infliximab and Etanercept directly are still lacking. It is therefore impossible to judge whether one agent is superior to the other. Long-term studies will have to show if TNF antagonists can maintain the prevention of structural joint damage over longer periods of time and thereby lead to better long-term outcomes.

C Medizinische Evaluation

C. 1. Policy Question

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste Krankheit des entzündlich-rheumatischen Formenkreises und betrifft etwa 1% der erwachsenen Population in westlichen Industrienationen. Die bisherigen Behandlungsergebnisse, insbesondere nach langjähriger Krankheit, sind unbefriedigend. Neben chronischen Schmerzen geht die Erkrankung mit strukturellen Destruktionen am Bewegungsapparat einher. Konventionelle Therapien führen in weniger als 5% zum vollständigen Rückgang der Entzündungszeichen und vermögen den Destruktionsprozeß lediglich zu verzögern. Wirkungsverluste und Nebenwirkungen sind häufig, so daß Therapien im Mittel nach 1,5 bis 2 Jahren abgebrochen oder ausgewechselt werden müssen^{145,170}. Bei 75% der Patienten kommt es bereits im ersten Krankheitsjahr zu Phasen von Arbeitsunfähigkeit, nach 10 Jahren Krankheitsdauer sind ca. die Hälfte der Patienten erwerbsunfähig.^{32, 33, 85, 124, 146}

TNF alpha-Antagonisten stellen eine neue Technologie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis dar. Anders als herkömmliche immunsuppressive Pharmaka vermögen sie spezifisch und hochwirksam die Effekte eines einzelnen Entzündungsmediators aufzuheben, der im Krankheitsprozeß der RA eine Schlüsselposition inne hat. TNF alpha-Antagonisten sind aufwendig herzustellende, mit Methoden rekombinanter Gentechnik produzierte immunologische Biomoleküle mit Behandlungskosten, die erheblich über denen konventioneller Antirheumatika liegen.

Die Frage nach dem Einsatz von TNF alpha-Antagonisten bei RA hat mehrere gesundheitspolitische Implikationen: Eine therapeutische Technologie, die akute und langfristige Krankheitsfolgen der RA deutlich wirksamer als bisher eingesetzte Standardverfahren mildern könnte, hätte angesichts der relativ hohen Prävalenz der Erkrankung einen Einfluß auf den Gesundheitszustand einer ganzen Bevölkerungsgruppe. Sowohl durch die chronisch-aktive Entzündung als auch durch irreversible Destruktionen am Bewegungsapparat sind die sozialmedizinischen Konsequenzen der RA erheblich in Form von Arbeits-, Berufs- und Erwerbsunfähigkeit, Rehabilitationsbedarf und Hilfsbedürftigkeit im Alltag, wodurch neben den direkten Kosten der medizinischen Behandlung nennenswerte indirekte Kosten entstehen. Beides, die langfristigen privaten und beruflichen Krankheitsfolgen für den Patienten und die assoziierten indirekten Kosten für die Gesellschaft, könnte durch wirksamere Therapien gemindert werden. Demgegenüber stehen die erheblichen Mehraufwendungen für eine Behandlung mit TNF alpha-Antagonisten.

Die Fragestellung dieses Reports zielt auf die Evidenz einer überlegenen medizini-

schen Wirksamkeit von TNF alpha-Antagonisten bei zwei möglichen Einsatzgebieten. Sie lautet speziell: Ist die medizinische Wirksamkeit von TNF alpha-Antagonisten bei fortgeschrittener RA und unzureichender Wirkung konventioneller Therapien ausreichend belegt, um den Einsatz der Substanzen bei dieser Patientengruppe im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung zu empfehlen? Desweiteren: Führt auch bei früher RA, bei der noch keine fehlgeschlagenen konventionellen Behandlungsversuche vorgenommen wurden, eine Erstbehandlung mit TNF-alpha-Antagonisten verglichen mit konventioneller Therapie zu besseren Behandlungsergebnissen, so daß TNF alpha-Antagonisten als First Line-Therapie empfohlen werden sollten?

C. 2. Hintergrund

C. 2.1. Beschreibung der Zielerkrankung

C. 2.1.1. Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Entzündungskrankheit, die sich bevorzugt in den Synovialmembranen kleiner und mittlerer Gelenke manifestiert. Akut führt sie zu Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, längerfristig zu Destruktion von Knorpel und gelenknahem Knochen mit Fehlstellungen und teilweise schweren Funktionseinbußen. Eine Minderheit der Fälle zeigt einen systemischen Krankheitsverlauf mit Beteiligung innerer Organe. Die Ursache der Erkrankung ist nicht präzise geklärt. Sie ist bislang nicht durch medizinische Intervention heilbar.

Die RA kommt weltweit und in allen ethnischen Gruppen vor. Sie betrifft Frauen häufiger als Männer (Verhältnis ca. 3 : 1). Die Prävalenz der RA in den USA und Europa wurde lange mit ca. 1% der erwachsenen Bevölkerung angegeben^{42, 92}, wobei in jüngeren Untersuchungen eine niedrigere Prävalenz mit ca. 0,5% berichtet wurde¹⁶⁴. Das für Prävalenzuntersuchungen am häufigsten verwendete Kriteriensystem stammt vom American College of Rheumatology (vormals American Rheumatism Association). Die 1958 erstmals erstellten Klassifikationskriterien wurden 1987 überarbeitet⁵. Seitdem kann ein Fall als RA klassifiziert werden, wenn aus dem Satz von sieben Kriterien vier oder mehr ärztlich gesichert vorliegen, wobei die klinischen Symptome mindestens seit 6 Wochen durchgehend bestanden haben müssen (Tabelle 1). Alternativ kann auch eine Entscheidungsbaumstruktur der Kriterien verwendet werden, die mit Kombinationen von Kriterien operiert. Die Kriterien sind kumulativ zu verstehen, d.h. um positiv zu sein, müssen sie jeweils einmal im Krankheitsverlauf gesichert worden sein, nicht aber alle zeitgleich vorliegen. Die rheumatoide Arthritis hat einen Inzidenz Gipfel im vierten und fünften Lebensjahrzehnt, bei 80% der Patienten beginnt die Erkrankung zwischen 35 und 50 Jahren¹⁶⁴.

Tabelle 1. Klassifikationskriterien für rheumatoide Arthritis

Quelle: American College of Rheumatology⁵

Vier von sieben Kriterien müssen ärztlich gesichert vorliegen

1. Morgensteifigkeit mit einer Dauer von mindestens 1 Stunde

2. Arthritis an mindestens 3 von 14 zu untersuchenden Gelenkregionen:
Fingermittelgelenke, Fingergrundgelenke, Handgelenke, Ellbogen, Kniegelenke, Sprunggelenke, Zehengrundgelenke (jeweils beidseits)

3. Arthritis im Bereich der Hand

4. Symmetrische Arthritis der oben genannten Gelenkregionen

5. Rheumaknoten

6. Positiver Rheumafaktor

7. Röntgenveränderungen der Hände: Erosionen oder deutliche gelenknahe Osteoporose

C. 2.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der RA ist nicht bekannt. Vielfach wurde ein infektiöses Agens vermutet, das bislang jedoch noch nicht gesichert werden konnte. Es besteht eine mäßig stark ausgeprägte genetische Disposition für den Erwerb einer RA: bei eineiigen Zwillingen beträgt die Krankheitskonkordanz 15% gegenüber 3-4% bei zweieiigen Zwillingen¹. Zunächst wurde eine Assoziation der RA mit dem HLA-Subtyp DR4 gefunden. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch andere HLA-Genotypen mit der RA assoziiert waren (HLA DR1, DR6Dw16), und es konnte im Bereich der ersten Domäne des HLA-DRB1-Gens eine Sequenz entdeckt werden, die bei den mit der RA assoziierten Subtypen sehr ähnlich aufgebaut ist. Diese Sequenz wird als „Shared Epitope“ bezeichnet. Der Genabschnitt kodiert die Aminosäuresequenz für die dritte hypervariable Region des HLA-Klasse II-Antigens. Es wurde vermutet, daß das noch unbekannte arthritogene Agens dort auf synovialen Zellen gebunden bzw. dem Immunsystem präsentiert wird^{188, 190}.

Im weiteren Verlauf reagieren T- und B-Lymphozyten auf das präsentierte Antigen. T-Lymphozyten aktivieren Makrophagen; beide Zellsorten bringen über die Sekretion von Zytokinen, hier an erster Stelle TNF alpha und Interleukin I, den Entzündungsprozeß in Gang⁷⁶. B-Lymphozyten sezernieren in der Folge Antikörper (u.a. solche die gegen humanes Immunglobulin G gerichtet sind und als Rheumafaktoren

bezeichnet werden), die Immunkomplexe bilden über Aktivierung des Komplementsystems zur Entzündungsreaktion beitragen. TNF alpha bewirkt die Freisetzung weiterer pro-inflammatorischer Zytokine (Interleukin 6, GM-CSF) und Entzündungsmediatoren (z.B. Prostaglandine). In Fibroblasten bewirkt es eine Proliferation sowie das Freisetzen von Metalloproteasen. Ersteres bringt im Gelenk ein aggressiv in den Gelenkknorpel wachsendes Bindegewebe hervor, den sog. Pannus, der für die RA typisch ist. Letzteres trägt weiter zur Zerstörung des Gelenkknorpels bei⁷⁶. TNF alpha aktiviert darüber hinaus Osteoklasten, die zu vermehrtem Abbau gelenknahen Knorpels beitragen⁹⁶.

C. 2.1.3.Klinik

Typischerweise beginnt die RA mit unspezifischen Prodromi wie zunehmender Erschöpfbarkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, die mehrere Wochen dominieren können. Nur bei etwa 10% der Patienten beginnt die Erkrankung akut mit sofort evidenter Polyarthrit. Spezifische Symptome treten schleichend hinzu in Form schmerzhaft geschwollener Gelenke, wobei besonders häufig Finger- und Handgelenke, Knie und Gelenke der Füße betroffen sind. Zu Beginn können nur einzelne Gelenke auffällig sein und der symmetrische Befall noch fehlen. Die typischen spindelförmigen Schwellungen entstehen durch Vermehrung von Synovialflüssigkeit in der Gelenkhöhle, Hypertrophie der Synovia und Verdickung der Gelenkkapseln. Bei Palpation ist eine Überwärmung der betroffenen Gelenke feststellbar, die besonders an großen Gelenken wie den Knien auffällt. Eine deutliche Rötung ist weniger häufig. Der Schmerz entsteht durch Dehnung und entzündliche Affektion der dicht mit Schmerzfasern durchsetzten Gelenkkapsel; er wird durch Bewegung, Dehnung und Druck verstärkt. Die Patienten halten die befallenen Gelenke in einer Schonhaltung mit leichter Flexion, bei der das Volumen der Gelenkhöhle maximiert ist.. Nach längerer Inaktivität beklagen die Patienten eine Steifheit befallener Gelenke, die besonders morgens nach dem Aufwachen charakteristisch ist, länger als eine Stunde anhalten kann und nur selten bei anderen Erkrankungen des Bewegungsapparates so ausgeprägt beobachtet wird.⁷²

Die RA zeigt in der Mehrzahl der Fälle ein sehr typisches Befallsmuster: Die Polyarthrit ist zumeist symmetrisch, betrifft Fingergrund- und Mittelgelenke, während die Endgelenke regelmäßig verschont bleiben. Die beidseitige Entzündung der Handgelenke ist ein weiteres Charakteristikum der RA und tritt nur selten bei anderen Arthritiden auf. Die Knie sind häufig befallen, wobei es nicht selten zu flüssigkeitsgefüllten Ausstülpungen der entzündeten Synovia in die Kniekehle kommt (sog. Baker-Zysten). An den Füßen können Sprunggelenke, Vorfuß und Zehen befallen sein. Eine Beteiligung des Achsenskeletts hingegen beschränkt sich auf die Halswirbelsäule. Affektionen der Lendenwirbelsäule mit tiefsitzenden Rückenschmerzen gehören nicht zum klinischen Bild der RA.

Bei länger bestehender Krankheit treten Deformitäten der Gelenke auf, die wiederum sehr charakteristisch sind für die RA. An den Händen sind dies:

- Radialseitige Deviation im Handgelenk
- Ulnarseitige Deviation in den Metacarpophalangealgelenken
- Palmarseitige Subluxation in den Metacarpophalangealgelenken
- Hyperextension der proximalen Interphalangealgelenke mit kompensatorischer Beugung in den distalen Fingerzwischen-gelenken („Schwanenhalsdeformität“)
- Beugedeformität in den proximalen Interphalangealgelenken mit Hyperextension in den Fingerendgelenken („Knopflochdeformität“)

An den Füßen findet man:

- Plantare Subluxation der Metatarsalköpfchen
- Spreizfuß
- Hallux valgus
- Lateraldeviation und dorsale Subluxation der Zehen

Verschiedene pathologische Faktoren tragen zum Entstehen dieser Deformitäten bei⁹⁶: Der chronische Entzündungsprozeß bewirkt Schwäche und Zerstörung von Bändern, Kapseln und Sehnenfächern. Dies wiederum führt zu fehlgeleitetem Muskelzug. Knorpelige oder knöcherner Destruktion resultieren in knöcherner Instabilität und fixierten Fehlstellungen. Die Deformitäten sind mit erheblicher Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke verbunden.

Es existiert kein diagnostischer Test, der allein genommen ausreichend spezifisch wäre, um die Diagnose einer RA zu sichern. Es finden sich jedoch gehäuft Autoantikörper, die gegen menschliches Immunglobulin G gerichtet sind. Sie werden als Rheumafaktoren bezeichnet und liegen bei etwa zwei Drittel aller RA-Fälle vor. Bei letzteren spricht man von seropositiver RA im Gegensatz zu seronegativen RA-Patienten, bei denen keine Rheumafaktoren nachgewiesen werden können. Jedoch kommen Rheumafaktoren auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes oder Sjögren Syndrom vor und werden überdies bei ca. 5% der gesunden Bevölkerung gefunden. Bei RA-Patienten mit etablierter Diagnose haben Rheumafaktoren einen prognostischen Wert, in dem sie eine Assoziation mit extraartikulären Manifestationen der RA aufweisen und auch häufiger mit ungünstigerem Verlauf an den Gelenken einhergehen. Die RA geht regelmäßig mit einer Erhöhung unspezifischer Entzündungsparameter einher. So ist bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit aktiver Erkrankung die Blutsenkungsgeschwindigkeit beschleunigt und

das C-reaktive Protein vermehrt. Typisch ist ebenfalls eine leichte bis mäßiggradig ausgeprägte normochrome, normozytäre Anämie.

Bei einem Teil der Patienten kommt es zu Manifestationen außerhalb der Gelenke. In etwa 20% der Fälle treten Rheumaknoten auf. Dabei handelt es sich um bindegewebige Knoten bevorzugt an den Streckseiten der Extremitäten, meistens an den Unterarmen. Im Zentrum findet sich nekrotisches Material, das von Entzündungszellen umgeben ist. Ebenfalls 15-20% der Patienten leiden an einem sekundären Sjögren-Syndrom mit Sicca-Symptomatik der Augen und Mundschleimhäute. Andere Manifestationsformen am Auge kommen in weniger als einem Prozent der Patienten vor. Es sind dies die Episkleritis, die meist mild abläuft, und die Scleritis, die tiefere Schichten der Lederhaut befällt, schmerzhaft ist und zur Perforation führen kann. Zu den selteneren, aber bedrohlichen Manifestationsformen zählt die RA- Vasculitis, die am häufigsten die Haut befällt und Gangrän der Finger sowie Ulzerationen und Nekrosen in anderen Hautarealen bewirken kann. Das Felty-Syndrom tritt bei zu meist länger Erkrankten mit hohen Rheumafaktor-Konzentrationen auf und besteht im Zusammentreffen von RA mit einer Splenomegalie und ausgeprägter Leukozytopenie. Weitere Manifestationen an inneren Organen sind Lungenfibrosen, Pleuritis und Pericarditis, wobei letztere, meist klinisch latent, echokardiographisch in Form eines Herzbeutelergusses bei 40% - 60% der Patienten demonstriert werden kann.⁷⁵

C. 2.1.4.Radiologie

Während sich die akute Entzündung klinisch durch Schmerz, Schwellung, und Überwärmung der Gelenke und labortechnisch in erhöhten Entzündungsparametern abbildet, dienen röntgenologische Verfahren dazu, die strukturelle, irreversible Destruktionen an knöchernen und knorpeligen Strukturen zu ermessen.. Hierbei sind zwei Phänomene für die RA charakteristisch¹⁶¹: Gelenkspaltverschmälerungen sind Abbild eines diffusen Knorpelverlustes durch Pannus. Die knöchernen Komponenten des Gelenks nähern sich einander an; als Maximalvariante geht der Gelenkspalt ganz verloren und es bildet sich eine Ankylose. Erosionen entsprechen fokalen Zerstörungen von Knorpel und subchondralem Knochen durch einwachsendes Pannusgewebe. Desweiteren findet sich regelmäßig ein Mineralsalzverlust der gelenknahen Knochenabschnitte. Gelenknahe Osteoporose und Erosionen gehören zu den Klassifikationskriterien der RA (Tab.1).

C. 2.1.5.Therapie

In der medikamentösen Therapie der RA spielen vor allem drei Gruppen von Pharmaka eine wichtige Rolle^{24, 25}: nicht-steroidale Antirheumatika, Corticosteroide, und Basistherapeutika.

Nicht-steroidale Antirheumatika (z.B. Diclofenac, Naproxen, Celecoxib, u.v.a.) wirken vornehmlich über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese im entzündeten Gewebe. Sie können die Entzündungserscheinungen lindern und wirken schmerzstillend. Sie greifen jedoch nicht in den immunologischen Entzündungsprozeß ein und vermögen das Fortschreiten der Gelenkdestruktion nicht zu bremsen. Neuere Substanzen dieser Klasse wirken spezifischer auf das Prostaglandin-synthetisierende Enzym im rheumatisch-entzündeten Gewebe (Cyclooxygenase II)^{25,113}. Dadurch konnten die häufigen Nebenwirkungen und Komplikationen (u.a. Gastritis, Magengeschwüre, gastrointestinale Blutungen) vermindert werden, die durch ungewollte Hemmung der Cyclooxygenase I verursacht wurden, welche unter anderem Prostaglandine produziert, die eine protektive Wirkung auf die Magenschleimhaut ausüben.

Corticosteroide wirken stark entzündungshemmend auf die RA. In ausreichenden Dosierungen und bei Langzeitgebrauch sind die Nebenwirkungen jedoch inakzeptabel, weshalb Corticosteroide heute entweder vorübergehend bei akuten Schüben oder begleitend in niedrigen Dosierungen eingesetzt werden.

Im Zentrum der Therapie der RA stehen die sogenannten Basistherapeutika, die im englischen Sprachgebrauch als „Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs“ (DMARDs) bezeichnet werden^{25,101,141,146}. Sie vermögen die Entzündungsaktivität über längere Zeiträume herunter zu regulieren, akute Schübe zu verhindern oder zu verzögern, und zumindest teilweise die Gelenkdestruktionen aufzuhalten oder zu verlangsamen. Wichtige Vertreter dieser Klasse sind Gold-Präparate, der Salicylsäure-Abkömmling Sulfasalazin, das Anti-Malaria-Mittel Hydroxychloroquin, sowie die Zytostatika Azathioprin, Cyclophosphamid und Methotrexat. Letzteres hat sich als Gold-Standard der RA-Therapie entwickelt, da es eine starke klinische Wirksamkeit bei meist akzeptabler Toxizität besitzt und die Progression der Gelenkdestruktion besser als die meisten übrigen Basistherapeutika bremst^{185, 100}.

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der die Reduktion des Vitamins Folsäure zu Tetrahydrofolsäure behindert. Der resultierende intrazelluläre Mangel an Tetrahydrofolsäure behindert die Synthese von Purinen und Pyrimidin, wichtigen Bausteinen von DNA und RNA. Methotrexat wirkt auf diese Weise immunsuppressiv, in dem die Proliferation von T- und B-Lymphozyten gehemmt wird. Die Substanz wird bei RA einmal pro Woche verabreicht in einer Dosis von 7,5 bis 25 mg. Es kann oral, subkutan oder intravenös gegeben werden. Zu den gefährlichen Nebenwirkungen zählen Leberschädigungen bis zur Zirrhose, Knochenmarksschädigung mit Panzytopenie und der Gefahr schwerer Infektionen, sowie die Hypersensitivitätsreaktion der Lungen mit u.U. lebensbedrohlicher Pneumonitis. Häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Unverträglichkeit und Stomatitis. Die Toxizität des Methotrexat kann gelindert werden durch begleitende Gaben niedrig dosierter Folsäure. Patienten mit vorbestehenden Leber-, Nieren- und Lungenkrankheiten sollten Methotrexat nicht einnehmen. Bei nicht ausreichender Wirkung kann Methotrexat mit anderen Basistherapeutika kombiniert werden¹⁴⁶. Daten liegen u.a. vor für Kombinationen mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin^{14,140}. Ein neueres Basistherapeutikum mit ähn-

lich guter Wirkung wie Methotrexat ist Leflunomid, das über die Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase die Synthese von Pyrimidin beeinträchtigt, wodurch vermutlich die klonale Proliferation von T-Lymphozyten behindert wird. Wichtige Nebenwirkungen sind Leberwert-Erhöhung, Hypertonus, allergische Ausschläge und gastrointestinale Unverträglichkeit. Bemerkenswert ist die lange Halbwertszeit von etwa 15 Tagen durch enterohepatische Rezirkulation^{25, 101, 184}.

Insgesamt ist die früher übliche, sogenannte Pyramide der RA-Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika als First-Line-Präparate und Einsatz von immunsuppressiven Basistherapeutika erst, wenn alle milderen Optionen nicht mehr wirkten, gänzlich verlassen worden^{175,189}. Die rein entzündungshemmenden Substanzen erreichten in vielen Fällen eine passagere Suppression der akuten Krankheitszeichen, es zeigte sich aber, daß die strukturellen Gelenkdestruktionen dennoch fortschritten und zu schlechten Langzeitergebnissen mit irreversiblen Funktionsverlusten führten^{137, 145}. Verschiedene Studien konnten zeigen, daß regelmäßig bereits in den ersten Jahren der Erkrankungen relevante Gelenkschäden auftreten und rasch fortschreiten^{52, 137, 180}. Die gegenwärtige Maxime in der RA-Therapie sieht daher eine Basistherapie so früh wie möglich nach Diagnosestellung vor, um der Entstehung von Destruktionen vorzubeugen^{175,189}, soweit die verfügbaren Pharmaka dies vermögen. Einige Studien haben für aggressive Initialtherapien, bestehend aus Kombinationen von Basistherapeutika, bessere mittelfristige Ergebnisse gezeigt als für eine Monotherapie^{14, 136, 140}. Daher empfehlen manche Autoren ein Step down-Konzept mit besonders intensiver Behandlung in der Frühphase der Krankheit^{141,146}.

Neben der systemisch-medikamentösen Behandlung der RA können lokale Eingriffe nützlich sein: Hartnäckig aktive Gelenke können vorübergehend durch Corticosteroid-Injektionen, längerfristig durch die Radiosynoviorthese gebessert werden. Bei schwerer Gelenkdestruktion oder fixierter Fehlstellung können chirurgische Eingriffe und Gelenkersatz notwendig werden.

C. 2.1.6. Verlauf und Prognose

Die Prognose der RA ist variabel. Anhaltend hohe systemische Entzündungsaktivität, das Vorhandensein von Rheumafaktoren und des Shared Epitope, sowie frühes Auftreten von Gelenkdestruktionen sind mit ungünstigem Langzeit-Outcomes assoziiert^{76, 52, 147, 180, 188}. Die Lebenserwartung von Patienten mit RA ist mäßig herabgesetzt um 3-7 Jahre im Median^{145, 191}. Die sozialmedizinische Prognose der RA ist ernst: Im ersten Erkrankungsjahr kommt es bei 75% aller Patienten zu mindestens einer Episode von Arbeitsunfähigkeit. In den ersten beiden Krankheitsjahren beträgt die Zeit der Arbeitsunfähigkeit im Durchschnitt 135 Tage pro Jahr. Am Ende der ersten vier Krankheitsjahre sind zwischen 25% und 40% aller Patienten bereits erwerbsunfähig

geworden. Nach 8 bis 10 Krankheitsjahren steigt diese Rate auf ca. 45% bis 85% je nach Untersuchung.^{32, 33, 51, 85, 124, 125, 145}

C. 2.2. Zielgrößen und Outcomes in der klinischen Forschung bei rheumatoider Arthritis

C. 2.2.1. Spektrum relevanter Outcomes

Die RA ist eine vielgestaltige Erkrankung. Krankheitsäußerungen lassen sich unterscheiden im Hinblick auf die Zeit: Die akuten, kurzfristigen Krankheitszeichen unterscheiden sich von den langfristigen Krankheitsfolgen. Ebenso lassen sich lokale Krankheitszeichen an befallenen Strukturen des Bewegungsapparates von systemischen, den ganzen Organismus betreffenden differenzieren. Schließlich sind aus den Perspektiven des Mediziners und des Patienten unterschiedliche Parameter relevant⁵⁸.

Aus Sicht des Arztes äußert sich die Erkrankung akut in Form von lokaler und systemischer Entzündung. Lokale Entzündungszeichen sind Schwellungen und Schmerzhaftigkeit der Gelenke, wobei die Zahl der aktiven Gelenke sehr variieren kann. Die Zeichen der Synovitis sind z.T. mit bloßem Auge ersichtlich, lassen sich aber auch durch bildgebende Verfahren wie der Kernspintomographie darstellen. Systemisch kann die Entzündungsaktivität an erhöhten Entzündungsparametern, z.B. dem C-reaktiven Protein (CRP), der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), einer Vermehrung von Leukozyten oder Thrombozyten im Blutbild sowie der Konzentration der Rheumafaktoren bemessen werden. Aus Patientensicht stehen andere akute Äußerungen der Krankheit im Vordergrund: Die Entzündung verursacht z.T. schwer erträgliche Schmerzen. Die befallenen Gelenke sind kurzfristig sowohl durch Schmerz als auch durch Schwellung in der Beweglichkeit limitiert, wodurch sich erhebliche Einschränkung der Lebensfunktionen im privaten und beruflichen Bereich ergeben können. Weitere Folgen der akuten Entzündungsaktivität sind die häufig empfundene Antriebslosigkeit und rasche Erschöpfbarkeit sowie depressive Reaktionen auf den ständigen Schmerz und verminderte Funktionsfähigkeit.

Die Erkrankung führt über den Weg der anhaltenden Entzündung zu Zerstörungen an den Strukturen des Bewegungsapparates. Destruktion, Deformierung und Fehlstellung bewirken irreversible Verluste der Beweglichkeit und Funktion. Aus Patientensicht äußert sich dies in zunehmenden Funktionsverlust und Behinderung, die bis zur Invalidität und Hilfsbedürftigkeit in grundlegenden Verrichtungen des täglichen Lebens, wie z.B. Körperpflege und Ankleiden, führen kann. Aus Sicht des Arztes lassen sich die strukturellen Destruktionen durch bildgebende Verfahren wie Röntgenauf-

nahmen oder Magnetresonanztomographien ermeszen.

Diese Vielschichtigkeit des Krankheitsprozesses in zeitlicher (kurzfristige versus langfristige Krankheitsäußerungen), örtlicher (lokale versus systemische Krankheitszeichen) und perspektivischer Hinsicht (Arzt versus Patient) hat es lange Zeit sehr schwierig gemacht, den Verlauf der Krankheit und die Wirksamkeit ihrer Behandlung objektiv, vergleichbar und umfassend zu beurteilen. Dies galt sowohl für den einzelnen Kliniker wie auch für klinische Studien⁴⁷. Beginnend in den achtziger Jahren begannen interdisziplinäre Bemühungen, um standardisierte, praktikable Outcome-Parameter für die RA zu entwickeln, welche die verschiedenen, beschriebenen Aspekte gleichermaßen berücksichtigten. Beteiligt waren sowohl rheumatologische Fachgesellschaften, klinische Epidemiologen und akademische Rheumatologen, die an aussagekräftigeren Designs für klinische Studien interessiert waren, Regulationsbehörden wie die amerikanische Food and Drug Administration, die Standards für Zulassungsstudien zu definieren hatten, wie auch die pharmazeutische Industrie. Wegbereitend war vor allem die sogenannte OMERACT-Initiative (Outcome Measures for Rheumatoid Arthritis Clinical Trials).^{173, 174}

Insgesamt hat sich ein Konsens gebildet, daß zur Beurteilung der kurzfristigen Wirksamkeit einer RA-Therapie zusammengesetzte Indizes zum Einsatz kommen, in die folgende Komponenten eingehen¹⁷⁴:

- Lokale Entzündungsparameter (z.B. Zahl geschwollener bzw. schmerzender Gelenke)
- Systemische Entzündungsparameter (z.B. BSG oder CRP)
- Beschwerden des Patienten (Schmerz, Morgensteifigkeit)
- Funktion und Lebensqualität (z.B. Arthritis-spezifische Instrumente wie Health Assessment Questionnaire (HAQ), und/oder generische Instrumente wie die Short Form 36 der Medical Outcome Study (SF-36))
- Globale Einschätzungen der Krankheitsaktivität durch Patient und Arzt

Basierend auf diesen Indizes wurden von Fachgesellschaften wie dem American College of Rheumatology (ACR)⁴⁶ oder der European League Against Rheumatism (EULAR)¹⁷⁹ Kriterien für verschiedene Grade des Ansprechens auf eine Therapie definiert.

Um irreversible Krankheitsfolgen, d.h. Gelenkdestruktion, zu erfassen, werden standardisierte Methoden verwendet, anhand derer Röntgenbilder häufig befallener Gelenkregionen analysiert werden. Diese ordnen radiologisch erkennbaren Läsionen definierte Schweregrade zu, die zumeist zu Scores addiert werden. Solche Punktesysteme erlauben, die Progression von Gelenkdestruktionen semiquantitativ zu er-

fassen¹⁶¹. Irreversible Funktionseinschränkungen und Behinderungen der Patienten sind Resultat der kumulativen Gelenkdestruktionen, so daß radiologische Scores als Frühindikator solcher längerfristigen Outcome eingesetzt werden.

Die klinischen Studien zu den TNF-alpha-Antagonisten haben von den Ergebnissen dieser Bemühungen um standardisierte Zielgrößenerfassung Gebrauch gemacht. Die verschiedenen Studien benutzen überwiegend die gleichen oder sehr ähnliche Outcome-Parameter. Um die Ergebnisse der Studien interpretieren und auch die Grenzen ihrer Aussagekraft einordnen zu können, ist die Kenntnis der Zielgrößen bedeutsam, die im Folgenden detailliert beschrieben und an späterer Stelle diskutiert werden.

C. 2.2.2. Die Paulus-Kriterien für Verbesserung bei RA

Ausgangspunkt der Paulus-Kriterien¹⁴³ war eine initial willkürlich zusammengestellte Liste von Aktivitätsparametern:

- Zahl der geschwollenen Gelenke
- Zahl der druckdolenten Gelenke
- BSG
- Dauer der Morgensteifigkeit
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patient (auf visueller Analogskala 0-10)
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt (auf visueller Analogskala 0-10).

Hierzu wurde dann anhand empirischer Daten untersucht, wie stark die Veränderungen an wievielen Parametern sein mußten, um zwischen Plazebo-behandelten und basistherapierten Patienten unterscheiden zu können. Basierend auf den Ergebnissen wurde als Ansprech-Kriterium definiert, daß sich die globale Einschätzung von Arzt bzw. Patient um 40%, die anderen Parameter um 20% bessern müßten, und daß eine solche Verbesserung bei 4 der 6 Parameter vorliegen muß.

C. 2.2.3. Die ACR-Kriterien für Verbesserung bei RA

Das ACR hat graduierte Kriterien erarbeitet⁴⁶ und auf Validität und Reproduzierbar-

keit getestet, um unterschiedlich starke Verbesserungen der Krankheitsaktivität in Studien standardisiert zu erfassen und zu differenzieren. Diese Kriterien lehnen sich an die Paulus Kriterien an. Als Parameter dienen:

- Zahl der geschwollenen Gelenke
- Zahl der druckschmerzhaften Gelenke
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patient (auf visueller Analogskala 0-10)
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt (auf visueller Analogskala 0-10)
- CRP oder BSG
- Schmerz (Angabe durch Patienten auf visueller Analogskala 0-10)
- Funktionseinschränkung anhand des HAQ-Scores (s. unten).

Um eine Verbesserung um 20% (das sog. ACR20-Kriterium) zu erfüllen, müssen die Zahlen der geschwollenen *und* der druckschmerzhaften Gelenke beide um mindestens 20% gegenüber dem Ausgangswert gefallen sein, *und* dazu mindestens 3 der verbleibenden 5 Parameter um mindestens 20% niedriger sein. Analog dazu sind Verbesserungen um 50% und 70% definiert (sog. ACR50 und ACR70-Kriterien), bei denen entsprechend die Zahlen der geschwollenen *und* der druckschmerzhaften Gelenke *und* 3 weitere Parameter um 50% oder um 70% niedriger als der Ausgangswert sein müssen.

C. 2.2.4. Remissionskriterien nach Pinals

Bereits mehrere Jahre früher waren vorläufige Kriterien zur Feststellung einer Remission der RA von Pinals et al. für das ACR entwickelt worden¹⁴⁴. Während die obigen ACR-Kriterien partielle Remissionen definieren, ging es hier um das vollständige Verschwinden aller reversiblen Krankheitszeichen über einen längeren Zeitraum. Komplette Remission wird konstatiert, wenn 5 der folgenden 6 Kriterien mehr als 2 Monate lang erfüllt sind:

- Morgensteifigkeit < 15 Minuten
- Keine abnorme Ermüdung
- Keine Gelenkschmerzen
- Keine Druckdolenz oder Bewegungsschmerzen

- Keine Schwellung von Gelenken oder Sehnenscheiden
- BSG bei Frauen < 30 mm/Stunde, bei Männern < 20 mm/Stunde

C. 2.2.5. Disease Activity Score (DAS 28) und EULAR-Response-Kriterien

Der DAS 28 Score¹⁷⁷ ist ein von europäischen Rheumatologen entwickeltes Instrument, um die aktuelle Krankheitsaktivität bei RA-Patienten zu erfassen. Es dient also nicht primär dazu, die Veränderung relativ zu einem Ausgangswert zu bestimmen. Vier Parameter finden Eingang in die Berechnung:

- Zahl der druckschmerzhaften Gelenke
- Zahl der geschwollenen Gelenke (jeweils von 28 berücksichtigten Gelenken: Fingergrund- und Mittelgelenke, Handgelenke, Ellbogen, Schultergelenke und Kniegelenke)
- BSG
- Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität (auf einer 10 cm messenden visuellen Analogskala)

Der Score berechnet sich anhand einer komplexen Formel, welche die Gewichtung der einzelnen Faktoren reflektiert, wie sie in Befragungen praktizierender Rheumatologen gewonnen wurden. Werte von 3,2 und kleiner werden als inaktiv interpretiert, Werte über 5,1 als sehr aktiv. Die Skala ist kontinuierlich. Der DAS hat ältere Indizes zur Erfassung der Krankheitsaktivität, wie z.B. den nur mit einer Ordinalskala operierenden von Mallya und Mace¹¹⁹, weitgehend abgelöst.

Die von der European League Against Rheumatism verabschiedeten Response-Kriterien¹⁷⁹ basieren auf dem DAS 28. Hiernach wird das Ansprechen auf eine Therapie als fehlend, mäßig oder gut klassifiziert, wobei sowohl die relativen Veränderungen zum DAS-Score vor Behandlung wie auch der aktuelle DAS-Score berücksichtigt werden, wie es auf dem folgenden Diagramm zum Ausdruck kommt.

	Differenz zum Baseline DAS		
Aktueller DAS	> 1,2	0,6 bis \leq 1,2	\leq 0,6
\leq 2,4	gut		
2,4 und \leq 3,7	mäßig		
> 3,7	kein		

C. 2.2.6. Bestimmung des Funktionsstatus: Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Dieser Index ist ein weitverbreitetes Instrument, um Funktionseinschränkungen und Behinderung bei rheumatischen Erkrankungen zu bemessen⁵⁸. Validität und Reliabilität wurden ausgiebig untersucht. In 24 Fragen, die vom Patienten zu beantworten sind, werden Funktionen des täglichen Lebens erfaßt, die in 8 Kategorien gegliedert sind (z.B. Ankleiden, Essen, Gehen, Greifkraft, etc.). Jede Frage wird mit 0 bis 3 Punkten bewertet, wobei 3 den höchsten Behinderungsgrad bedeutet. Das schlechteste Ergebnis einer Einzelfrage innerhalb einer Kategorie bestimmt den Kategorie-Punktwert. Der Gesamt-Score wird als Mittel der 8 Kategorie-Punktwerte ermittelt. Der HAQ-Score ist Bestandteil der ACR-Response-Kriterien.

C. 2.2.7. Die Steinbrocker-Kriterien

Dieses einfach anzuwendende Schema wurde 1949 publiziert und war die erste standardisierte Methode zur Klassifizierung von Gelenkdestruktionen im Röntgenbild¹⁶⁹. Es wird nur das am stärksten befallene Gelenk des Patienten herangezogen und einem von vier Schweregraden zugeordnet. Die Definitionen der Schweregrade lauten:

- Steinbrocker Grad I: Osteoporose
- Steinbrocker Grad II: Osteoporose und geringe Gelenkspaltverschmälerung bzw. Erosion
- Steinbrocker Grad III: Gelenkspaltverschmälerung und Erosion und Subluxation oder Fehlstellung
- Steinbrocker Grad IV: Ankylose

Die Steinbrocker-Kriterien werden in neueren klinischen Studien kaum mehr verwendet.

C. 2.2.8. Die Sharp-Methode

Diese 1971 publizierte Methode erlaubt eine semiquantitative Erfassung der Gelenkschäden an den Händen^{159, 160}. Für Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen wird je ein Punktwert ermittelt, die zu einem Globalscore addiert werden können. Für den Erosions-Score werden 29 Gelenke pro Hand untersucht und mit 0 bis 5 Punkten bewertet, anschließend werden die Punkte addiert. Bezüglich der Gelenkspaltverschmälerungen werden pro Hand 27 Gelenke mit einem Wert von 0 bis 4 klassifiziert und die Punkte addiert. Die Definitionen lauten:

Erosions-Score	Gelenkspalt-Score
0= keine Erosionen	== normal
1= 1 Erosion	1= fokale Gelenkspaltverschmälerung
2= 2 Erosionen	2= diffuse Gelenkspaltverschmälerung < 50%
3= 3 Erosionen	3= diffuse Gelenkspaltverschmälerung > 50%
4= 4 Erosionen	4= Ankylose
5= 5 Erosionen oder > 50% der Gelenk- oberfläche zerstört	

Der Erosions-Score kann Werte von 0 bis 290 annehmen, der Gelenkspalt-Score Werte von 0 bis 216.

C. 2.2.9. Die modifizierte Sharp-Methode

1985 wurde der modifizierte Sharp-Score vorgestellt¹⁶⁰. Er unterscheidet sich von der ursprünglichen Methode, in dem die Zahl der zu beurteilenden Gelenke reduziert wurde auf 17 für Erosionen und 18 für Gelenkspaltverschmälerung. Damit kann der Erosions-Score Werte von 0 bis 170, der Gelenkspalt-Score Werte von 0 bis 144 annehmen.

C. 2.2.10. Die Methode nach Larsen

Bei dieser 1977 publizierten und 1987 modifizierten Methode werden Gelenke der Hände ebenfalls mit bis zu 5 Punkten belegt, wobei aber eine Differenzierung in Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen entfällt¹⁰³. Ursprünglich wurden zur

Schweregrad-Definition Referenz-Röntgenfilme vorgelegt, die später durch Zeichnungen ersetzt wurden. In der neueren Version werden die Fingergrund- und –Mittelgelenke, die Daumenendgelenke, die Großzehengrundgelenke sowie die Metatarsalgelenke II bis V beurteilt. Das entspricht 16 Gelenken pro Seite, so daß der Gesamtscore maximal einen Wert von 160 Punkten annehmen kann.

C. 2.2.11. Die modifizierte Methode nach van der Heijde

Diese Methode ist eng an die modifizierte Sharp-Methode angelehnt, beurteilt aber nicht nur die Gelenke der Hand, sondern bezieht die Gelenke des Vorfußes mit ein¹⁷⁸. Die Trennung in Erosion und Gelenkspaltverschmälerung wurde beibehalten. Die Schweregrad-Definitionen wurden etwas verändert, in dem die Subluxation eingeführt und im Gelenkspalt-Score mit Schweregrad 3 bewertet wird. Beim Schweregrad der Erosion ist jetzt die Größe, nicht die Zahl der Läsionen entscheidend, in dem 1 Punkt einer erosiven Zerstörung von 20% der Gelenkoberfläche entspricht. An den Händen werden hier überdies sowohl für Erosionen wie für Gelenkspaltverschmälerungen zwei Gelenke pro Seite weniger beurteilt als bei der modifizierten Sharp-Methode. An den Vorfüßen werden die beiden an einem Gelenk beteiligten Knochen einzeln gezählt und addiert, so daß der Erosions-Score pro Gelenk dort einen Wert von 10 annehmen kann.

Der Erosions-Score der Hände kann Werte von 0 bis 160, derjenige der Vorfüße Werte von 0 bis 120 annehmen. Der Gelenkspalt-Score variiert von 0 bis 120 an den Händen und von 0 bis 48 an den Füßen. Der Gesamtscore reicht somit bis 448.

C. 2.3. Beschreibung der Technologie

Derzeit sind in Deutschland zwei verschiedene TNF-alpha-Antagonisten für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen, die sich in Struktur, Wirkmechanismus und Applikationsform unterscheiden: Infliximab und Etanercept. Gemeinsam unterscheiden sie sich von konventionellen Arzneimitteln darin, daß sie mit rekombinanten, gentechnologischen Methoden hergestellt werden und aus Bausteinen immunologischer Moleküle zusammengesetzt sind, die von Menschen bzw. Mäusen stammen^{44, 48}.

C. 2.3.1. Lebenszyklus der Technologie

Der Lebenszyklus einer medizinischen Technologie läßt sich in verschiedene Phasen gliedern. Diese erstrecken sich von einem experimentellen Stadium über die Einführung der Technologie, die Akzeptanz und den routinemäßigen Einsatz der Technologie hin zu einer Phase des Niedergangs und der Ablösung durch neuere Verfahren.

Bei der Beurteilung einer Technologie ist der gegenwärtige Stand im Lebenszyklus von besonderer Bedeutung, da mit zunehmenden Voranschreiten zum einen die zur Evaluation verfügbaren Daten, ihre Qualität, sowie durch die zunehmende Erfahrung der Anwender die Stabilität der Daten zunehmen, gleichzeitig jedoch der mögliche Einfluß einer Technologiefolgenabschätzung auf die Verbreitung und Anwendung der Technologie abnimmt.

TNF alpha-Antagonisten stellen ein relativ neues Behandlungsverfahren dar, das seit 1994 in klinischer Prüfung bzw. Nutzung ist. Dieses geht auch aus der Qualität der Publikationen hervor. Aggregierte Informationen in Form von systematischen Reviews oder Meta-Analysen konnten bisher nicht identifiziert werden. Allerdings stehen diverse klinische Studien zur Verfügung inklusive großer Phase III-Studien mit publizierten Nachbeobachtungszeiten von bis zu einem Jahr und auf Tagungen vorgestellten Ergebnissen aus bis zu zwei Jahren. Zahlreiche unsystematische Reviews, die zum großen Teil bereits wieder veraltet sind, haben zumeist einen deskriptiv-narrativen Übersichtscharakter.

Im Lebenszyklus steht die Technologie der therapeutischen TNF alpha-Antagonisierung gegenwärtig am Beginn der Akzeptanzphase mit routinemäßigem Einsatz. Daß es sich um den Beginn dieser Phase handelt, läßt sich anhand der noch nicht abschließend geklärten Indikationsstellung, der noch lückenhaften Datengrundlage zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit, sowie den fehlenden Vergleichsstudien der TNF alpha-Antagonisten untereinander und mit alternativen intensivierten Therapiekonzepten ablesen.

C. 2.3.2. TNF alpha und der TNF alpha-Rezeptor

TNF alpha ist ein Protein und gehört zur Gruppe der Zytokine. Diese sind biologische Botenstoffe des Immunsystems. Im Unterschied zu Hormonen wirken sie vornehmlich lokal in unmittelbarer Nähe ihrer Freisetzung. Sie werden nicht permanent freigesetzt, sondern als Reaktion auf Reize. Sie können von verschiedenen Zelltypen gebildet und sezerniert werden, aber auch auf Zellen des gleichen Typs einwirken (autokrine Funktion). Die Zielzellen besitzen Zytokin-Rezeptoren mit hoher Affinität, so daß die Wirkung schon durch sehr niedrige Konzentrationen erreicht wird. TNF alpha wird vornehmlich von Makrophagen, aber auch von aktivierten T-Lymphozyten hergestellt. Seine Wirkung ist ganz überwiegend pro-inflammatorisch und spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der RA^{43, 76, 117}: TNF alpha steht am Beginn einer Kaskaden-artigen Entzündungsreaktion. Makrophagen und Lymphozyten in der Synovia sezernieren TNF alpha, das dann die Freisetzung einer ganzen Reihe weiterer pro-inflammatorischer Zytokine bewirkt. Hierzu zählen die Interleukine 1, 6 und 8 sowie Leukozyten-Wachstumsfaktoren, aber auch Prostaglandine und Chemokine. In Endothelzellen werden Adhäsionsmoleküle induziert (VCAM1, ICAM1, u.a.). Auf diese Weise stimuliert TNF alpha eine weitere Einwanderung von Makrophagen. TNF alpha stimuliert Fibroblasten zur Proliferation und zur Freisetzung von Matrix-Metalloproteasen, was vermutlich bei der Entstehung des aggressiven Pannus und der Zerstörung des Gelenkknorpels eine wichtige Rolle spielt⁹⁶. TNF alpha regt Osteoklasten zu vermehrtem Knochenabbau an, was zu weiterer Destruktion der Gelenkstrukturen führt.

In der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten sind die TNF alpha-Konzentrationen erhöht. Makrophagen in der Synovialmembran bei RA enthalten TNF alpha im Überschuß. Die Zellen sind vor allem in der Grenzregion von Pannus und Knorpel lokalisiert.

Die Wirkungen von TNF alpha wird durch spezifische Rezeptoren vermittelt, von denen im menschlichen Organismus zwei Typen existieren, ein kleinerer mit 55 kD Molekulargewicht (p55) und ein größerer mit 75 kD (p75). Diese Rezeptoren kommen als monomere Moleküle sowohl fest auf Membranen von Zielzellen auf, als auch im Plasma bzw. der interstitiellen Flüssigkeit gelöst. Die biologische Wirkung wird nur über die membranständigen Rezeptoren vermittelt, wobei das TNF alpha-Molekül an zwei oder drei benachbarte Rezeptoren simultan binden muß. Die gelösten Rezeptoren dienen zur Regulation der TNF alpha-Wirkung, in dem sie Überschüsse binden und neutralisieren. Bei Patienten mit RA sind neben dem TNF alpha auch die löslichen Rezeptoren vermehrt, aber offenbar nicht in ausreichendem Maße, so daß ein Ungleichgewicht die Induktion und Unterhaltung der Entzündung ermöglicht.

C. 2.3.3. Etanercept

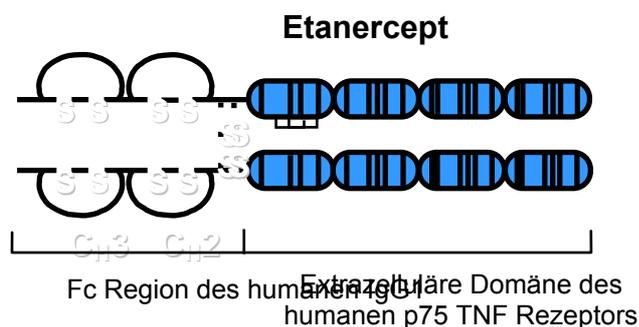
Etanercept^{130, 133, 138, 139} ist ein Fusionsprotein, bei dem je zwei TNF alpha-Rezeptor-Moleküle der Größe 75kD mit dem Fc-Stück eines menschlichen Immunglobulin G1-Moleküls fusioniert sind. Es wird mit Hilfe rekombinanter Gentechnologie aus Eizstockzell-Linien des chinesischen Hamsters produziert.

Die beiden TNF alpha-Rezeptor-Moleküle des Etanercept binden freies TNF alpha an zwei Stellen und blockieren so die Interaktion des Zytokins mit membranständigen Rezeptoren auf den Zielzellen. Es hemmt zudem auch das mit TNF alpha verwandte Lymphotoxin alpha. Etanercept bindet nicht an TNF alpha-Moleküle, die bereits an membranständige Rezeptoren auf Zielzellen andockt haben.

Etanercept ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Enbrel® zugelassen zur Therapie der RA in einer Dosierung von 25mg zweimal pro Woche. Es wird subkutan injiziert. Die Resorption aus dem injizierten Depot ist langsam, die maximalen Plasmaspiegel werden nach etwa 48 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 76%. Der Abbau erfolgt ebenfalls relativ langsam mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Stunden. Bei Dauertherapie betragen die Serumkonzentrationen im Schnitt 3,0µg/ml. Der Abbau wird weder durch Leber- noch durch Niereninsuffizienz signifikant verzögert, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Kinetik wird durch die Anwesenheit von Methotrexat nicht beeinflusst.

Etanercept ist außer bei adulter RA zugelassen zur Therapie der kindlichen Polyarthritiden, wo es in mehreren Studien gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bewiesen hat^{26, 35, 78, 83, 95, 112, 122, 153, 181}.

Abbildung 1. Struktur von Etanercept



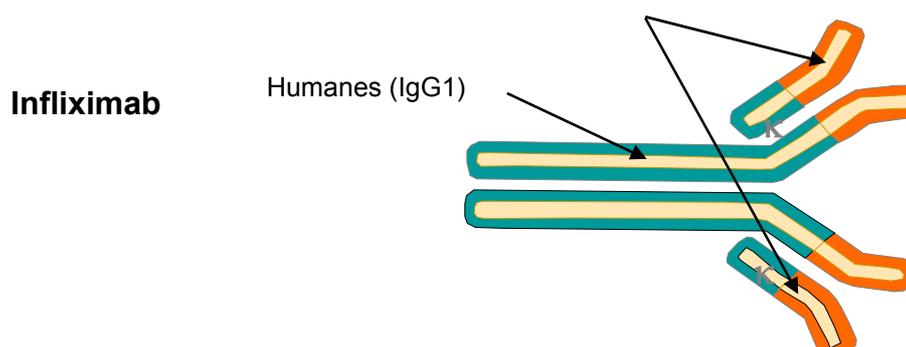
C. 2.3.4. Infiximab

Infiximab^{90, 118, 156} ist ein chimärer, monoklonaler Antikörper, der gegen TNF alpha gerichtet ist. Das Gerüst des Moleküls ist ein humanes Immunglobulin G1, bei dem jedoch die variable, antigenbindende Region aus der Maus stammt. Der Maus-Anteil macht etwa 25% des Molekulargewichtes aus. Infiximab bindet mit hoher Spezifität an TNF alpha. Es interagiert im Unterschied zu Etanercept sowohl mit freien TNF alpha-Molekülen, als auch mit solchen, die bereits an den membranständigen Rezeptor der Zielzelle angekoppelt haben. Im letzteren Fall vermag Infiximab wie andere Immunglobuline, die an einer Zelloberfläche angedockt haben, das Komplementsystem zu aktivieren und zur Zerstörung der Zelle durch Lyse zu führen. Ebenfalls im Unterschied zu Etanercept interagiert Infiximab nicht mit dem verwandten Lymphotoxin alpha.

Infiximab ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der RA. Die Dosis beträgt pro Gabe 3mg/kg Körpergewicht. Es muß intravenös infundiert werden in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung über einen Zeitraum von 2 Stunden. Initial erfolgt je eine Infusion bei Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen. Der Mausproteinanteil des Infiximab kann zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern führen. Da dem durch gleichzeitige Immunsuppression vorgebeugt werden kann, ist Infiximab nur zur Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Gabe von Methotrexat zugelassen. Während der Infusion und bis mindestens einer Stunde danach müssen die Patienten durch medizinisches Personal überwacht werden, da der Anteil an Fremdeiweiß zu Infusionsreaktionen führen kann.

Infiximab ist außer für die RA zugelassen zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmkrankheiten.

Abbildung 2. Struktur von Infiximab



C. 2.3.5. Klinische Relevanz

Der Bedarf an verbesserten Behandlungsmöglichkeiten der RA ist eindeutig. Dies ist ablesbar an den unbefriedigenden Langzeitergebnissen mit Funktionseinbußen des Bewegungsapparates, Arbeitsunfähigkeiten und Berentungen, aber auch an der erhöhten Mortalität. Ältere Basistherapeutika müssen oft schon nach relativ kurzer Zeit abgesetzt werden^{24,140}, entweder aufgrund ihrer Toxizität oder ihrer Wirkungslosigkeit. Auch der gegenwärtige Goldstandard Methotrexat stellt kein ideales Therapeutikum dar: Trotz eines günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bewirkt es doch nur nur selten Remissionen¹⁸⁵. Es kann schwerwiegende Komplikationen an Leber- und Lungen auslösen und sollte gar nicht eingesetzt werden bei vorbestehenden Erkrankungen an diesen Organen¹⁰¹. Nach 5 Jahren hat im Mittel ein Drittel aller Patienten auch eine Therapie mit Methotrexat wieder abgebrochen¹⁰⁰. Die Entwicklung neuer, stärker wirksamerer und dennoch sicherer therapeutischer Optionen bei RA ist daher von hoher klinischer Relevanz².

C. 3.Forschungsfragen

Ziel dieses medizinischen Teils des Technology Assessments ist es, in einem systematischen Review die Effektivität von TNF alpha-Antagonisten in der Behandlung der adulten RA zu analysieren. Die Forschungsfragen beziehen sich auf die zwei wichtigsten und bislang erforschten Hauptindikationen, einerseits den Einsatz bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit dem etablierten Goldstandard versagt hat, andererseits den Einsatz bei Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, ohne einen Behandlungsversuch mit der Standardtherapie abzuwarten. Die Forschungsfragen lauten im Einzelnen:

1. Sind TNF alpha-Antagonisten eine wirksame Therapie bei RA-Patienten, bei denen trotz Behandlung mit Methotrexat kein befriedigendes Behandlungsergebnis erzielt werden konnte und die Erkrankung weiter entzündlich aktiv ist?
2. Ist eine Behandlung mit TNF alpha-Antagonisten bei früher, entzündlich aktiver RA der Standard-Initialbehandlung mit Methotrexat überlegen?

Zur Beurteilung der Wirksamkeit gehört sowohl die partielle oder vollständige Unterdrückung der akuten entzündlichen Aktivität, die Verbesserung von Funktionsstatus bzw. Lebensqualität, die Unterbindung oder Hemmung fortschreitender Gelenkzerstörungen und die Verhinderung irreversibler Funktionseinschränkungen. Ebenfalls ist zu analysieren, wie rasch die Wirkungen einsetzen und wie lange sie anhalten. Auch ist hier die Sicherheit der Therapien mit einzubeziehen.

C. 4. Methoden

C. 4.1. Quellen und Recherchen

C. 4.1.1. Konzeption der Recherche

Die Recherche sollte entsprechend der Forschungsfragen eine vollständige Erfassung aller Informationen zur klinischen Wirksamkeit von TNF-alpha-Antagonisten bei Patienten mit adulter RA ermöglichen. Sie zielte auf Quellen, die entweder empirische Daten beinhalten oder solche in Form eines systematischen Reviews aufbereiten. Hierzu wurden gezählt Meta-Analysen, HTA-Reports, randomisierte klinische Studien, Beobachtungsstudien sowie Fallserien und –berichte. Expertenmeinungen in Form von Behandlungsleitlinien und –empfehlungen wurden ebenfalls recherchiert. Die Recherche bezog sich ausschließlich auf Daten, die an Patienten mit RA gewonnen wurden. In vitro- und tierexperimentelle Daten sollten ebenso wie klinische Daten zu anderen Erkrankungen nicht erfaßt werden. Anhand dieses Konzepts wurden apriori Ein- und Ausschlußkriterien definiert (Tabelle 3 u.4)

C. 4.1.2. Literaturdatenbanken

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche durchsucht: Medline, HealthStar, Current Contents/Clinical Medicine, Embase, Dare, Cochrane Library, CancerLit, sowie Dissertation Abstracts. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR-Operatoren durchgeführt, beginnend mit dem Jahr 1993. Die genauen Suchstrategien zur Literaturrecherche in diesen Gruppen wurden in Dokument 2 (Anhang Nr.2) dokumentiert.

C. 4.1.3. HTA-Berichte und Reviews

In den Publikationslisten der in Dokument 1 (Anhang Nr.2) aufgelisteten Einrichtungen wurde nach relevanten HTA-Berichten und Reviews zum Thema gesucht. Die genauen Suchstrategien sind in Dokument 2 aufgeführt.

C. 4.1.4. Weitere Informationsquellen

Die in Tabelle 2 aufgeführten Internetseiten wurden nach relevanter (Hintergrund-)

Information und empirischen Daten, Richtlinien und Empfehlungen zur Therapie mit TNF alpha-Antagonisten bei RA durchsucht.

Tabelle 2. Internetseiten rheumatologischer Fachgesellschaften

American College of Rheumatology	http://www.rheumatology.org
Arthritis Society Canada	http://www.arthritis.ca
European League against Rheumatism	http://www.eular.uk
International League against Rheumatism	http://www.ilar.uk
Deutsche Gesellschaft für Rheumatology	http://www.dgrh.de

Ferner wurden die Referenzlisten der Publikationen auf relevante Beiträge gesichtet.

Bezüglich „grauer Literatur“ und zum Einholen einzelner Informationen wurden die folgenden Institutionen kontaktiert.

- Wyeth Pharma-GmbH Wienbrugstraße 207, 48159 Münster
- Essex Pharma GmbH Thomas Dehler Straße 27, 81737 München

Die manuelle Sichtung der 2001 erschienenen Ausgaben der folgenden relevanten Fachzeitschriften wurde für die Monate Januar bis Oktober 2001 durchgeführt:

- Arthritis and Rheumatis
- Journal of Rheumatology
- Annals of the Rheumatic Diseases
- Aktuelle Rheumatologie
- Zeitschrift für Rheumatologie
- Journal of the American Medical Association
- New England Journal of Medicine
- The Lancet
- Annals of Internal Medicine

C. 4.2. Auswahl und Bewertung der Information

Die gefundenen Literaturstellen wurden in eine Datenbank importiert und durch Sichtung der Titel und Abstracts nach den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Publikationen, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden berücksichtigt.

Tabelle 3. Einschlusskriterien

Eingeschlossen werden randomisierte und anderer klinische Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Fallserien- und berichte, Reviews, Meta-Analysen, persönliche Auskünfte:
zur klinischen Wirksamkeit von TNF-Antagonisten bei RA
zu Toxizität und anderen Risiken von TNF-Antagonisten bei RA
zu Qualitätsanforderungen und Praktikabilität der Therapie von TNF-Antagonisten bei RA
Abstracts, sofern sie neue Daten aus bereits als Artikel publizierten Studien beinhalten
Expertenempfehlungen, Practice Guidelines, Konsensus-Statements zu Indikationen, Durchführung und Überwachung der Therapie mit TNF-Antagonisten bei RA

Tabelle 4. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen werden:
Publikationen, die nur tierexperimentelle Daten beinhalten
Publikationen, die ausschließlich grundlagenwissenschaftliche, pathophysiologische, immunologische oder pharmakologische Labordaten ohne klinische oder patientenorientierte Ergebnisgrößen zu TNF-Antagonisten beinhalten
Publikationen, die TNF-Antagonisten bei anderen Erkrankungen als der adulten RA behandeln und RA-Therapie nur erwähnen ohne eigene empirischen Daten
Publikationen, die andere Zytokine oder Behandlungsverfahren behandeln und TNF alpha bzw. dessen Antagonisten nur erwähnen ohne eigene empirische Daten
Abstracts von Untersuchungen, deren Methoden noch nicht im Rahmen eines vollständigen Artikels veröffentlicht vorliegen
Publikationen, die lediglich persönliche Bemerkungen oder Meinungsäußerungen ohne Bezug zu empirischen Daten beinhalten
Werbe- und Marketingmaterialien
Texte aus Zeitschriften, wenn sie lediglich eine Nachricht oder Notiz darstellen ohne Informationen zu empirischen Daten oder Untersuchungsmethoden

C. 4.3. Ergebnisse der Literaturrecherche

Insgesamt wurden nach Sichtung von Titeln und Abstracts 123 Literaturstellen, die die beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten, berücksichtigt und 138 Literaturstellen ausgeschlossen. In Dokument 3 des Anhangs ist eine Übersicht der aufgenommenen Literaturstellen nach Publikations-Gruppen unterteilt angegeben.

Es wurden keine systematischen Reviews oder HTA-Berichte, die den Einsatz von TNF-Antagonisten bei der Behandlung der RA zum Gegenstand haben, identifiziert.

C. 4.4. Sichtung und Beurteilung der Literatur

Publikationen mit empirischen Daten wurden parallel von zwei Mitarbeitern unabhängig voneinander systematisch gesichtet. Unsystematische Reviews wurden von einem Untersucher analysiert. Zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien zur medizinischen Effektivität der TNF alpha-Antagonisten wurden die im Anhang Nr.2 gelisteten Checklisten auf publizierte Artikel angewandt. Abstracts und Internet-Informationen wurden hiervon ausgeschlossen. Bei Abstracts wurden zusätzliche Informationen aus ausführlicheren Kongreßbeiträgen (Poster und Vorträge) berücksichtigt, soweit diese erhältlich waren.

Checkliste 1a dient zur qualitativen Beurteilung von HTA-Berichten, Leitlinienpublikationen, etc., und wurde auf Consensus Statements und Empfehlungsrichtlinien angewandt. In Checkliste 2a wird die methodische Qualität von Primärstudien dokumentiert. Diese Checkliste wurde auf publizierte Wirksamkeitsstudien angewandt. Auf unsystematische Reviews wurden keine Checklisten angewandt. Es erfolgte lediglich eine Analyse nach Primärstudien oder anderen Quellen empirischer Daten, die in der Recherche möglicherweise nicht identifiziert worden waren.

C. 5. Ergebnisse

C. 5.1. Ergebnisse der systematischen Literatursichtung

Nach systematischer Sichtung der Literatur wurden von insgesamt 261 Publikationen 123 eingeschlossen und 138 ausgeschlossen. Unter den eingeschlossenen Publikationen befanden sich 25 klinische Studien, Fallserien oder Einzelfallberichte mit empirischen Daten. In 11 Publikationen wurden Sicherheitsaspekte des Einsatzes von TNF-Antagonisten bearbeitet, teilweise in Form von Datensammlungen aus klinischen Studien oder Melderegistern oder als Fallberichte. In 10 Publikationen wurden Expertenempfehlungen oder Konsensus-Statements zum Einsatz der Substanzen bei RA dargestellt. Insgesamt wurden 69 nicht-systematische Reviews identifiziert, die überwiegend die Ergebnisse der klinischen Studien zusammenfassend darstellten. Nicht-systematische Reviews wurden ausschließlich auf Hinweise zu eventuell bislang nicht identifizierten Quellen empirischer Daten analysiert

C. 5.2. Wirksamkeit von TNF alpha-Antagonisten

Es liegen fünf publizierte klinische Studien zu Etanercept bei rheumatoider Arthritis vor (10,117, 120, 122, 171). Von diesen wurden 4 an Patienten mit langjähriger Erkrankung und mindestens einer fehlgeschlagenen Basistherapie durchgeführt. Eine Studie untersucht Etanercept bei Patienten mit früher RA. Bei 4 Studien wurde Etanercept ohne begleitende, konventionelle Basistherapie untersucht, wobei aber nicht-steroidale Antiphlogistika und niedrig-dosierte Corticoide erlaubt waren. In diesen Studien erhielten Patienten in der Kontrollgruppe außer den erwähnten symptomatischen Medikamenten ausschließlich Plazebo.

Infliximab wurde in 2 offenen, unkontrollierten Studien und 4 randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Frühe, kurze Studien untersuchten die alleinige Infliximab-Gabe ohne Zusatz von Methotrexat, während die späteren, länger dauernden zumindest in einem Teil der Studiengruppen Kombinationen untersuchten. Infliximab wurde bei Patienten mit länger bestehender RA erforscht; Studien für die frühe RA wurden nicht identifiziert.

Wichtige Kenndaten der Patientenpopulation sowie Hauptergebnisgrößen sind tabellarisch dargestellt. Zusammenfassende Darstellungen der Studien finden sich Tabelle 25 und 26.

C. 5.2.1. Moreland LW et al. (1996)¹³²

Moreland LW et al. (1996)¹³²: Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: Toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 23: 1849-55

Hier handelt es sich um die erste Studie zu Etanercept bei RA-Patienten zur Prüfung der Sicherheit und Dosisfindung (Phase-I-Studie).

Design: Doppelblinde, randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie über 4 Wochen an Patienten mit aktiver RA. Die Patienten mußten neben einer nach den ACR-Kriterien gesicherten Diagnose Zeichen einer aktiven Erkrankung aufweisen, definiert als mindestens 5 geschwollene und mindestens 9 druckschmerzhaft Gelenke. Mindestens ein Therapieversuch mit einem Basistherapeutikum mußte erfolglos gewesen sein.

Zielgröße: Primäre Zielgröße waren unerwünschte Ereignisse. Sekundäre Parameter waren die Entwicklung folgender Krankheitsaktivitätszeichen in den verschiedenen Dosisgruppen bzw. der Plazebo-Kontrolle: Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, Schmerz, BSG, CRP.

Intervention: Je 4 Patienten wurden einer von 4 Dosisgruppen zufällig zugeordnet. Nach einer initialen Loading Dose erfolgten zwei Erhaltungsdosen pro Woche über 4 Wochen. Etanercept und Plazebo wurden subkutan injiziert. Die auf die Körperoberfläche bezogenen Dosierungen betragen für die Initialgabe 4 mg/m², 8 mg/m², 16 mg/m² und 32 mg/m², und bei den Erhaltungsdosen 2 mg/m², 4 mg/m², 8 mg/m², und 16 mg/m². Je einer von 4 Patienten in jeder Gruppe erhielt doppelblind Plazebo-Injektionen.

Patienten: 16 Patienten mit aktiver RA trotz vorhergehender Basistherapie wurden rekrutiert.

Ergebnisse und Sicherheit: Es wurden keine ernstesten unerwünschten Ereignisse beobachtet. Vorzeitige Studienabbrüche kamen nicht vor. Bei 4 Patienten kam es zu milden Reizreaktionen an der Injektionsstelle. Nach vier Wochen war die Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke bei den Etanercept-Patienten im Median um 45% gefallen verglichen mit einem Rückgang um 25% bei den Plazebo-Patienten. Der CRP-Wert ging um 30% zurück verglichen mit 13%. Es zeigte sich keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Tabelle 5. Charakteristika der Studienpopulation Moreland LW et al. (1996)

Moreland LW et al. (1996)¹³²: Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: Toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 23: 1849-55

Variable	Etanercept 4mg/m ² initial, dann 2mg/m ²	Etanercept 8mg/m ² initial dann 4mg/m ²	Etanercept 16mg/m ² initial dann 8mg/m ²	Etanercept 32mg/m ² initial dann 8mg/m ²	Plazebo	Signi- fikanz
N	3	3	3	3	4	NR
Alter (Median, Jahre)	56	38	53	62	54	NR
Weiblich (%)	67	33	100	67	50	NR
Krankheitsdauer (Jahre)	5,3	4,3	4,6	6,3	19,75	NR
Geschwollene Gelenke (Mittelwert, An- zahl)	28	21	17	17	36	NR
Schmerzhafte Gelenke (Mittelwert, An- zahl)	43	34	51	34	52	NR
Schmerz (VAS 0-10)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
CRP (mg/l)	3,2	2,5	3,9	4,6	2,3	NR

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein

Tabelle 6. Studien-Ergebnisse bei Monat 1. Moreland LW et al. (1996)¹³².

Zielgröße	Etanercept- Gruppen	Plazebo	Signi- fikanz
N	12	4	NR
ACR 20% (% d. Pat.)	NR	NR	NR
ACR 50% (% d. Pat.)	NR	NR	NR
ACR 70% (% d. Pat.)	NR	NR	NR
Mittlere Abnahme geschwollener Gelenke (% d. Baseline-Wertes)	40	25	+
Mittlere Abnahme druckschmerzhafter Gelenke (% d. Baseline-Wertes)	45	23	+
Mittlere Schmerzabnahme (% d. Baseline-Wertes)	NR	NR	NR
Mittl. CRP-Abfall (% d. Baseline-Wertes)	30	13	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20%, 50%, 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien des American College of Rheumatology. CRP = C-reaktives Protein. NR = Not reported

C. 5.2.2. Moreland LW et al. (1997)

Moreland LW et al. (1997)¹²⁹: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc-fusion protein. N Engl J Med 337: 141-47

In dieser größeren randomisierten Studie wurden drei Dosierungen von Etanercept mit Plazebo über einen Zeitraum von 3 Monaten auf Sicherheit und Wirksamkeit verglichen.

Design: Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie an Patienten, bei denen mindestens eine Basistherapie versagt hatte, und die bei

Studieneintritt eine aktive Erkrankung aufwiesen. Als Einschlußkriterien galten: Die Patienten mußten mindestens 18 Jahre alt sein, eine nach den Klassifikationskriterien des ACR gesicherte RA haben, und mindestens eine Basistherapie wegen mangelhafter Wirkung abgebrochen haben. Krankheitsaktivität bei Studieneintritt war definiert durch mindestens 12 schmerzhaft und 10 geschwollene Gelenke plus einem der folgenden Kriterien: Blutsenkungsgeschwindigkeit mindestens 28 mm/Stunde, CRP mindestens 2 mg/dl, Morgensteifigkeit länger als 45 Minuten. Vor Studieneintritt war eine einmonatige Auswaschperiode für Basistherapeutika vorgeschaltet. Während der Studie durften Corticosteroide bis zu 10mg Prednisolonäquivalente/Tag und nicht-steroidale Antirheumatika in stabiler Dosis weiter verabreicht werden. Basistherapeutika durften nicht gegeben werden. Sexuell aktive Männer und Frauen im gebärfähigen Alter mußten Kontrazeption betreiben. Als Ausschlußkriterien wurden pathologische Werte von Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparametern genannt. Die Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren stimmten dem Protokoll zu und von allen Patienten lag ein schriftliches Einverständnis nach Aufklärung vor.

Zielgrößen: Primäre Zielgröße war die Veränderung der Zahl der geschwollenen, der druckschmerzhaften, sowie der geschwollenen *oder* druckschmerzhaften Gelenke („Total joint count“) nach 3 Monaten. Sekundäre Endpunkte bildeten die Veränderungen der systemischen Entzündungsparameter BSG und CRP, weiterhin der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt und Patient, des Funktionsstatus nach dem HAQ-Score, der Schmerzangaben und der Morgensteifigkeit. Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten berechnet, die nach drei Monaten die ACR-Kriterien für Verbesserungen um 20% und 50% erfüllten.

Intervention: Patienten wurden zufällig einer von 4 Studiengruppen zugeordnet: Plazebo, Etanercept in einer Dosis von 0,25 mg/m², 2 mg/m², oder 16 mg/m². Etanercept bzw. Plazebo wurden zweimal wöchentlich subkutan injiziert über einen Zeitraum von 3 Monaten.

Analyse: Die Behandlungsgruppen wurden hinsichtlich der Veränderungen einzelner Aktivitätsparameter mit Varianzanalysen verglichen. Ansprechraten nach den ACR-Kriterien wurden mit Chi²-Quadrat-Tests analysiert. Über den Studienverlauf wurden sechs Analysen durchgeführt; zur Kontrolle des Fehlers erster Ordnung wurde eine Bonferroni-Korrektur verwendet. Der Schätzung der Stichprobengröße wurde eine Standardabweichung von 40 für die prozentuale Veränderung des Gelenkstatus und eine Differenz zwischen Etanercept- und Plazebo-Gruppe von 20% zugrunde gelegt; daraus ergab sich beim angestrebten Umfang von 180 Patienten eine Test-Power von 82%. Vorzeitig ausscheidende Patienten wurden bei der Berechnung der Ansprechraten als Non-Responder geführt. Die Analysen wurden nach dem Intent-to-treat-Prinzip ausgeführt.

Patienten: In die Studie wurden 180 Patienten eingebracht. Der Anteil von Frauen betrug 73%, das mittlere Alter lag bei 53 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine lang bestehende RA (> 5 Jahre bei 77% der Pat.). Die Zahl geschwollener bzw.

schmerzhafter Gelenke betrug zwischen 23 bzw 31, das CRP lag bei 3,8 mg/dl.

Ergebnisse: Etanercept zeigte in den beiden höheren Dosierungen eine signifikante Besserung aller Zielgrößen. Die Zahl geschwollener oder schmerzhafter Gelenke war nach 3 Monaten in der 16mg-Gruppe um 61% gefallen verglichen mit 25% in der Plazebo-Gruppe. Das CRP lag um 75% niedriger als bei Studienbeginn (44% bei Plazebo). Während in der Plazebogruppe eine 20%ige Besserung nach ACR bei 14% der Patienten festzustellen war, lag der Anteil in der 16mg-Etanercept Gruppe bei 75%. Der Unterschied bei 50%iger Besserung betrug 7% versus 57%.

Sicherheit: An unerwünschten Ereignissen traten milde Infekte der oberen Atemwege sowie ebenfalls milde Reaktionen an den Injektionsstellen auf. Ein Patient brach wegen einer lokalen Hautreaktion die Studie ab. Ein 72-jähriger Patient aus der Plazebo-Gruppe verstarb. Weitere Todesfälle traten nicht auf. Antikörper gegen Etanercept wurden nicht festgestellt.

Tabelle 7. Charakteristika der Studienpopulation Moreland LW et al. (1997)

Moreland LW et al. (1997) Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc-fusion protein. N Engl J Med 337: 141-47¹²⁹.

Variable	Etanercept 0,25 mg/m ²	Etanercept 2 mg/m ²	Etanercept 16mg/m ²	Plazebo	Signi- fikanz
N	46	46	44	44	
Alter (Median, Jahre)	54	52	52	55	-
Weiblich (%)	70	61	82	82	-
Krankheitsdauer					-
< 2 Jahre	7	4	4	11	
> 5 Jahre	76	80	80	71	
Geschwollene Ge- lenke (Mittelwert, Anzahl)	24	24	24	21	-
Druckschmerzhafte Gelenke (Mittelwert, Anzahl)	32	32	30	29	-
Schmerz (VAS 0-10)	6,9	6,7	6,3	6,4	-
CRP (mg/l)	41	36	36	39	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein

Tabelle 8. Studien-Ergebnisse bei Monat 3. Moreland LW et al. (1997)¹²⁹.

Zielgröße	Etanercept 0,25 mg/m ²	Etanercept 2 mg/m ²	Etanercept 16mg/m ²	Plazebo	Signi- fikanz
N	46	46	44	44	
ACR 20% (% d. Pat.)	33	46	75	14	++
ACR 50% (% d. Pat.)	9	22	57	7	++
ACR 70% (% d. Pat.)	NR	NR	NR	NR	
Mittlere Abnahme geschwollener Ge- lenke (% d. Baseline- Wertes)	16	32	58	24	++
Mittlere Abnahme druckschmerzhafter Gelenke (% d. Baseline- Wertes)	25	46	64	28	++
Mittlere Schmerzab- nahme (% d. Baseline- Wertes)	16,5	31,3	50,8	4,7	++
Mittl. CRP-Abfall (% d. Baseline- Wertes)	41,5	44,5	75	33,3	++

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20%, 50%, 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien des American College of Rheumatology. CRP = C-reaktives Protein. NR = Not reported

C. 5.2.3. Moreland et al., 1999

Moreland et al., 1999¹³⁴: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. Annals of Internal Medicine 130: 478-86

In dieser randomisierten klinischen Studie wurden zwei Dosierungen von Etanercept gegen Plazebo verglichen über einen Zeitraum von 6 Monaten bei Patienten mit vorhergehendem Versagen mindestens einer Basistherapie.

Design: Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie an vorbehandelten RA-Patienten. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie mindestens 18 Jahre alt waren, eine nach den Klassifikationskriterien des ACR gesicherte RA hatten und mindestens eine Basistherapie wegen mangelhafter Wirkung abgebrochen hatten. Die Erkrankung mußte zu Studienbeginn aktiv sein, was definiert wurde durch mindestens 12 schmerzhafte und 10 geschwollene Gelenke plus einem der folgenden Kriterien: Blutsenkungsgeschwindigkeit mindestens 28 mm/Stunde, CRP mindestens 2 mg/dl, Morgensteifigkeit länger als 45 Minuten. Vor Studieneintritt war eine einmonatige Auswaschperiode für Basistherapeutika vorgeschaltet. Während der Studie durften Corticosteroide bis zu 10mg Prednisolonäquivalente/Tag und nicht-steroidale Antirheumatika in stabiler Dosis weiter verabreicht werden. Als Ausschlußkriterien sind pathologische Werte von Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparametern genannt. Die Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren stimmten dem Protokoll zu und von allen Patienten lag ein schriftliches Einverständnis nach Aufklärung vor.

Zielgrößen: Die primäre Zielgröße war der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der Krankheitsaktivität um 20% entsprechend der ACR 20-Kriterien erzielten. Parallel wurden die 20%-Ansprechraten nach Paulus erhoben. Weitere Zielgrößen waren der Anteil der Patienten mit Verbesserung um 50% und 70% laut ACR, die Entwicklung einzelner Aktivitätsparameter, des Funktionsstatus anhand des HAQ-Scores sowie der Lebensqualität anhand der Short Form 36 der Medical Outcome Study.

Intervention: Die Patienten erhielten entweder 10mg oder 25mg Etanercept oder Plazebo zweimal wöchentlich subkutan injiziert über einen Zeitraum von 26 Wochen.

Analyse: Die Ansprechraten wurden mit Chi²-Tests oder Fisher's Exact Test verglichen. Einzelparameter wurden mit Varianzanalysen ausgewertet. Die Analysen wurden nach dem Intent-to-treat-Prinzip vorgenommen. Alle Patienten, die die Studie abbrachen, galten als Non-Responder.

Patienten: 234 Patienten wurden ausgewertet. Die Patienten waren überwiegend weiblich (78%), der Altersdurchschnitt betrug 52 Jahre und die mediane Erkrankungsdauer 12 Jahre. Neunzig Prozent der Patienten waren mit Methotrexat vorbe-

handelt. Die Krankheitsaktivität bei Studieneintritt war erheblich mit im Mittel 34 schmerzhaften und 25 geschwollenen Gelenken, sowie einem CRP von 4,7 mg/dl.

Ergebnisse: Nach 6 Monaten hatten 59% der Patienten mit 25mg Etanercept und 51% mit 19mg Etanercept die Kriterien der 20%igen Verbesserung erfüllt, verglichen mit 11% in der Plazebo-Gruppe. Eine Verbesserung um 50% zeigten jeweils 40%, 24% und 5%. Alle Unterschiede zwischen Etanercept-Gruppen und Plazebo-Gruppe waren hochsignifikant ($p < 0.001$). Noch 15% der mit 25mg behandelten Patienten erzielten eine Verbesserung um 70%. Die höhere Etanercept-Dosis war signifikant wirksamer bezüglich eines 20%-Ansprechens nach 2 Wochen und 3 Monaten sowie des 50%-Ansprechens nach 3 und 6 Monaten ($p < 0.05$). Beide Etanercept-Dosierungen waren dem Plazebo signifikant überlegen in der Reduktion geschwollener und schmerzhafter Gelenke, der Schmerzlinderung, dem CRP-Rückgang, der Verbesserung von Arzt- und Patienteneinschätzung und der Morgensteifigkeit. Auch der HAQ-Score zum Funktionsstatus wurde durch Etanercept signifikant stärker verbessert.

Sicherheit: In der Plazebo-Gruppe kam es signifikant häufiger zum Studienabbruch: 54 von 80 Patienten (68%!) versus 24 (10mg-Dosis) bzw. 19 Patienten (25mg-Dosis) beendeten die Studie vorzeitig ($p < 0,001$). In allen Gruppen dominierte fehlende Wirksamkeit als Abbruch-Grund (Plazebo: 53% aller Patienten, 10mg-Dosis: 21%, 25mg-Dosis: 15%). Fünf Patienten unter 10mg und 2 Patienten unter 25mg Etanercept brachen wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das häufigste unerwünschte Ereignis waren Reaktionen an der Injektionsstelle in Form von Rötung, Juckreiz, Schwellung oder Schmerz. Diese wurden bei 43 bzw. 49% der Etanercept-Patienten beobachtet im Vergleich zu 13% in der Plazebo-Gruppe. Todesfälle wurden nicht beobachtet. Infektionen traten unter Etanercept nicht häufiger auf als unter Plazebo.

Tabelle 9. Charakteristika der Studienpopulation Moreland et al., 1999¹³⁴

Variable	Etanercept 10 mg	Etanercept 25 mg	Plazebo	Signi- fikanz
N	76	78	80	
Alter (Mittel, Jahre)	53	53	51	-
Weiblich (%)	84	74	76	-
Krankheitsdauer (Mittel, Jahre)	13	11	12	-
Geschwollene Ge- lenke (Mittel, Anzahl)	25	25	25	-
Druckschmerzhafte Gelenke (Mittel, Anzahl)	34	33	35	-
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	6,6	6,7	6,5	-
CRP (Mittel, mg/l)	53	47	41	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein

Tabelle 10. Studien-Ergebnisse bei Monat 6 Moreland et al., 1999¹³⁴.

Zielgröße	Etanercept 10 mg	Etanercept 25 mg	Plazebo	Signi- fikanz
N	76	78	80	
ACR (% d. Pat.)	20% 51	59	11	++
ACR (% d. Pat.)	50% 24	40	5	++
ACR (% d. Pat.)	70% 9	15	1	++
Mittlere Abnahme geschwollener Gelenke (% d. Baseline-Wertes)	45	47	-7	++
Mittlere Abnahme druck- schmerzhafter Gelenke (% d. Baseline-Wertes)	44	56	6	++
Mittlere Schmerzabnahme (% d. Baseline-Wertes)	39	53	-22	++
Mittl. CRP-Abfall (% d. Baseline-Wertes)	-18	31	-207	++
Mittl. Besserung des HAQ Disa- bility Index (% d. Baseline- Wertes)	34	39	2	++

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20%, 50%, 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien des American College of Rheumatology. CRP = C-reaktives Protein. Negative Werte signalisieren Verschlechterung.

Daten zum Funktionszustand und zur Lebensqualität dieser Studie wurden in einer gesonderten Publikation präsentiert¹²³. Für Arthritis-spezifische Funktionseinschränkungen (gemessen anhand des HAQ-Scores) zeigten sich in den Etanercept-Gruppen deutliche Besserungen, die der Plazebo-Gruppe signifikant überlegen waren sowohl für den Gesamtscore als auch für die einzelnen Kategorien. Auch für die physische Komponente des SF-36-Instruments fand sich eine signifikante Überle-

genheit der Etanercept-Gruppen nach 3 und 6 Monaten. Bei der psychischen Komponente war die Überlegenheit der Etanercept 25mg-Dosis nach 3 und 6 Monaten signifikant; für die 10mg-Dosis traf dies nur für den Wert nach 6 Monaten zu.

C. 5.2.4. Weinblatt et al., 1999

Weinblatt et al., 1999¹⁸⁶: A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. New England J Med 340 (4): 253-59

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie, in der die Kombination von Etanercept mit Methotrexat verglichen wurde mit alleiniger Fortsetzung der Methotrexat-Therapie bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität trotz Methotrexat-Gabe.

Design: Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie an mit Methotrexat vorbehandelten RA-Patienten. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie mindestens 18 Jahre alt waren, eine nach den Klassifikationskriterien des ACR gesicherte RA hatten, mindestens 6 Monate mit Methotrexat vorbehandelt waren, und dennoch anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen. Letzteres war hier definiert als mindestens 6 geschwollene und 6 schmerzhafte Gelenke. Während der 4 Wochen vor Studienbeginn mußte die Methotrexat-Dosis stabil zwischen 15 und 25 mg/Woche gelegen haben. Nicht-steroidale Antirheumatika und Corticosteroide bis zu 10mg Prednisolonäquivalent / Tag waren zulässig, sofern die Dosierungen über 4 Wochen vor Studieneintritt konstant waren. Als Ausschlußkriterien wurden lediglich pathologische Werte von Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparametern sowie das Vorliegen einer Hepatitis B oder C genannt. Die Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren stimmten dem Protokoll zu und von allen Patienten lag ein schriftliches Einverständnis nach Aufklärung vor.

Zielgrößen: Die primäre Zielgröße war der Anteil der Patienten, die bei Woche 24 eine Verbesserung der Krankheitsaktivität um 20% entsprechend der ACR 20-Kriterien erzielten. Weitere Zielgrößen waren Verbesserungen um 50% und 70% nach ACR-Kriterien und die Veränderung einzelner Aktivitätsparameter wie CRP, Zahl geschwollener bzw. druckdolenter Gelenke, etc., sowie der Funktionsstatus nach dem HAQ-Score.

Intervention: Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert für entweder 25mg Etanercept zweimal wöchentlich subkutan plus Methotrexat in gleicher Dosis wie vor Studieneintritt oder Plazebo-Injektionen in gleicher Häufigkeit mit fortgesetzter Methotrexat-Gabe.

Analyse: Die Ansprechraten wurden mit Chi²-Tests oder Fisher's Exact Test verglichen. Die Analysen wurden nach dem Intent-to-treat-Prinzip vorgenommen. Alle Pa-

tienten, die die Studie abbrachen, galten als Non-Responder.

Patienten: 89 Patienten wurden eingebracht. Die Patienten waren überwiegend weiblich (84%), der Altersdurchschnitt betrug 50 Jahre und die mediane Erkrankungsdauer 13 Jahre. Die Krankheitsaktivität bei Studieneintritt war hoch mit durchschnittlich 28 schmerzhaften und 18 geschwollenen Gelenken.

Ergebnisse: Nach 24 Wochen hatten 71% der Etanercept-behandelten Patienten die Kriterien der 20%igen Verbesserung erfüllt, verglichen mit 27% in der Kontroll-Gruppe. Eine Verbesserung um 50% zeigten jeweils 39% versus 3%. Diese Unterschiede waren hochsignifikant ($p < 0.001$). Noch 15% der Etanercept-Patienten erzielten eine Verbesserung um 70%, in der Kontroll-Gruppe wurde dies bei keinem Patienten beobachtet ($p = 0.03$). Bei sämtlichen Einzelparametern der Krankheitsaktivität war die Etanercept-Methotrexat-Kombination der Placebo-Methotrexat-Kombination signifikant überlegen.

Sicherheit: In der Etanercept-Gruppe beendeten 57/59 (97%) der Patienten die Studie. Die zwei Abbrüche erfolgten ohne erkennbaren Zusammenhang mit Etanercept, indem ein Patient eine Narbenhernie nach zurückliegender Bauchoperation erlitt und ein weiterer sich eine traumatisch bedingte Schulterfraktur zuzog. In der Kontrollgruppe brachen 6/30 Patienten ab, davon 4 wegen mangelnder Wirksamkeit der Behandlung. Etanercept- und Kontrollgruppe unterschieden sich bezüglich unerwünschter Ereignisse signifikant lediglich in der Rate von Reaktionen an der Injektionsstelle (42% vs. 7%). Infektionen waren in der Kontrollgruppe nicht-signifikant häufiger (63% vs. 51%). Es wurden keine Todesfälle beobachtet. Bei Studieneintritt hatten 1 Patient (3%) der Kontrollgruppe bzw. 4 Patienten (7%) der Etanercept-Gruppe Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA. Am Studienende waren jeweils 1 bzw. 4 weitere Patienten positiv. Der Unterschied war nicht signifikant; bei keinem Patienten waren Zeichen eines medikamentös-induzierten Lupus erkennbar.

Anmerkung: In Leserbriefen wurde bemerkt, daß die rasche und starke Wirkung des Etanercept, möglicherweise auch die Qualität des Placebo die Blindung beeinträchtigt haben könnte^{28,50}.

Tabelle 11. Charakteristika der Studienpopulation Weinblatt et al., 1999¹⁸⁶.

Variable	Plazebo + Methotrexat	Etanercept 25 mg + Me- thotrexat	Signi- fikanz
N	30	59	
Alter (Mittel, Jahre)	53	48	-
Weiblich (%)	73	90	-
Krankheitsdauer (Mittel, Jahre)	13	13	-
Geschwollene Gelenke (Mittel, Anzahl)	17	20	-
Druckschmerzhaftige Gelenke (Mittel, Anzahl)	28	28	-
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	5,6	5,0	-
CRP (Mittel, mg/l)	26	22	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein

Tabelle 12. Studien-Ergebnisse bei Woche 24 Weinblatt et al., 1999¹⁸⁶.

Zielgröße	Etanercept 25 mg + Me- thotrexat	Plazebo + Methotrexat	Signi- fikanz
N	59	30	
ACR 20% (% d. Pat.)	71	27	++
ACR 50% (% d. Pat.)	39	3	++
ACR 70% (% d. Pat.)	15	0	++
Mittlere Abnahme geschwollener Gelenke (% d. Baseline-Wertes)	70	35,3	++
Mittlere Abnahme druckschmerzhaft- er Gelenke (% d. Baseline-Wertes)	75	39,3	++
Mittlere Schmerzabnahme (% d. Baseline-Wertes)	64	21,4	++
Mittl. CRP-Abfall (% d. Baseline-Wertes)	77,3	38,4	++

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20%, 50%, 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien des American College of Rheumatology. CRP = C-reaktives Protein

C. 5.2.5. Kremer JM et al., 2000

Kremer JM et al., 2000¹⁰²: Etanercept (Enbrel®) in addition to methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA): Long-term observations. Arthritis & Rheumatism 43, 9(Supplement):S270

In diesem Kongreß-Abstract präsentieren die Autoren Daten von einer offenen Fortsetzung obiger Studie, in der die Etanercept-Patienten ohne Fortführung der Kontrollgruppe über einen Median von 24 Monaten weiterbehandelt wurden. Von den

initial 79 Patienten hatten 9 die Studie abgebrochen, darunter 3 wegen mangelnder Wirksamkeit und 2 wegen unerwünschter Ereignisse. Der klinische Effekt blieb über die Weiterbeobachtungszeit erhalten, in dem beim jeweils letzten Untersuchungstermin bei 76% der Patienten eine Besserung um 20%, bei 50% um 50% und 29% um 70% nach den ACR-Kriterien festgestellt wurde. Jeweils zwei Drittel der Patienten hatten die Dosierungen von Methotrexat und Corticosteroiden reduzieren können. Bei 13 Patienten wurde ein HAQ-Score von Null konstatiert, 15 bzw. 12 Patienten hatten keine druckschmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke mehr. Zwei Patienten hatten wegen eines Infekts hospitalisiert werden müssen.

C. 5.2.6. Bathon et al., 2000

Bathon et al., 2000 ¹⁰: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. New England J Med 343 (22): 1586-93 (ERA Studie)

Hier handelt es sich um eine große, randomisierte klinische Studie, in der erstmals Patienten mit früher, aktiver RA entweder mit Etanercept oder Methotrexat über ein Jahr behandelt wurden. Neben dem klinischen Ansprechen wurden auch radiologisch sichtbare Gelenkdestruktionen analysiert.

Design: Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie mindestens 18 Jahre alt waren, eine nach den Klassifikationskriterien des ACR gesicherte RA hatten, die Krankheitsdauer jedoch nicht über 3 Jahren lag. Die Patienten durften noch nicht mit Methotrexat behandelt worden sein. Der IgM Rheumafaktor mußte positiv sein oder aber 3 knöchernen Erosionen vorliegen an Händen oder Füßen. Zusätzlich mußten mindestens 10 Gelenke geschwollen und mindestens 12 schmerzhaft sein, und mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen: Blutsenkungsgeschwindigkeit 28mm/Stunde oder mehr, CRP 2,0 mg/dl oder mehr, Morgensteifigkeit von mindestens 45 Minuten. Andere Basistherapeutika mußten 4 Wochen vor Studieneintritt abgesetzt werden; nichtsteroidale Antirheumatika und Corticosteroide bis zu 10mg/Tag Prednisonäquivalente durften in konstanter Dosis weiter verabreicht werden. Alle Ethikkommissionen der beteiligten Zentren stimmten dem Protokoll zu; von allen Patienten wurde nach Aufklärung ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

Zielgrößen: Die primäre Zielgröße war das Gesamtansprechen über die ersten 6 Monate der Therapie. Hierzu wurden zu Woche 2, 4 und dann monatlich die prozentuale Veränderungen bei den Zahlen geschwollener und schmerzhafter Veränderungen sowie der Median aus den prozentualen Veränderungen der übrigen fünf vom ACR definierten Parameter erfaßt und gemittelt. Das Verfahren wird als ACR-N bezeichnet und ermöglicht anders bei den abgestuften Response-Kriterien (20%, 50%, etc.) die stufenlose Quantifizierung der Verbesserung. Die Fläche unter der Kurve repräsen-

tiert das kumulierte Ansprechen über die Zeit. Weiter wurden die Anteile der Patienten, die die ACR-Kriterien für Verbesserungen um 20%, 50% und 70% erfüllten, zu Monat 3, 6 und 12 ermittelt. Bei Studieneintritt sowie nach 6 und 12 Monaten wurden Röntgenaufnahmen von Händen und Füßen angefertigt und von zwei unabhängigen, geblindeten Radiologen nach dem modifizierten Sharp-Score bewertet. Der so erfaßte Progreß radiologischer Gelenkzerstörungen diente ebenfalls als sekundäre Zielgröße.

Intervention: Die Patienten wurden in eine von drei Gruppen randomisiert: 1) Etanercept 10mg, oder 2) 25mg, jeweils zweimal pro Woche subkutan injiziert plus Plazebo-Tabletten, oder 3) Methotrexat Tabletten mit Plazebo-Injektionen. Die Initialdosis in der Methotrexat-Gruppe betrug 7,5 mg/Woche, wurde nach 4 Wochen auf 15mg/Woche, nach 8 Wochen dann auf 20mg/Woche erhöht. In den anderen Gruppen wurde die Zahl der Plazebo-Tabletten entsprechend vermehrt.

Analyse: Die Ansprechraten wurden mit Chi²-Tests oder Fisher's Exact Test verglichen. Das Gesamtansprechen als Flächen unter der ACR-N-Kurve wurde mit Varianzanalysen verglichen. Radiologische Scores wurden mit nicht-parametrischen Tests verglichen, die in der Publikation nicht näher bezeichnet werden. Hierbei erfolgt eine Stratifizierung nach Krankheitsdauer. Die Analysen folgten dem Intent-to-treat-Prinzip.

Patienten: 632 Patienten wurden rekrutiert. Auch hier waren die Patienten überwiegend weiblich (75%), der Altersdurchschnitt lag bei 50 Jahren. Die Krankheitsdauer betrug durchschnittlich 12 Monate. Die initiale Krankheitsaktivität war hoch mit durchschnittlich 31 geschwollenen und 24 schmerzhaften Gelenken und einem CRP von ca. 3,7 mg/dl. Trotz des frühen Krankheitsstadiums hatten ca. 86% der Patienten bereits mehr als eine knöcherne Erosion.

Ergebnisse: Die 10mg Dosierung von Etanercept war der Methotrexat-Therapie nicht überlegen. Bei der 25mg -Dosierung war das kumulative Ansprechen (Fläche unter der Aktivitätskurve) über die Zeit zu allen Zeitpunkten signifikant besser als in der Methotrexat-Gruppe. Der Anteil der mit 25mg Etanercept Behandelten, die eine Verbesserung um 20% oder 50% erreichten, war bis Monat 4 signifikant größer als bei Methotrexat ($p < 0.05$). Bei den späteren Meßpunkten waren die Unterschiede nicht mehr signifikant. So zeigten nach 12 Monaten 72% in der Etanercept 25mg-Gruppe und 65% in der Methotrexat-Gruppe eine 20%ige Besserung ($p > 0.05$). Bezüglich der Verbesserung um 70% war Etanercept 25mg bis einschließlich Monat 6 signifikant überlegen, danach wurden auch hier die Unterschiede nicht-signifikant. Die Progression radiologisch sichtbarer Gelenkschäden war in beiden Gruppen relativ gering. Der Sharp-Score war bis Monat 6 um 0,57 (Etanercept 25mg) bzw. um 1,06 (Methotrexat) gestiegen ($p > 0.001$ für den Unterschied zwischen den Gruppen). Im zweiten Halbjahr stieg der Sharp-Score im Mittel um um 0,43 Punkte bei Etanercept versus 0,53 Punkte bei Methotrexat; dieser Unterschied war nicht mehr signifikant. Die Anstiege bis Monat 12 betrug demnach jeweils 1,00 und 1,59, wobei die Diffe-

renz auch hier nicht statistisch signifikant war. Die Veränderungen im Sharp-Score sind fast ausschließlich auf das Auftreten neuer Erosionen zurückzuführen, da Gelenkspaltverschmälerung kaum vorkam. Die Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben sich fast ausschließlich aus den ersten 6 Monaten, wo die progressionshemmende Wirkung des Etanercept rascher einsetzte. Die Autoren hatten aufgrund der Sharp-Scores bei Erstdiagnose und bei Studieneintritt sowie der Krankheitsdauer eine Progressionsrate für Gelenkschäden berechnen können, die für Erosionen 5, für Gelenkspaltverschmälerung 4 Sharp-Punkte pro Jahr betrug, entsprechend einer Gesamtzunahme von 9 Punkten/Jahr. Angesichts der tatsächlichen Zunahme um 1,0 bzw. 1,59 Punkte während der einjährigen Beobachtungszeit läßt sich für beide Therapien also eine drastische Verzögerung der Schadensentwicklung konstatieren.

Sicherheit: Studienabbrüche waren vergleichbar in allen Gruppen (21% Methotrexat, 20% Etanercept 10mg, 15% Etanercept 25mg). Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse oder Leberwerterhöhungen war in der Methotrexat-Gruppe knapp signifikant höher als bei Etanercept 25mg/kg: 11% versus 5% ($p = 0.04$). Das häufigste unerwünschte Ereignis in den Etanercept-Gruppen war, wie in anderen Studien, Reaktionen an der Einstichstelle bei 37% der Patienten. Die absolute Zahl von Infektionen war in allen Gruppen ähnlich. Umgerechnet auf Patiententjahre lag sie für Methotrexat-Patienten jedoch höher: 1,9 versus 1,5 Ereignisse pro Patiententjahr ($p < 0.006$). Dieser Unterschied zwischen Absolutzahl und Rate ergibt sich aus den häufigeren Abbrüchen und der daher kürzeren Beobachtungszeit bei Methotrexat-Patienten. Ernsthafte Infektionen, die Hospitalisierung oder Antibiotika-Behandlung notwendig machten, lagen bei unter 3% in allen Gruppen. Je 2 Patienten mit Methotrexat bzw. Etanercept 25mg sowie ein Patient mit 10mg Etanercept hatten eine passagere Neutropenie mit weniger als 1000 Granulozyten/ μl , was jedoch ohne klinische Komplikationen blieb. Die während der Studie aufgetretenen 7 Malignome entsprachen der in einer alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung erwarteten Zahl (je zwei mit Methotrexat und Etanercept 10mg, 3 mit Etanercept 25mg). Während der Studie traten keine Todesfälle auf. Fälle von medikamentös-induziertem Lupus-Syndrom gab es ebenfalls nicht.

Tabelle 13. Charakteristika der Studienpopulation Bathon et al., 2000 ¹⁰.

Variable	Etanercept 10 mg	Etanercept 25 mg	Methotrexat	Signi- fikanz
N	208	207	217	
Alter (Mittel, Jahre)	50	51	49	-
Weiblich (%)	75	74	75	-
Krankheitsdauer (Mittel, Monate)	11	12	12	-
Geschwollene Ge- lenke (Mittel, Anzahl)	24	24	24	-
Druckschmerzhaft e Gelenke (Mittel, Anzahl)	31	31	30	-
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	NR	NR	NR	-
CRP (Mittel, mg/l)	44	33	37	-
Sharp-Score	11,2	12,4	12,9	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein

Tabelle 14. Studien-Ergebnisse bei Monat 12 Bathon et al., 2000¹⁰.

Zielgröße	Etanercept 10 mg	Etanercept 25 mg	Methotrexat	Signi- fikanz
N	208	207	217	
ACR 20% (% d. Pat.)	60	72	65	-
ACR 50% (% d. Pat.)	34	50	44	-
ACR 70% (% d. Pat.)	17	23	26	-
Zunahme des Sharp-Score (Mittel, Index-Punkte)	1,5	1,0	1,59	-

* Ergebnisse teilweise aus Graphik abgelesen

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20%, 50%, 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien des American College of Rheumatology. CRP = C-reaktives Protein

C. 5.2.7. Genovese M et al., 2000

Genovese M et al., 2000⁶⁷: Enbrel® (Etanercept) vs. methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (ERA Trial): two-year follow-up. *Arthritis & Rheumatism* 43 (9, Supplement):S269

Obige randomisierte Studie wurde nach einem Jahr als offene Studie weitergeführt. In der alle Patienten Enbrel 25mg zweimal wöchentlich erhielten. Patienten, die ursprünglich auf Methotrexat allein randomisiert waren, konnten Enbrel entweder zusätzlich oder statt Methotrexat nehmen. Dieses Kongreß-Abstract präsentiert Daten von Patienten, die 2 Jahre Beobachtungszeit erfüllt hatten (75% der initial mit Enbrel 25mg Behandelten, 58% der initial mit Methotrexat Behandelten). Die ACR20%-Ansprechraten in diesen Gruppen betragen 80% versus 62%. Von 254 Patienten lagen Röntgen-Auswertungen nach 2 Jahren vor. Hierbei lag der Sharp-Score im Mittel bei ca. 1,4 bzw. 2,8 Punkten (Werte aus Graphik abgelesen). Angaben zu statistischen Tests der Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht gemacht.

In einem weiteren Abstract⁶⁶ wurden Daten nach insgesamt 3 Jahren präsentiert (1 Jahr geblindete, randomisierte Phase, 2 Jahre Open Label-Phase mit Enbrel-Therapie aller Patienten). Hierbei zeigten 76% der von Beginn mit Enbrel 25mg be-

handelten Patienten eine 20%ige Besserung nach ACR-Kriterien. Patienten, die zuvor mit Methotrexat oder Enbrel 10mg behandelt waren, konnten ihr Ansprechen verbessern, in dem nach einem Jahr die ACR20%-Raten um 24% bzw. 11% höher lagen.

C. 5.2.8. Klareskog L et al., 2001

Klareskog L et al., 2001⁹⁷: Global safety and efficacy of up to 5 years of etanercept (Enbrel®) therapy. Arthritis & Rheumatis 43 (9, Supplement):S150

In diesem Kongreß-Abstract berichten die Autoren über eine zusammenfassende Auswertung aller 1960 bis zum Publikationszeitpunkt in randomisierten, klinischen Studien und offenen Folgestudien mit Etanercept behandelten Patienten. Die gesamte Personenzeit betrug 4343 Patientenjahre. Hierbei traten Infektionen, die eine Hospitalisierung oder intravenöse Antibiotika-Gabe notwendig machten, mit einer Inzidenz von 0.04 pro Patientenjahr auf. Von 98 Patienten mit einer Therapiedauer von 4 Jahren oder mehr hatten etwa ein 28% bzw. 24% keine druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenke; 21% von ihnen hatten anhand des HAQ-Scores keine Funktionseinschränkung.

C. 5.2.9. Elliott MJ et al. (1993)

Elliott MJ et al. (1993)³⁹: Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. Arthritis Rheum 36: 1681-90

Dies ist die erste Studie, in der Infliximab an einer kleinen Gruppe von RA-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 8 Wochen angewendet wurde, um Sicherheit und Wirkung zu explorieren.

Design: Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Phase I-Studie über 8 Wochen. Als Einschlusskriterien galten eine nach den ACR-Klassifikationskriterien gesicherte RA, eine aktive Erkrankung mit einem Aktivitätswert von mindestens 1,75 nach dem Index von Mallya und Mace¹¹⁹ sowie mindestens 3 geschwollenen Gelenken. Basistherapeutika mußten einen Monate vor Studienbeginn abgesetzt werden, während nicht-steroidale Antirheumatika und Corticosteroide bis zu 12,5 mg Prednisolonäquivalenten während der Studie weiter genommen werden durften in konstanter Dosierung. Ausgeschlossen waren Patienten mit schweren Begleiterkrankungen und pathologischen Laborwerten für Blutbild, Nieren- und Leberfunktion.

Zielgröße: Primäre Zielgröße war der Anteil der Patienten, welche die Paulus-Kriterien für 20%ige Besserung erfüllten. Dazu wurden die Veränderungen des Aktivitätsindex nach Mallya und Mace analysiert, sowie einzelne Parameter der Krankheitsaktivität wie die Zahlen geschwollener und schmerzhafter Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung des Ansprechens von Arzt und Patient (5-gradige Likert-Skala), Funktionsstatus nach dem HAQ-Score, sowie CRP und BSG.

Intervention: Die Studie wendete zwei Infliximab-Applikationsschemata an. Eine Gruppe von 15 Patienten erhielt 2 Infusionen mit je 10mg/kg Körpergewicht Infliximab an den Tagen 0 und 14. Die andere Gruppe (5 Patienten) erhielt 4 Infusionen mit je 5mg/kg Infliximab an den Tagen 0, 4, 8 und 12. Die Gesamtdosis betrug demnach in allen Patienten 20mg/kg Körpergewicht.

Analyse: Veränderungen vom Ausgangswert wurden für alle Zielgrößen mit dem Mann-Whitney-Test analysiert. Es wurde eine Bonferroni-Adjustierung für multiples Testen eingesetzt.

Patienten: Von den 20 eingebrachten Patienten waren 15 weiblich; das mediane Alter betrug 51 Jahre und die mediane Krankheitsdauer 10,5 Jahre. Alle Patienten hatten erosive Veränderungen auf Röntgenbildern von Händen und Füßen. Im Median hatten 4 Basistherapeutika zuvor versagt.

Ergebnisse: Alle Patienten zeigten ein 20%iges Ansprechen nach den Paulus-Kriterien. Alle einzelnen Parameter waren nach 8 Wochen signifikant gebessert. So war die Zahl der geschwollenen Gelenke im Mittel von 18 auf 5 abgefallen, der Schmerz-Score von 7,1 auf 1,9 und die mediane Morgensteifigkeit von 180 auf 5 Minuten. Die BSG fiel von 55 auf 23 mm/Stunde.

Sicherheit: Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. In zwei Fällen kam es zu je einer Bronchitis und einer asymptomatischen Bakteriurie, die beide durch Antibiotika-Gabe zügig verschwanden. Je einmalig traten eine Erhöhung des Serum-Harnstoffwertes und eine Verminderung der Lymphozytenzahl im Blutbild auf, die bei der folgenden Kontrolle nicht mehr nachweisbar waren. Zwei Patienten entwickelten anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper, von denen einer ebenfalls Anti-Cardiolipin-Antikörper zeigte. Einer dieser Patienten hatte bereits vor Studienbeginn antinukleäre Antikörper. Es fanden sich keine klinischen Zeichen eines Lupus erythematoses.

C. 5.2.10. Elliott MJ et al. (1994)

Elliott MJ et al. (1994)³⁷ : Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 344: 1105-10

Hier handelt es sich um die erste kontrollierte klinische Studie mit Infliximab an Pati-

enten mit RA verglichen mit Plazebo-Gabe über einen Zeitraum von 4 Wochen.

Design: Die Studie wurde multizentrisch als doppelblinde, randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, wenn sie eine nach den ACR-Klassifikationskriterien gesicherte RA hatten mit einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten. Die Patienten mußten eine aktive Erkrankung haben bei Studieneintritt mit mindestens 6 geschwollenen Gelenken und drei der folgenden Kriterien: Morgensteifigkeit von mindestens 45 Minuten, mindestens 6 druckschmerzhafte Gelenke, eine BSG von mindestens 28 mm/Stunde oder ein CRP von mindestens 20 mg/l. Patienten mit schwerer körperlicher Funktionseinschränkung waren ausgeschlossen, ebenso solche mit pathologischen Blutbild-, Leber oder Nierenwerten. Weitere Ausschlußkriterien waren pathologische Befunde im Thorax-Röntgenbild, eine bösartige Erkrankung oder HIV-Infektion oder Exposition zu Mause Antikörpern in der Vorgeschichte und das Vorliegen anderer schwerer Begleiterkrankungen. Frauen im gebärfähigen Alter mußten eine wirksame Kontrazeption betreiben und einen negativen Schwangerschaftstest vor Studieneintritt haben.

Zielgröße: Die primäre Zielgröße war der Anteil der Patienten, die eine 20%ige Besserung nach den Paulus-Kriterien zeigte. Die einzelnen Komponenten der Paulus-Kriterien sowie die Rate der Patienten mit 50%iger Besserung nach Paulus galten als sekundäre Zielgrößen, ebenso wie Schmerz und Erschöpfung (jeweils angegeben auf einer visuellen Analogskala von 0-10). Das Prüfpersonal an allen Zentren hatte sich auf standardisierte Methoden zur Erhebung klinischer Parameter geeinigt. Einzelne Patienten wurden stets von der gleichen Prüfperson untersucht. Das Prüfpersonal war außer für die Intervention auch geblindet für Laborwerte der Krankheitsaktivität (BSG und CRP).

Intervention: Die Patienten wurden, nach Zentren stratifiziert, in eine von 3 Gruppen randomisiert. Diese erhielten einmalig entweder eine Plazebo-Infusion, eine Infusion mit Infliximab in einer Dosis von 1mg/kg Körpergewicht („Niedrig-Dosis“), oder eine Infusion mit 10mg/kg Infliximab („Hochdosis“).

Analyse: Zum Vergleich der Ansprechraten wurde der Fisher Exact Test eingesetzt. Gruppenvergleiche hinsichtlich einzelner Aktivitätsparameter erfolgten anhand einer Varianzanalyse. Die Analysen erfolgten anhand des Intent-to-treat-Prinzips. Die Testpower betrug 80% bei Annahme einer Ansprechraten (Paulus 20%) von 10% in der Plazebo- und 40% in der Hochdosis-Infliximab-Gruppe.

Patienten: In die Studie wurden 72 Patienten eingebracht, so daß jede Behandlungsgruppe 24 Patienten enthielt. Ein Patient erkrankte 2 Wochen nach der Niedrig-Dosis-Infliximab-Infusion an einer Lungenentzündung; für ihn wurde ein weiterer Patient rekrutiert, so daß in die Intent-to-treat-Analyse 73 Patienten eingingen. Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre, der Frauenanteil lag bei 79%. Die mediane Krankheitsdauer lag bei 8 Jahren.

Ergebnisse: Nach 4 Wochen hatten 79% der Hochdosis Gruppe versus 8% der Pla-

zebo-Gruppe eine Besserung um 20%. Die Differenz bezüglich einer 50%igen Besserung betrug 58% versus 8%. Beide Differenzen waren signifikant ($p < 0.001$). Die Infliximab-Niedrig-Dosis zeigte intermediäre Ergebnisse mit einer 20%igen Besserung bei 44% der Patienten (p versus Plazebo = 0.008) und 50%iger Besserung bei 28% der Patienten (p versus Plazebo = 0.14). In der Hochdosisgruppe ging die Zahl der geschwollenen Gelenke von 21,8 auf 8,6 zurück. Die mittlere Schmerzstärke fiel von 6,7 auf 2,5 (Skala 0-10). Die Morgensteifigkeit besserte sich von im Median 143 auf 8 Minuten; das CRP ging von 64 auf 35 mg/l zurück. Die Unterschiede zwischen Hochdosis- und Plazebo-Gruppe bezüglich aller Aktivitätsparameter waren signifikant. Die Rate der 20%igen und 50%igen Besserung nach 4 Wochen war in der Hochdosis- signifikant höher als in der Niedrig-Dosis-Gruppe.

Sicherheit: Es wurden 2 schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet. Ein Patient der Niedrig-Dosis-Gruppe erkrankte 2 Wochen nach Infusion an einer Pneumonie, die ausheilte. Die Autoren klassifizierten das Ereignis als möglicherweise Infliximab-assoziiert. Ein Patient der Hochdosis-Gruppe zog sich eine Woche nach Infusion eine pathologische Schlüsselbeinfraktur zu. Auf dem Röntgen-Bild vor Studienbeginn fand sich dort retrospektiv eine knöcherne Abnormalität, so daß das Ereignis als wahrscheinlich nicht Infliximab-assoziiert gewertet wurde. Fieber oder andere allergische Komplikationen traten nicht auf. Unerwünschte Ereignisse insgesamt traten unter Infliximab nicht häufiger auf als in der Plazebo-Gruppe.

Tabelle 15. Charakteristika der Studienpopulation Elliott MJ et al. (1994)³⁷.

Variable	Plazebo	Infliximab 1 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg	Signifikanz
N	24	25	24	-
Alter (Mittel, Jahre)	48,1	56,2	50,6	-
Weiblich (%)	71	80	83	-
Krankheitsdauer (Mittel, Jahre)	9,0	7,5	7,3	-
Geschwollene lenke (Mittel, Zahl)	Ge- 23,4	21,4	21,8	-
Schmerzhafte lenke (Mittel, Zahl)	Ge- 27,8	29,7	28,1	-
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	6,8	6,6	6,7	-
CRP (Mittel, mg/l)	62	67	64	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein.

Tabelle 16. Studien-Ergebnisse bei Woche 4 Elliott MJ et al. (1994)³⁷.

Zielgröße	Plazebo	Infliximab 1 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg	Signifikanz*
N	24	25	24	
Paulus 20% (% d. Pat.)	8	44	79	++
Paulus 50% (% d. Pat.)	8	28	58	++
Paulus 70%	NR	NR	NR	NR
Mittlere Abnahme geschwollener Ge- lenke (% d. Baseline- Wertes)	2	39,7	60,6	++
Mittlere Abnahme druckschmerzhafter Gelenke (% d. Baseline- Wertes)	5,8	41,9	59,8	++
Mittlere Schmerzab- nahme (% d. Baseline- Wertes)	-1,5	36,4	62,7	++
CRP-Abfall (% d. Baseline- Wertes)	3,2	13,4	45,3	++

* Für Vergleich Infliximab 10mg/kg versus Plazebo
 Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. Paulus 20%, Paulus 50%: Besserung um 20% bzw. 50% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien nach Paulus. CRP = C-reaktives Protein. NR = Not reported. Negative Werte entsprechen einer Verschlechterung

C. 5.2.11. Kavanaugh et al., 2000

Kavanaugh et al., 2000⁸⁸: Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. J Rheumatol 27(4): 841-50

Dies ist eine kleine Studie mit 28 Patienten, die randomisiert und doppelblind die Wirkung verschieden dosierter, aber einmaliger Infliximab-Gaben bei Mtx-behandelten Patienten mit der alleinigen Weitergabe des Mtx verglichen. Dem randomisierten Teil wurde eine offene Beobachtungsphase angeschlossen mit wiederholter Infliximab-Gabe bei 23 Patienten.

Design: Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit einer Beobachtungszeit von 12 Wochen. Einschlusskriterien waren: Alter von 18 bis 75 Jahre, gesicherte RA anhand der ACR-Klassifikationskriterien, aktive Erkrankung (mind. 6 geschwollene und 8 schmerzhafte Gelenke) trotz Mtx-Therapie über mindestens 3 Monate, stabiler Mtx-Dosis von 10mg/Woche für mindestens 4 Wochen. Ausgeschlossen waren Patienten, die mit Infliximab vorbehandelt waren, eine Allergie gegen Maus-Eiweiß aufwiesen, an Tuberkulose, HIV oder anderen chronischen Infekten oder malignen Erkrankungen litten, jemals Cyclophosphamid erhalten hatten, andere Basistherapeutika als Mtx in den letzten 4 Wochen vor Studieneintritt bekommen hatten, oder schwanger waren. Auch das Vorliegen von Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA führte zum Ausschluss.

Zielgrößen dieser Studie war der Anteil der Patienten mit 20%iger Besserung nach den ACR 20 Kriterien nach 12 Wochen, die Veränderungen von schmerzhaften und geschwollenen Gelenken, Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patient und Arzt, Veränderungen der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Rheumafaktors, sowie Funktionsverbesserung anhand des HAQ-Scores.

Intervention: Per Randomisation wurden die Patienten einer von 4 Gruppen zugeordnet. Die Kontrollgruppe erhielt eine Placebo-Infusion, die übrigen eine einmalige Infliximab-Infusion in einer Dosis von 5mg/kg, 10mg/kg oder 20mg/kg Körpergewicht. In der offenen Phase der Studie erhielten alle Patienten Infliximab-Infusionen mit 10mg/kg Körpergewicht zu den Wochen 12, 20 und 28.

Patienten: Die 28 Patienten waren überwiegend weiblich (86%) mit einem Altersschnitt von 45,5 Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 6,2 Jahre. Die Krankheitsaktivität war erheblich mit im Schnitt 21 geschwollenen und 31 schmerzhaften Gelenken und einem mittleren CRP von 2,4 mg/dl.

Ergebnisse: Bei 17 der 21 Infliximab-Patienten (81%) fand sich nach 12 Wochen eine 20% Verbesserung gegenüber 1 von 7 Kontroll-Patienten (14,3%) ($p = 0.003$). Die Kriterien der 50%igen Verbesserung erfüllten 57% der Infliximab und 14,3% der Kon-

troll-Patienten ($p = 0.08$). Bei den 19 Patienten, die initial Infliximab erhalten hatten und an der offenen Phase mit wiederholten Gaben teilnahmen zeigten sich anhaltende Verbesserungen der Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, des HAQ-Scores zur Funktionsfähigkeit und des CRP. Statistische Analysen hierfür wurden nicht vorgelegt. Bei 11/19 (58%) hielt sich die 20%ige klinische Verbesserung bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach 40 Wochen, bei 7/19 (37%) galt dies auch für die Kriterien der 50%igen Verbesserung.

Sicherheit: Während der geblindeten, randomisierten Phase gab es keine Studienabbrüche. Bei 5 Infliximab- und 3 Kontroll-Patienten traten Infektionen auf, die antibiotisch behandelt werden mußten. Bei 4 Infliximab-Patienten kam es unter oder kurz nach der Infusion zu Beschwerden zumeist in Form von Kopfweg, Schwindelgefühl und Mundtrockenheit, die sich innerhalb von Stunden zurückbildeten. Während der offenen Studienphase brachen 3 Patienten ab: Gründe waren ein Fall von Hautentzündung am Injektionsarm, eine Episode von Schwindel unter der letzten Infusion bei Woche 28, und ein medikamentös induziertes Lupus-Syndrom mit Hautausschlag und dem Auftreten von Auto-Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA. Beschwerden und Autoantikörper waren bei einer Nachuntersuchung nach 11 Wochen nicht mehr nachweisbar. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse aller Schweregrade betrug 95% in den Infliximab-Gruppen und 71% in der Plazebo-Gruppe ($p = 0,15$). Infektionen, die eine Antibiotika-Therapie erforderten, traten bei 3 Plazebo-behandelten und 5 Infliximab-behandelten Patienten auf.

Vor Studienbeginn hatten 10/28 (35,8%) Patienten antinukleäre Antikörper (ANA). Nach der einmaligen Infliximab-Gabe war ein Patient ANA-negativ geworden; bei keinem vorher negativ Getesteten traten ANA neu auf. Am Ende der offenen Studienphase waren bei 5 zuvor negativen Patienten ANA neu nachweisbar, allerdings in niedrigen Titern (1:40 bis 1:320). Insgesamt 4 Patienten entwickelten nach Infliximab-Therapie Antikörper gegen Doppelstrang-DNA. Ein Patient stand nicht für Kontroll-Untersuchungen zur Verfügung. Nach unterschiedlich langen Intervallen verloren die übrigen 3 Patienten diese Antikörper wieder (3-6 Monate). Nur einer dieser Patienten zeigte klinische Symptome, die einem Lupus erythematodes zuzuordnen waren in Form eines passageren vasculitischen Hautausschlags nach der zweiten Infliximab-Infusion.

Trotz begleitender Methotrexat-Gabe konnten bei insgesamt 5 Patienten Antikörper gegen Infliximab nachgewiesen werden, allerdings nur in sehr niedrigen Titern unter 1:40. Einschränkend muß bemerkt werden, daß nur ein Teil der Patienten valide auf solche Antikörper untersucht werden konnte (21 während der geblindeten, 11 während der offenen Phase), da bei den übrigen Patienten noch nachweisbare Infliximab-Konzentrationen im Serum vorlagen, was mit dem Test-System interferiert.

Tabelle 17. Charakteristika der Studienpopulation Kavanaugh et al., 2000⁸⁸.

Variable	Infliximab 5 mg/kg + Methotrexat	Infliximab 10 mg/kg + Methotrexat	Infliximab 20 mg/kg + Methotrexat	Plazebo + Methotrexat	Signi- fikanz
N	7	7	7	7	NR
Alter (Mittel, Jahre)	47,0	53,0	37,4	44,6	NR
Weiblich (%)	71	86	100	86	NR
Krankheitsdauer (Mittel, Jahre)	7,4	7,5	4,9	4,9	NR
Geschwollene Ge- lenke (Mittel, Anzahl)	21	25	20	17	NR
Druckschmerzhafte Gelenke (Mittel, Anzahl)	33	29	29	33	NR
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	5,5	5,7	5,5	5,2	NR
CRP (Mittel, mg/l)	8	34	41	13	NR

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein. NR = Not reported

Tabelle 18. Studien-Ergebnisse bei Woche 12 Kavanaugh et al., 2000⁸⁸.

Zielgröße	Infliximab 5 mg/kg + Methotrexat	Infliximab 10 mg/kg + Methotrexat	Infliximab 20 mg/kg + Methotrexat	Plazebo + Methotrexat	Signi- fikanz*
N	7	7	7	7	
ACR 20% (% d. Pat.)	43	57	57	14	+
ACR 50% (% d. Pat.)	29	14	57	14	-
ACR 70% (% d. Pat.)	NR	NR	NR	NR	
Mittlere Abnahme geschwollener Ge- lenke (% d. Baseline- Wertes)	NR	NR	NR	NR	
Mittlere Abnahme druckschmerzhafter Gelenke (% d. Baseline- Wertes)	NR	NR	NR	NR	
Mittlere Schmerzab- nahme (% d. Baseline- Wertes)	NR	NR	NR	NR	
CRP-Abfall (% d. Baseline- Wertes)	NR	NR	NR	NR	

* Für Vergleich aller Infliximab-Gruppen versus Plazebo-Gruppe
 Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20%, 50%, 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien des American College of Rheumatology. CRP = C-reaktives Protein NR = Not reported

C. 5.2.12. Elliott MJ et al. (1994)

Elliott MJ et al. (1994)³⁷: Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 344: 1125-27

In diesem Kurzbericht beschreiben die Autoren Ergebnisse an 8 Patienten, die wiederholte Infusionen von Infliximab erhielten nach Wiederaufflammen der Krankheitsaktivität.

Alle 8 Patienten hatten im Rahmen einer Phase-1-Studie (Elliott et al., 1993) einen Zyklus mit 20mg/kg Infliximab, verteilt auf 2 oder 4 Infusionen über einen Zeitraum von 2 Wochen, erhalten. Nach Verlust des Ansprechens nach dem ersten Zyklus erhielten die Patienten 1 bis 3 weitere Infliximab-Gaben, jetzt aber in einer Dosis von 10mg/kg Körpergewicht in einer einzelnen Infusion. Ein Patient erlitt eine vasovagale Synkope nach Infusion einer geringen Menge Infliximab (1% der vorgesehenen Dosis), was auf eine traumatische Venenpunktion zurückgeführt wurde. Drei weitere Patienten wurden vorzeitig von der Weiterbehandlung mit Infliximab ausgenommen. Die Ursachen waren eine Urtikaria, eine chronische Sinusitis sowie das Auftreten von anti-Doppelstrang-DNA-Antikörpern ohne klinische Zeichen eines Lupus erythematoses. Ein Patient zeigte Kopfschmerz, Fieber und Gesichtsrötung während der vierten Gabe, welche aber nicht abgebrochen zu werden brauchte.

Alle Patienten hatten nach dem ersten Zyklus ein 20%-Ansprechen nach Paulus gezeigt und erreichten dieses Ansprechen auch nach jeder der Wiederholungsgaben. Die Dauer des Ansprechens schien sich mit zunehmender Zahl der Gaben zu verkürzen, wobei aber auch die Dosis nach dem ersten Zyklus von 20mg/kg auf 10mg/kg halbiert wurde. Die mediane Dauer des Ansprechens nach dem ersten Zyklus betrug 12 Wochen, nach den Gaben 2 bis 4 lag sie jeweils bei 9,1, 8,8, und 7,3 Wochen. Die Verkürzungen waren statistisch nicht signifikant. Bei 4 der 8 Patienten fanden sich 6 Wochen nach der letzten Infusion Antikörper gegen Infliximab, die alle- samt gegen den Maus-Anteil des Moleküls gerichtet waren. Eine eindeutige Assoziation mit klinischem Wirkungsverlust fand sich nicht.

C. 5.2.13. Maini et al., 1998

Maini et al., 1998¹¹⁵: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 41(9): 1552-63

Dies ist der Report einer europäischen Multicenter-Phase II-Studie zur Dosisfindung,

Sicherheit und Wirksamkeit wiederholter Infliximab-Gaben bei RA-Patienten. Die Zielgruppe bestand aus Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität trotz einer Basistherapie mit Methotrexat.

Design: Beim Studiendesign handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit einer Beobachtungszeit von 26 Wochen. Als Einschlusskriterien dienten das Vorliegen einer RA entsprechend der Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology, eine vorhergehende Basistherapie mit niedrig dosiertem Methotrexat (7,5 – 15mg / Woche) über mindestens 6 Monate sowie anhaltende Krankheitsaktivität bei Studieneintritt. Letzteres wurde wie folgt definiert: Neben einer Schwellung an mindestens 6 Gelenken mußten zwei der folgenden Kriterien vorliegen: Mindestens 6 schmerzhaft Gelenke, Morgensteifigkeit von mehr als 45 Minuten, eine Blutsenkungsgeschwindigkeit von mehr als 28 mm/Stunde, und / oder ein CRP-Wert über 1,5 mg/dl. Die Patienten durften simultan mit Corticosteroiden behandelt werden, allerdings mußte die Dosis seit einem Monat vor Studieneintritt stabil gewesen sein und durfte nicht über 7,5 mg Prednisolonäquivalenten liegen. NSAR durften frei gegeben und dosiert werden. Folgende Ausschlußkriterien galten: Schwangerschaft, schwere körperliche Behinderung, frühere Gabe von monoklonalen –Maus- oder Chimären-Antikörpern, chronische Infektionskrankheiten, kürzlich durchgemachte schwere Infekte, das Vorliegen einer bösartigen Erkrankung, oder labortechnisch ersichtliche signifikante Störungen von Blutbildung, Leber- und Nierenfunktion. Nach Zustimmung aller lokalen Ethikkomitees und Aufklärung sowie schriftlichem Einverständnis wurden 101 Patienten in die Studie eingebracht.

Hauptzielgröße der Studie war die Zeitdauer, über die Patienten ein Ansprechen auf die Therapie zeigten. Das Ansprechen war definiert als 20%-Response nach Paulus¹⁴³. Als sekundäre Zielgrößen dienten:

- der Anteil der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt ein Ansprechen von 20% oder 50% nach Paulus oder nach den ACR 20-Kriterien zeigten
- der Anteil der Patienten mit kompletter oder partieller Remission nach den Kriterien von Pinals
- globale Einschätzungen der Krankheitsaktivität durch Patient und Arzt anhand visueller Analogskalen
- Schmerz anhand visueller Analogskala
- Funktionsstatus anhand des HAQ-Score
- Systemisch-entzündliche Aktivität anhand des CRP-Wertes

Intervention: Die Intervention bestand aus der Gabe von Infliximab in drei verschiedenen Dosierungen sowohl mit als auch ohne gleichzeitiger Mtx-Gabe verglichen mit einer Kontrollgruppe, die nur Mtx erhielt. Hierzu wurden die Patienten zufällig auf ei-

ne von 7 Gruppen verteilt: Für jede der drei Infliximab-Dosierungen von 1 mg/kg, 3 mg/kg und 10 mg/kg Körpergewicht wurden zwei Gruppen gebildet, von denen jeweils eine Mtx-Verum in einer Dosis von 7,5 mg/Woche und eine Mtx-Plazebo erhielt. Die siebte Gruppe erhielt Mtx-Verum und Infliximab-Plazebo. Infliximab- bzw. Plazebo-Infusionen wurden verabreicht zum Zeitpunkt Null sowie zu Woche 2, 6, 10 und 14.

Patienten: In dieser Studie wurden Patienten mit bereits länger vorbestehender und aktiver RA untersucht, die auch unter der Standard-Therapie mit Mtx kein befriedigendes Ansprechen gezeigt hatten. Es handelte sich um fast ausschließlich kaukasische, und mehrheitlich weibliche Patienten (Frauenanteil in den sieben Studiengruppen 67 – 86%, mittleres Alter 48,8 bis 58,3 Jahre). Die mittlere Krankheitsdauer lag bei 7,6 bis 14,3 Jahren. Die Krankheitsaktivität bei Studieneintritt war erheblich: Die mittlere Zahl geschwollener Gelenke lag bei 17 bis 20, die Angaben auf der Schmerzskala (0 bis 10) betragen 5,7 bis 7,1, und die mittleren CRP-Werte in den Gruppen rangierten von 1,8 bis 5,1 mg/dl (Normwert < 1mg/dl).

Analyse: Varianzanalysen wurden benutzt, um die Gruppen bezüglich der Dauer des Ansprechens zu vergleichen. Um multiples Testen zu begrenzen, wurden paarweise Gruppenvergleiche nur dort angestellt, wo in der Varianzanalyse eine Therapieeffekt erkennbar war. Zum Vergleich der Ansprechraten wurden Chi²-Tests eingesetzt. Hinsichtlich der Wirksamkeit wurde eine Intent-to-treat-Analyse vorgelegt, bei der auch notwendige Dosiserhöhungen z.B. des Mtx als Versagen gewertet wurde. Bezüglich Toxizität und Komplikationen wurde eine As-treated-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse: Häufigkeit und Dauer des Ansprechens (Paulus 20%-Index) der Gruppen mit Infliximab 3 bzw. 10mg/kg waren der alleinigen Mtx-Gabe signifikant überlegen. Die mediane Response-Dauer bei 3mg/kg Infliximab betrug 16,5 bzw. 17,2 Wochen (mit bzw. ohne Mtx), und 18,1 bzw. 10,4 Wochen bei Infliximab 10 mg/kg. In der Gruppe, die nur Mtx erhielt, war die mediane Response-Dauer null.

Der Effekt von Infliximab in den beiden höheren Dosierungen trat früh ein. Bereits bei Woche 4, also nach zwei Gaben, erfüllten mehr als 50% der Patienten die Paulus 20%-Kriterien. Die Wirkung hielt auch nach der aktiven Therapiephase an; bei Woche 26, also 12 Wochen nach der letzten Infliximab-Gabe zeigten ca. 50% der Patienten weiterhin ein Ansprechen. Die Kriterien der vollständigen, anhaltenden Remission nach Pinals erfüllten 4 Patienten, die allesamt Infliximab erhalten hatten.

Bei der 1mg/kg-Dosierung zeigte sich ein deutlicher Einfluß der Methotrexat-Co-Medikation: Ohne begleitende Methotrexat-Gabe kam es nach 2 Wochen zu einem initialen Ansprechen von ca. 60% der Patienten, also vergleichbar mit den höheren Infliximab-Dosierungen. Der Effekt ließ aber mit den folgenden Infusionen rasch nach und war dann vergleichbar mit der Gruppe, die Methotrexat allein erhielt. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 2,6 Wochen. Wurde 1mg/kg Infliximab jedoch mit Methotrexat kombiniert, hielt sich die Ansprechrate bei 60-80% der Patienten über

die 14 Wochen der aktiven Therapie und war mit 16,5 Wochen signifikant besser als Methotrexat allein, aber auch als Infliximab 1mg/kg allein ($p = 0.006$). Auch bei den höheren Infliximab-Dosierungen ergab sich ein Trend, daß die Kombination mit Methotrexat ein längeres Ansprechen bewirkte, der allerdings nicht statistisch signifikant war. Erklärungen für diese Befunde ergaben sich aus immunologischen und pharmakokinetischen Begleituntersuchungen. Bei Patienten, die 1mg/kg Infliximab ohne Methotrexat erhielten, lagen die Talwerte der Serumkonzentrationen (gemessen kurz vor der nächsten Infusion) unter der Nachweisgrenze der entsprechenden Tests. Zugleich fand sich in dieser Gruppe der höchste Anteil von Patienten, die Antikörper gegen Infliximab entwickelt hatten (53%). In der Kombination mit Methotrexat waren bei gleicher Infliximab-Dosis deutlich höhere Wirkspiegel nachweisbar; parallel waren Antikörper gegen das Medikament klar seltener mit 15%. In den höheren Infliximab-Dosierungen war der Effekt des Methotrexat weniger ausgeprägt, aber auch hier war die Kombinationstherapie konsequent mit seltenerem Auftreten von Antikörpern gegen Infliximab assoziiert (21% versus 7% bei 3mg/kg; 7% versus 0% bei 10mg/kg). Die Wirkspiegel wurden hier während der aktiven Therapiephase (bis Woche 14) durch die Kombination mit Methotrexat nicht klar erhöht, wohl aber in der späten Phase des Beobachtungszeitraumes (ab Woche 20). Die Autoren schlußfolgerten, daß höhere Infliximab-Dosierungen die Toleranz des Immunsystems gegen den Wirkstoff erhöhen und begleitende Methotrexat-Gaben die Bildung neutralisierender Antikörper hemmen.

Sicherheit: Zum vorzeitigen Studienabbruch kam es bei 23/101 Patienten. Über die Hälfte der Patienten (8/14), die Methotrexat allein erhielten, brachen wegen mangelnder Wirksamkeit ab. Derselbe Grund führte bei einem Drittel der Patienten mit 1mg/kg Infliximab ohne Methotrexat zum Ausscheiden. In den übrigen Gruppen schied maximal je 1 Patient vorzeitig aus. Bei einem Patienten erfolgte dies aufgrund einer hartnäckigen Harnwegsinfektion. Bei den übrigen lagen Infusionsreaktionen vor in Form von Juckreiz, Schüttelfrost, Urtikaria oder Hautausschlag. Infektionen traten bei 32,2% der Infliximab-Patienten versus 21,4% der allein mit Methotrexat Behandelten auf ($p = 0.54$). Es kam zu zwei schweren Infektionen: Ein Patient erlitt 9 Wochen nach der letzten Infliximab-Infusion (3mg/kg) bei gleichzeitiger Methotrexat-Therapie als Komplikation einer Katarakt-Operation eine bakterielle Endophthalmitis, die zum Verlust eines Auges führte. Eine Patientin aus der Infliximab 10mg/kg-Gruppe plus Methotrexat hatte nach Woche 6 die Studie abgebrochen wegen mangelnder Wirksamkeit. Weitere 15 Wochen später erlitt sie eine Staphylokokken-Sepsis, die zum Tode führte.

Bei 8 Infliximab-Patienten traten neue Antikörper gegen Doppelstrang-DNA auf. Bei 7 dieser Patienten ergaben sich keine weiteren Hinweise auf einen Medikamenten-induzierten Lupus erythematoses, während ein Patient Gelenkschmerz, Fieber und Pleuroperikarditis entwickelte, so daß hier die Diagnose gestellt wurde.

Tabelle 19. Charakteristika der Studienpopulation Maini et al., 1998¹¹⁵.

Variable	Plazebo + MTX	Infliximab 1 mg/kg + MTX	Infliximab 1 mg/kg - MTX	Infliximab 3 mg/kg + MTX	Infliximab 3 mg/kg - MTX	Infliximab 10 mg/kg + MTX	Infliximab 10 mg/kg - MTX	Signifi- kanz
N	14	14	15	15	14	14	15	-
Alter (Mit- tel, Jahre)	48,8	53,6	48,7	58,9	47,0	50,4	56,3	-
Weiblich (%)	71	71	73	67	86	79	67	-
Krank- heits- dauer (Mittel, Jahre)	7,6	14,3	7,6	12,1	7,8	11,1	9,7	-
Geschwol- lene Ge- lenke (Mit- tel, An- zahl)	17	16	20	16	17	20	19	-
Schmerz- hafte Ge- lenke (Mit- tel, An- zahl)	28	17	33	21	31	26	23	-
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	6,7	6,5	5,7	6,0	5,9	6,2	7,1	-
CRP (Mit- tel, mg/l)	51	32	53	42	18	35	45	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein. MTX = Methotrexat

Tabelle 20. Studien-Ergebnisse bei Woche 16, Maini et al., 1998¹¹⁵.

Zielgröße	Plazebo + MTX	Infliximab 1 mg/kg + MTX	Infliximab 1 mg/kg - MTX	Infliximab 3 mg/kg + MTX	Infliximab 3 mg/kg - MTX	Infliximab 10 mg/kg + MTX	Infliximab 10 mg/kg - MTX	Signi- fikanz*
N	14	14	15	15	14	14	15	
Paulus 20% (% d. Pat.)	10	65	8	60	58	52	60	+
Paulus 50% (% d. Pat.)	0	62	5	52	43	50	38	+ -
Dauer der Paulus 20%- Response (Median, Wochen)	0	16,5	2,6	16,5	17,2	18,1	10,4	++

* Für Vergleich Infliximab 10mg/kg + Methotrexat versus Plazebo + Methotrexat
Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. Paulus 20%, Paulus 50%: Besserung um 20% bzw. 50% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Paulus Kriterien. MTX = Methotrexat

C. 5.2.14. Maini et al., 1999

Maini et al., 1999¹¹⁴: Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet 354: 1932-39 (ATTRACT-Studie)

Hier handelt es sich um eine internationale Phase III-Studie zur Therapie mit Infliximab bei RA-Patienten. Die Zielgruppe bestand ebenfalls aus Patienten mit unbefriedigender Wirkung einer Basistherapie mit Methotrexat. Anders als bei der zuvor beschriebenen Phase-II-Studie wurde die Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht nicht mehr untersucht. Stattdessen wurden zwei verschiedene Behandlungsintervalle (4 vs. 8 Wochen) verglichen.

Design: Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit einer Beobachtungszeit von 30 Wochen. Einschlusskriterien waren das gesicherte Vorliegen einer RA entsprechend der Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology, eine Basistherapie mit Methotrexat von mindestens 12,5 mg/Woche über 3 Monate sowie

anhaltende Krankheitsaktivität. Als Kriterien aktiver Erkrankung galten hier: Schwellung *und* Schmerz an mindestens 6 Gelenken, dazu zwei der folgenden Befunde: Morgensteifigkeit von mehr als 45 Minuten, Blutsenkungsgeschwindigkeit von mehr als 28 mm/Stunde, und / oder ein CRP-Wert über 2 mg/dl. Die Patienten durften simultan sowohl mit oral applizierten Corticosteroiden bis zu einer Dosis von 10mg Prednisolonäquivalenten und NSAR behandelt werden, die Dosis mußte aber über 4 Wochen vor Studieneintritt stabil gewesen sein. Eine ganze Reihe von Ausschlußkriterien waren vorgegeben, u.a.:

- Schwere Funktionseinschränkungen mit fehlender Fähigkeit zur Selbstversorgung
- Andere entzündliche Erkrankungen, deren Befunde und Symptome die Verlaufsbeurteilung der RA behindern könnten
- Andere Basistherapeutika als Mtx und intramuskulär, intraartikulär oder intravenös gegebene Corticosteroide in den 4 Wochen vor Studieneintritt
- Infizierte Gelenkprothesen innerhalb der zurückliegenden 5 Jahre
- Frühere Exposition zu Cyclophosphamid oder anderen alkylierenden Medikamenten
- Bekannte Allergie gegen Mäuseproteine
- Ernsthafte akute Infekte während der letzten 3 Monate vor Studieneintritt
- Opportunistische Infekte während der letzten 2 Monate vor Studieneintritt
- Behandlungsbedürftige Tuberkulose während der zurückliegenden 3 Jahre
- Chronische Infekte
- Aktuelle Zeichen oder Beschwerden für schwere, fortschreitende oder unkontrollierte Erkrankungen an inneren Organen wie Leber, Niere, Lungen, Blutbildung, Gehirn, Magen-Darm-Trakt, oder Herz
- Lymphoproliferative Erkrankungen in der Vorgeschichte, inkl. Maligner Lymphome aller Art, aber auch unklare Lymphknoten- und Milzvergrößerung
- Maligne Erkrankungen

Zustimmung aller lokalen Ethikkommittees und schriftliches Einverständnis nach Aufklärung waren Voraussetzung für das Einbringen von Patienten.

Hauptzielgröße dieser Studie war der Anteil der Patienten, die nach 30 Wochen eine 20%ige Besserung der RA nach den Kriterien des American College of Rheumatology aufwiesen, und zwar ohne daß eine Gelenkoperation durchgeführt, neue Medikamente gegen RA gegeben oder bereits bei Studienbeginn gegebene Medikamente in

der Dosis erhöht werden mußten. Als sekundäre Zielgrößen dienten der Anteil der Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine Besserung um 50 und 70% aufwiesen (jeweils nach den ACR 50- und ACR 70-Kriterien), Besserung einzelner Meßgrößen, sowie die globalen Einschätzungen der Krankheitsaktivität durch Patient und Arzt anhand visueller Analogskalen

Intervention: Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Infliximab in je zwei Dosisstufen und zwei Applikationsintervallen in Kombination mit Mtx. Als Kontrolle diente die Therapie mit Mtx allein. Die Patienten wurden zufällig einer von 5 Gruppen zugeordnet: Mtx plus Infliximab 3mg/kg alle 4 Wochen bzw. alle 8 Wochen, Mtx plus Infliximab 10 mg/kg alle 4 bzw. 8 Wochen, oder Mtx allein. Die Patienten hielten ihre bereits vor Studieneintritt verabreichte Mtx-Dosis bei; diese betrug mindestens 12,5 mg / Woche. Um die Doppelblindung zu erhalten wurden in den Gruppen, die Infliximab alle 8 Wochen erhielten, an den Zwischenterminen Plazebo-Infusionen gegeben. Patienten, die Mtx allein erhielten, bekamen alle 4 Wochen eine Plazebo-Infusion.

Patienten: Es wurden überwiegend Patienten mit länger vorbestehender RA eingebracht mit medianen Krankheitsdauern von 7,2 bis 9 Jahren. Der Altersdurchschnitt in den Studiengruppen lag zwischen 51 und 56 Jahren mit einer Spannbreite von 19 bis 80 Jahren. Der Anteil weiblicher Patienten lag bei 73 bis 81%. Auch in dieser Studie zeigten die Patienten eine hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung mit Mtx: Die mittlere Zahl geschwollener Gelenke betrug 19 bis 23; das initiale CRP 2,0 und 3,0 mg/dl. Auch in der Aktivitätseinschätzungen durch Patient und Arzt lagen die Werte zu Studienbeginn hoch: 5,7 bis 6,6 bzw. 6,0 bis 6,5 auf einer visuellen Analogskala von 0 – 10.

Ergebnisse: Bei allen benutzten Ansprech-Kriterien zeigte sich eine klare Wirksamkeit von Infliximab bei Woche 30. Die primäre Zielgröße (ACR 20%-Ansprechen) wurde von 52 bis 58% der Infliximab behandelten Patienten erreicht, verglichen mit 20% bei Mtx-Therapie allein ($p < 0.001$). Auch höhergradiges Ansprechen fand sich signifikant häufiger unter Infliximab-Patienten. So erfüllten 26 – 31% die ACR-Kriterien einer 50%igen Besserung versus 5% bei Mtx allein. Eine Besserung um 70%-nach ACR erreichten 8 bis 18% der Infliximab-Patienten, während dies bei keinem der Mtx-Patienten beobachtet werden konnte. Die Einschätzung der Krankheitsaktivität seitens der Patienten reduzierte sich in den Infliximab-Gruppen um 23 bis 47% versus 7% bei Mtx. Die Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke ging in allen Infliximab-Gruppen im Schnitt um mehr als die Hälfte zurück, während sie bei Mtx um 20 bis 26% fiel. Ein drastischer Abfall des Entzündungsparameters CRP um 60 – 76% verglichen mit 9% bei Mtx fiel auf. Die Wirksamkeit in den verschiedenen Infliximab-Gruppen unterschied sich nicht signifikant. So ließ sich mit einer Dosis von 3mg/kg alle 8 Wochen ähnlich gute Resultate erzielen wie mit höherer Dosis und / oder häufigerer Gabe.

Sicherheit: In den Infliximab-Gruppen brachen 9-18% der Patienten die Studie ab, in der Mtx-Gruppe lag diese Zahl mit 36% deutlich höher. Zwischen 3 und 7 % der Infli-

ximab-Patienten und 8% der Mtx-Patienten brachen wegen Nebenwirkungen ab. Drei von 88 Mtx-Patienten und zwei von 340 Infliximab-Patienten starben. Als Todesursachen wurden genannt: Pneumonie und Sepsis, interstielle Lungenerkrankung mit Pericarderguß und Herzversagen sowie Lungenarterienembolie bei den Mtx-Patienten; Herzlungenversagen bei Verdacht auf Lungenarterienembolie, und Lungenarterienembolie nach Venenthrombose bei den Infliximab-Patienten. Die Zahl als ernst eingestufte Komplikationen war in Mtx- und Infliximab-Gruppen vergleichbar (16% versus 9-13%). In den Infliximab-10mg-Gruppen war die Zahl von Infekten signifikant höher als in der Mtx-Gruppe, nicht aber in den Infliximab-3mg/kg-Gruppen. Die Zahl der ernstesten Infektionen (definiert als entweder lebensbedrohlich oder zur Hospitalisierung führend) unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bei drei Patienten kam es im Verlauf der Studie zu einer malignen Erkrankung. Alle drei Patienten erhielten Infliximab 10mg/kg alle 4 Wochen. Es handelte sich um ein Rezidiv eines Mamma-Carzinoms, ein malignes Melanom und ein B-Zell-Lymphom. Die Autoren betonten, daß dies der in einer Normalpopulation zu erwartenden Inzidenz von Malignomen entspreche, die anhand der Surveillance Epidemiology and End Results-Datenbank der National Institutes of Health für die während der Studie kumulierten Patientenjahre auf 2.8 Fälle prognostiziert wurde.

Neu aufgetretene Antikörper gegen Doppelstrang-DNA wurden bei 16% der Infliximab-behandelten Patienten beobachtet, aber bei keinem der Mtx-Patienten. Diese waren überwiegend niedrig-titrig und ihr Auftreten von der Dosierung unabhängig. Ein Patient erkrankte an einem Medikamenten-induzierten Lupus erythematodes mit typischen Hautausschlägen, der sich nach Absetzen zurückbildeten. Dieser Patient war bemerkenswerterweise negativ für anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper.

Tabelle 21. Charakteristika der Studienpopulation Maini et al., 1999¹¹⁴.

Variable	Plazebo + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Sig- nifi- kanz
N	88	86	86	87	81	-
Alter (Mittel, Jahre)	51	56	51	55	52	-
Weiblich (%)	80	81	77	77	73	-
Krankheitsdauer (Jahre)	8,9	8,4	7,2	9,0	8,7	-
Geschwollene Gelenke (Mittel, Anzahl)	19	19	20	20	23	-
Schmerzhafte Gelenke (Mittel, Anzahl)	24	32	31	30	35	-
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	6,7	7,0	6,9	6,7	6,6	-
CRP (Mittel, mg/l)	30	31	20	25	24	-

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein. MTX = Methotrexat

Tabelle 22. Studien-Ergebnisse bei Woche 30 Maini et al., 1999¹¹⁴.

Zielgröße	Plazebo + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Signi- fikanz*
N	88	86	86	87	81	
ACR 20% (% d. Patienten)	20	52	55	53	58	++
ACR 50% (% d. Patienten)	5	27	29	31	26	++-
ACR 70% (% d. Patienten)	0	8	11	18	11	++
Abnahme ge- schwollener Ge- lenke (% d. Baseline- Wertes)	20	52	50	60	64	++
Abnahme druck- dolenter Gelenke (% d. Baseline- Wertes)	26	59	65	58	65	++
Rückgang d. Schmerzen (% d. Baseline- Wertes)	6	33	43	50	35	++
Rückgang CRP (% d. Baseline- Wertes)	9	60	61	68	76	++

* Für Vergleich Infliximab 10mg/kg alle 8 Wochen + Methotrexat versus Plazebo + Methotrexat
Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20% bzw. 50% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien d. American College of Rheumatology. MTX = Methotrexat

C. 5.2.15. Lipsky et al., 2000

Lipsky et al., 2000¹⁰⁶: Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 343 (22): 1594 – 602

Bei dieser Publikation handelt es sich um die Fortsetzung der ATTRACT-Studie (Maini et al., 1999). Hier werden klinische Daten nach 54 Wochen Beobachtungszeit präsentiert und erstmals auch Röntgen-Analysen zur Progression von Gelenkschäden berichtet.

Design: Studiendesign, inklusive aller Ein- und Ausschlusskriterien, Intervention sowie Patientencharakteristika bei Studieneintritt der ATTRACT-Studie wurden oben beschrieben (Maini et al., 1999).

Zielgrößen: Neben den bereits beschriebenen Zielgrößen der Reduktion von Krankheitsaktivität um 20%, 50% und 70% entsprechend den ACR-Kriterien wird hier auch das Fortschreiten der radiologisch erfaßbaren Gelenkzerstörungen analysiert. Hierzu waren Röntgenaufnahmen der Hände und Füße bei Studieneintritt angefertigt worden, die nach 30 und 54 Wochen wiederholt wurden. Die Aufnahmen wurden von zwei Experten unabhängig voneinander ausgewertet, wobei diese sowohl für die zeitliche Reihenfolge der Aufnahmen als auch für die Therapie der Patienten geblendet waren. Die Beurteilung erfolgte anhand des von van der Heijde modifizierten Sharp-Scores, der sowohl Erosionen an den Knochen als auch Verschmälerungen der Gelenkspalte berücksichtigt und über definierte Schweregrade einen Punktwert ergibt, der Werte zwischen 0 und 440 annehmen kann (je höher desto gravierender die Gelenkdestruktion). Der Mittelwert aus den Scores der beiden Auswerter wurde für die Analysen herangezogen. (Die Methode ist in Kapitel C.2.1.7 detailliert beschrieben). Patienten, von denen keine Aufnahmen bei Studieneintritt oder nach 54 Wochen vorlagen, wurden aus der Analyse ausgenommen. Gelenke, an denen operative Eingriffe vorgenommen waren, blieben unberücksichtigt.

Ebenfalls erstmals wurden hier Daten über die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten präsentiert, die anhand der Short Form 36 des Instruments der Medical Outcome Study erhoben waren.

Patienten: Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Charakteristika bei Studieneintritt wurden hier die Baseline-Werte des SF 36 präsentiert, die in den einzelnen Studiengruppen von 25 bis 27 bei der physischen Komponente und von 46 bis 48 bei der mentalen Komponente reichten. Die Werte der physischen Komponente lagen mehr als zwei Standardabweichungen unter denen der normalen Bevölkerung der USA ohne chronische Erkrankung, deren Mittelwert 50 entspricht. Die initialen Werte des radiologischen Gelenkschadens lagen bei 67 – 82 von 440 möglichen Punkten.

Analyse: Hinsichtlich der Wirksamkeit wurde eine Intention-to-treat-Analyse vorge-

legt, bei der auch notwendige Dosiserhöhungen z.B. des Mtx als Versagen gewertet wurde. Bezüglich Toxizität und Komplikationen wurde eine As-treated-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse: Die klinische Wirksamkeit der Infliximab-Gruppen war auch nach 54 Wochen derjenigen einer alleinigen Mtx-Therapie signifikant überlegen. Eine Verbesserung um 20% gegenüber Studieneintritt fand sich bei 42 bis 59% der Patienten gegenüber 17% bei Mtx allein. Die Anteile der Patienten mit 50%iger bzw. 70%iger Verbesserung lagen bei 21 bis 38% bzw. 10 bis 25% in den Infliximab-Gruppen gegenüber 8% bzw. 2% in der Mtx-Gruppe. Auch bezüglich einzelner klinischer Komponenten der Krankheitsaktivität blieb die Überlegenheit der Infliximab-Therapie signifikant. Die Zahl der geschwollenen bzw. schmerzenden Gelenke fiel im Mittel um etwa die Hälfte gegenüber 13 bzw. 23% bei alleiniger Mtx-Therapie. Die physische Komponente des SF-36 zeigte eine deutliche Besserung bei den Infliximab-Patienten. Die Unterschiede zur Mtx-Gruppe waren nach 30 Wochen für alle Infliximab-Gruppen signifikant, nach 54 Wochen für alle außer der 3mg/kg Dosierung alle 8 Wochen. Mit Ausnahme eben dieser Gruppe zeigten die Infliximab-Gruppen auch einen signifikanten Vorteil in der Verbesserung der Arthritis-spezifischen Funktion anhand des HAQ-Scores nach 30 und 54 Wochen. Bei der mentalen Komponente des SF-36 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

In der Mtx-Gruppe ergab sich nach 54 Wochen eine signifikante Zunahme des Scores für Gelenkdestruktion um ca. 9% ($p < 0.001$). In den Infliximab-Gruppen waren hingegen keine signifikanten Veränderungen des Ausgangswertes zu erkennen. In allen Infliximab-Gruppen war der Unterschied zur Mtx-Gruppe signifikant ($P < 0.001$). Die Überlegenheit war auch dann signifikant, wenn Hände und Füße getrennt analysiert, und Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen unabhängig voneinander ausgewertet wurden. Auch in den Patienten, die kein klinisches Ansprechen auf Infliximab zeigten anhand der ACR-Kriterien, war ein signifikant geringerer Progreß der Gelenkdestruktion nachweisbar. Während 14% der Mtx-Patienten eine Verbesserung des radiologischen Scores aufwiesen, lag diese Rate bei den Infliximab-Gruppen zwischen 39% und 55%.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse aller Art und Schweregrade zusammengekommen waren häufig und wurden bei 94% der Mtx-Gruppe und 95% der Infliximab-Gruppe verzeichnet, wobei die Mehrzahl dieser Ereignisse leicht oder moderat war. Ernsthafte Infektionen traten bei 8% der Mtx- und 6% der Infliximab-Patienten auf. Zwei schwere, tödlich verlaufene Infektionen traten bei Infliximab-Patienten auf: ein Patient verstarb an einer disseminierten Tuberkulose, ein weiterer an einer Coccidiomykosis. Bestimmte Infektionen und Beschwerden fanden sich etwas häufiger bei Infliximab-Patienten; die Differenz war aber nicht statistisch signifikant: Infekte der oberen Atemwege 34% versus 22%, Sinusitis 17% versus 6%, Kopfschmerz 26% versus 16%. Nach 54 Wochen waren insgesamt 8 Patienten verstorben, davon 3 aus der Mtx-Gruppe (3%), 5 aus den Infliximab-Gruppen (1%). Zu den bereits nach 30 Wochen aufgetretenen 3 Fällen von Malignomen kamen nach 54 Wochen zwei wei-

tere hinzu: ein Basalzell-Carzinom und Rektum-Carzinom. Beide Patienten hatten Infliximab 10mg/kg alle 8 Wochen erhalten.

Tabelle 23. Studien-Ergebnisse bei Woche 54 Lipsky et al., 2000 ¹⁰⁶.

Zielgröße	Plazebo + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Signi- fikanz*
N	88	86	86	87	81	
ACR 20% (% d. Patienten)	17	42	48	59	59	++
ACR 50% (% d. Patienten)	8	21	34	39	38	++-
ACR 70% (% d. Patienten)	2	10	17	25	19	++
Abnahme geschwolle- ner Gelenke (%)	13	37	50	60	63	++
Abnahme druckdolen- ter Gelenke (%)	23	49	55	56	65	++
Rückgang d. Schmer- zen (%)	NR	NR	NR	NR	NR	
Besserung d. Funkti- onsstatus (HAQ-Score) (%)	4	25	18	29	29	++
Rückgang CRP (%)	30	59	57	64	75	++
Veränderung des Sharp-Scores (Mittel, Score-Punkte)	7,0	1,3	1,6	0,2	-0,7	++

* Für Vergleich Infliximab 10mg/kg alle 8 Wochen + Methotrexat versus Plazebo + Methotrexat Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%.: Besserung um 20%, 50% bzw. 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien d. American College of Rheumatology. MTX = Methotrexat

C. 5.2.16.Lipsky et al., 2000

Lipsky et al., 2000¹⁰⁷: 102 wk. clinical and radiological results from the ATTRACT Trial: Randomised controlled phase 3 trial of infliximab (Remicade®) inpts. With active RA despite MTX. Arthritis & Rheumatism 43 (9, Supplement):S269

In diesem Kongreß-Abstract werden klinische und radiologische Daten der ATTRACT-Studie nach 2 Jahren Beobachtungszeit präsentiert. Hierbei zeigt sich, daß die Infliximab-Gruppen der allein mit Methotrexat behandelten Kontroll-Gruppe bei der Ansprechrate nach den ACR20%-Kriterien, der Progressionshemmung struktureller Gelenkschäden und der Verbesserung des Funktionsstatus nach dem HAQ-Score signifikant ($p < 0.001$) überlegen bleiben. Der Anteil der Patienten, die ein 20%iges Ansprechen zeigten, ist im Vergleich zu den Daten nach einem Jahr Behandlung allerdings besonders in den höher dosierten Gruppen rückläufig (z.B. 10mg/kg alle 4 Wochen: 59% nach 1 Jahr, 42,6% nach 2 Jahren). Für die in Deutschland zugelassene Dosierung von 3mg/kg alle 8 Wochen trifft dies allerdings kaum zu (42% nach 1 Jahr, 40,7% nach 2 Jahren). Der Röntgen-Score zeigt weiter nur sehr diskretes Fortschreiten struktureller Gelenkschäden um im Durchschnitt ca. 1 Scorepunkt verglichen mit 12,6 Punkten in der Kontrollgruppe.

In weiteren Abstracts zur ATTRACT-Studie wiesen die Autoren daraufhin, daß auch bei Patienten, die kein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, das Fortschreiten struktureller Gelenkschäden nach 2 Jahren bei Infliximab-Behandlung signifikant geringer ausfiel als bei Kontroll-Patienten⁹³. Anhand der Daten nach einem Jahr Behandlung wurde gezeigt, daß eine Bestimmung des Ansprechens anhand der EULAR-Kriterien und dem Disease Activity Score (DAS 28)^{177,179} (s. Abschnitt C.2.2) einerseits höhere Ansprechraten als die ACR20%-Kriterien erbrachte, und andererseits das so gemessene Ansprechen mit dem Fortschreiten der Gelenkschäden korrelierte ($r = 0,19$; $p = 0,006$), was bei den ACR-Kriterien nicht zutrifft³. Weiterhin berichteten die Autoren, daß unter den Patienten, die nach 2 Jahren die ACR-Kriterien einer 20%igen Besserung nicht erfüllten, die Infliximab-Patienten dennoch stärkere Besserungen einzelner Parameter aufwiesen als in der Plazebo-Gruppe, ohne statistische Angaben (p-Werte oder Konfidenzintervalle) vorzulegen^{59,87}.

Tabelle 24. Studien-Ergebnisse bei Woche 102 Lipsky et al., 2000¹⁰⁷.

Zielgröße	Plazebo + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 3 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 8 Wo. + MTX	Infliximab 10 mg/kg alle 4 Wo. + MTX	Signi- fikanz*
N	88	86	86	87	81	
ACR 20% (% d. Patienten)	15,9	40,7	39,5	48,3	42,6	++
Besserung d. Funktionsstatus (Mittel, HAQ- Score-Punkte)	0,2	0,4	0,5	0,,5	0,4	++
Veränderung des Sharp-Scores (Mittel, Score- Punkte)	12,6	1,0	1,0	1,1	-0,4	++

Tabelle 25. Übersicht der klinischen Studien zu Etanercept bei RA

Studie	Design	n	Beobachtungszeit (Wochen)	Mittl. Alter (Jahre)	Geschlechtsverteilung w : m	Krankheitsdauer (Jahre)	# geschwoll. Gelenke	# druck-schmerzhafter Gelenke	Intervention	Kontrolle	ACR / Paulus 20 (% Intervention vs. Kontrolle)	ACR / Paulus 50 (% Intervention vs. Kontrolle)	ACR / Paulus 70 (% Intervention vs. Kontrolle)	Andere Outcomes (% Intervention vs. Kontrolle)
Moreland et al., 1996 ¹³²	RCT, doppelblind	16	4	53	1,7:1	8,5	28	44	Etanercept, 1 x Startdosis / 2 x wöchentl. Erhaltungsdosis von je 4 / 2, 8 / 4, 16 / 8, 32 / 16 mg/m ²	Plazebo	NR	NR	NR	Reduktion geschwollener Gelenke 45% vs. 23%, schmerzhafter Gelenke 40% vs. 25%, CRP 30% vs. 13%
Moreland et al., 1997 ¹²⁹	RCT, doppelblind	180	12	53	2,7:1	>5 bei 77% d. Pat.	23	31	Etanercept 0,25mg/kg, 2mg/kg oder 16mg/kg, 2 x wöchentl. s.c..	Plazebo	75% vs. 14%*	57% vs. 7%*	-	
Moreland et al., 1999 ¹³⁴	RCT, doppelblind	234	24	52	3,5:1	12	25	34	Etanercept 10mg oder 25mg 2 x wöchentl. s.c.	Plazebo	59% vs. 11%* (Etanercept 25mg)	40% vs. 5%* (Etanercept 25mg)	15% vs. 0%	
Weinblatt et al., 1999 ¹⁸⁶	RCT, doppelblind	89	24	50	5,25:1	13	18	28	Etanercept 25mg 2 x wöchentl. s.c. plus Mtx	Placebo plus Mtx	71% vs. 21%*	39% vs. 3%*	15% vs. 0%*	
Bathon et al., 2000 ¹⁰	RCT, doppelblind	632	24	50	3:1	1	31	24	Etanercept 10mg oder 25mg 2 x wöchentl. s.c. plus Mtx-Placebo	Plazebo plus Mtx	72% vs. 65%	50% vs. 44%	23% vs. 26%	Sharp-Index-Zunahme 1,0 vs. 1,59

RCT = randomisierte kontrollierte Studie. Mtx = Methotrexat. s.c. = subkutan. * = p < 0,05.

Tabelle 26. Übersicht der klinischen Studien zu Infliximab bei RA

Studie	Design	n	Beobachtungszeit (Wochen)	Mittl. Alter (Jahre)	Geschlechtsverteilung w : m	Krankheitsdauer (Jahre)	# geschwoll. Gelenke	# druckschmerzhafter Gelenke	Intervention	Kontrolle	ACR / Paulus 20 (% Intervention vs. Kontrolle)	ACR / Paulus 50 (% Intervention vs. Kontrolle)	ACR / Paulus 70 (% Intervention vs. Kontrolle)	Andere Outcomes (% Intervention vs. Kontrolle)
Elliott et al., 1993 ³⁹	Unkontrolliert, nicht geblindet	20	8	51	3:1	10,5	NR	NR	Infliximab 20mg/kg über 2 Wo.	-	100%	NR	NR-	
Elliott et al., 1994 ³⁷	RCT, doppelblind	72	4	51	3,8:1	8	22	280	Infliximab einmalig 1mg/kg oder 10mg/kg	Plazebo	79% vs. 8%*	58% vs. 8%*	NR	
Kavanaugh et al., 2000 ⁸⁸	RCT, doppelblind; anschl. offene unkontrollierte Phase	28	12	46	6,1:1	6,2	21	31	Infliximab 5mg/kg, 10mg/kg, o. 20mg/kg einmalig i.v plus Mtx.	Plazebo plus Mtx	57% vs. 14%* (Infliximab 20mg/kg vs. Plazebo)	57% vs. 14%* (Infliximab 20mg/kg vs. Plazebo)	NR	
Maini et al., 1998 ¹¹⁵	RCT, doppelblind	101	26	52	3,6:1	10	18	26	Infliximab 1mg/kg, 3mg/kg, o. 10mg/kg, jeweils mit o. ohne Mtx	Plazebo plus Mtx	52% vs. 10%* (Infliximab 10mg/kg plus Mtx vs. Mtx allein)	50% vs 0%* (Infliximab 10mg/kg plus Mtx vs. Mtx allein)	NR	
Lipsky et al., 2000 ¹⁰⁶	RCT, doppelblind	428	54	53	3,3:1	8,4	20	30	Infliximab 3mg/kg oder 10mg/kg, jeweils alle 4 oder 8 Wo. plus Mtx	Plazebo plus Mtx	59% vs. 17%* (Infliximab 10mg/kg alle 8 Wo. plus Mtx vs. Mtx allein)	39% vs. 8%* (Infliximab 10mg/kg alle 8 Wo. plus Mtx vs. Mtx allein)	25% vs.2%* (Infliximab 10mg/kg alle 8 Wo. plus Mtx vs. Mtx allein)	Sharp-Index-Zunahme 0,2 vs. 7 Punkte*

RCT = randomisierte kontrollierte Studie. Mtx = Methotrexat. s.c. = subkutan. * = p < 0,05.

C. 5.2.17. Fallberichte und Reviews

In einzelnen Fallberichten wurden Therapieerfolge mit TNF-Antagonisten bei speziellen Manifestationsformen der RA berichtet. So schilderten Den Broeder et al.³⁰ ein gutes Ansprechen eines Patienten mit einer RA-Vasculitis der Finger auf TNF-Antagonisierung. Richter et al.¹⁵¹ berichteten eine signifikante Besserung neurologischer Symptome bei einer RA-assoziierten Mononeuritis nach Etanercept-Therapie. Während Ostrov et al.¹⁴² über gutes Ansprechen eines RA-assoziierten Lymphödems auf Etanercept berichteten, schilderten Saeki et al.¹⁵² ein unbefriedigendes Ergebnis bei einer Patientin mit schwerer RA und Lymphadenopathie nach Infliximab-Gabe.

Eine große Zahl klassischer, nicht-systematischer Reviews wurde zu TNF-Antagonisten bei RA publiziert, die in Anhang Nr. 3 aufgelistet sind. Diese faßten die Ergebnisse klinischer Studien deskriptiv zusammen, teilweise mit ausschließlichem Fokus auf TNF-Antagonisierung, zum Teil auch im Rahmen einer Gesamtdarstellung der therapeutischen Optionen bei RA. Die Reviews wurden gesichtet nach ansonsten unveröffentlichten klinischen Daten oder in der Recherche nicht identifizierten Publikationen.

C. 5.2.18. Vergleich von Etanercept und Infliximab

Direkte Vergleichsstudien mit Etanercept und Infliximab fehlen bislang. Ein Vergleich der beiden Phase III-Studien an Patienten mit vorbehandelter RA und aktiver Erkrankung trotz Methotrexat-Gabe zeigt, daß die Studienpopulationen weitgehend vergleichbar sind, soweit anhand der Baseline-Charakteristika ablesbar ist. Die Ergebnisse nach ca. einem halben Jahr Therapie mit den Dosierungen, die dann auch in Deutschland zur Zulassung gelangten, zeigen im Mittel etwas bessere Ergebnisse für Etanercept. Auffällig ist aber auch, daß die Ergebnisse in der Plazebo-Gruppe der Etanercept-Studie besser sind.

Tabelle 27. Vergleich der Phase III-Studien zu Etanercept und Infliximab: Patientenpopulation

Variable	Etanercept + MTX vs MTX alone (Weinblatt et al. 1999) ¹⁸⁶		Infliximab + MTX vs MTX alone (Maini et al. 1999) ¹¹⁴	
	Plazebo + Methotrexat	Etanercept 25 mg + Me- thotrexat	Plazebo + Methotrexat	Infliximab 3 mg/kg alle 8 Wo. + Methotrexat
N	30	59	88	86
Alter (Mittel, Jahre)	53	48	51	56
Weiblich (%)	73	90	80	81
Krankheitsdauer (Mittel, Jahre)	13	13	8,9	8,4
Geschwollene Ge- lenke (Mittel, Anzahl)	17	20	19	19
Schmerzhafte Ge- lenke (Mittel, Anzahl)	28	28	24	32
Schmerz (Mittel, VAS 0-10)	5,6	5,0	6,7	7,0
CRP (Mittel, mg/l)	26	22	30	31

Signifikanz: + = $p < 0.05$; ++ = $p < 0.001$; - = $p \geq 0.05$. VAS = Visuelle Analogskala. CRP = C-reaktives Protein. MTX = Methotrexat

Tabelle 28. Vergleich der Phase III-Studien zu Etanercept und Infliximab: Studienergebnisse nach Woche 24 bzw. 30

Zielgröße	Etanercept + MTX vs MTX alone (Weinblatt et al. 1999) ¹⁸⁶		Infliximab + MTX vs MTX alone (Maini et al. 1999) ¹¹⁴	
	Plazebo + Methotrexat	Etanercept 25 mg + Me- thotrexat	Plazebo + Methotrexat	Infliximab 3 mg/kg alle 8 Wo. + Methotrexat
N	30	59	88	86
ACR 20% (% d. Pat.)	27	71	20	52
ACR 50% (% d. Pat.)	3	39	5	27
ACR 70% (% d. Pat.)	0	15	0	8
Mittlere Abnahme geschwollener Ge- lenke (% d. Baseline- Wertes)	35,3	70	20	52
Mittlere Abnahme druckschmerzhafter Gelenke (% d. Baseline- Wertes)	39,3	75	26	59
Mittlere Schmerzab- nahme (% d. Baseline- Wertes)	21,4	64	6	33
CRP-Abfall (% d. Baseline- Wertes)	38,4	77,3	9	60

ACR 20%, ACR 50%, ACR 70%: Besserung um 20%, 50%, 70% der Ausgangs-Krankheitsaktivität nach den Kriterien des American College of Rheumatology. CRP = C-reaktives Protein

C. 5.3. Expertenmeinungen und Empfehlungen

Es wurden eine Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Zusammenfassungen internationaler Konsensus-Konferenz unter deutscher Beteiligung sowie eine etwas ältere Empfehlung des Qualitätszirkels niedersächsischer Rheumatologen identifiziert. Allen Empfehlungen gemein ist, daß sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Therapie mit TNF alpha-Antagonisten nur für Patienten mit aktiver, fortgeschrittener Erkrankung empfehlen, bei denen konventionelle Basistherapien, insbesondere Methotrexat, kein befriedigendes Ergebnis erbracht haben. Weiter wird einheitlich auf die begrenzte Erfahrung bezüglich der Langzeit-Sicherheit hingewiesen mit Blick auf die Entstehung oder Reaktivierung schwerer Infektionen und maligner Erkrankungen. Der Vollständigkeit halber sind alle in der Recherche identifizierten Expertenempfehlungen zumindest kurz dargestellt.

C. 5.3.1. Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (2000)

Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (2000)⁹⁹: Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Substanzen. Z Rheumatol 59:291-92

In diesem Dokument gibt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie ihre Empfehlungen zum Umgang mit TNF alpha-Antagonisten bei RA bekannt. In einem ersten Teil formuliert die Kommission eine allgemeine Beurteilung der Substanzen und weist auf die guten klinischen Ergebnisse bei Patienten hin, bei denen konventionelle Basistherapeutika versagt haben. Auch wird auf die hemmende Wirkung auf das Fortschreiten von strukturellen Gelenkschäden verwiesen. Obwohl die kurz- und mittelfristigen Nebenwirkungen in Häufigkeit und Schwere relativ gering einzuschätzen seien, wird auf die unzureichenden Erfahrungen bezüglich der Langzeitverträglichkeit hingewiesen. Ausdrücklich wird gefordert, daß der Einsatz von TNF alpha-Antagonisten von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der Behandlung der RA und im Umgang mit immunmodulierenden Substanzen gesteuert und betreut werden sollte, im Regelfall durch internistische Rheumatologen.

Anschließend werden Voraussetzungen für eine anti-TNF alpha-Therapie definiert. Diese sind:

- Gesicherte Diagnose der RA
- Versagen mindestens zweier Basistherapeutika, von denen eines Methotrexat gewesen sein sollte, und zwar verabreicht in ausreichender Dosis über einen Zeitraum von 6 Monaten
- Kontinuierliche Mitbetreuung durch einen spezialisierten Arzt sowie ausreichende

Dokumentation.

Bezüglich der Dosierungen wird auf die Fachinformationen der Hersteller verwiesen; es werden keine eigenen oder abweichenden Empfehlungen ausgesprochen.

Weiter werden Empfehlungen für Diagnostik und Dokumentation vor Therapiebeginn und für die Überwachung des Therapieverlaufs gegeben. Als Eingangsuntersuchung gilt folgende Empfehlung:

- Allgemeinstatus
- Gelenkstatus: Lokalisation und Zahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke mit Errechnen des Disease Activity Score (DAS)
- Labortests mit BSG, CRP, Blutbild, Transaminasen, alkalischer Phosphatase, Kreatinin und Rheumafaktoren
- Aktuelle Röntgenaufnahmen von Händen oder Füßen (falls keine Voraufnahmen aus den zurückliegenden 3 Monaten vorliegen)
- Röntgenbild des Thorax

Zur Verlaufskontrolle werden empfohlen:

- Wiederholung der labortechnischen Aktivitäts- und Sicherheitsparameter nach Woche 2, 4, 8, 12, dann dreimonatlich
- Klinisch-rheumatologische Dokumentation (inkl. DAS) nach 3, 6, 12 Monaten, dann jährlich
- Röntgenbild von Händen und Vorfüßen nach 6 und 12 Monaten, dann jährlich

Schließlich folgt eine Stellungnahme zu Kontraindikationen und Abbruchgründen. Ernste lokalisierte oder allgemeine, akute oder chronische Infektionen werden als Kontraindikation genannt. Alte tuberkulöse Veränderungen werden nicht als Kontraindikation gesehen, sollten aber eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung veranlassen und röntgenologisch überwacht werden. Von Impfungen mit Lebendvakzinen wird unter TNF alpha-Blockade abgeraten. Ein medikamentös ausgelöstes Lupus Syndrom wird als Abbruchgrund aufgeführt. Die Autoren weisen daraufhin, daß die Effekte von TNF alpha-Antagonisten auf die Tumorabwehr unbekannt seien, sodaß besondere Vorsicht geboten sei bei Patienten mit Lymphomen, lymphoproliferativen Erkrankungen, möglicherweise auch bei anderen Tumoren, sowie bei Virusinfektionen, wobei explizit HIV und Hepatitis B und C genannt werden. Die Autoren weisen ebenfalls auf die fehlenden Erfahrungen bei schwangeren und stillenden Patientinnen sowie bei operativen Eingriffen. Sollte es nach 8 – 12 Wochen nicht zu einer signifikanten und dokumentierten Besserung der klinischen und labortechnischen Aktivi-

tätszeichen gekommen sein, wird der Abbruch der Therapie empfohlen.

C. 5.3.2.Furst DE et al. 1999 und Updates

Furst DE et al. 1999⁶¹: Consensus Statement. Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. Annals of the Rheumatic Diseases 58 (Suppl.1):I129-30

Furst DE et al. 2000⁶²: Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). Annals of the Rheumatic Diseases 59 (Suppl.1):i1-2

Furst DE et al. 2001⁶³: Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001). Annals of the Rheumatic Diseases 60:iii2-5

Dies ist ein Konsensus-Papier, das von einer internationalen Gruppe von Rheumatologen unter Beteiligung deutscher Experten erstmals 1999 erstellt wurde und seitdem zweimal aktualisiert wurde. In der letzten Fassung wurden die Empfehlungen ergänzt um eine Klassifikation der Evidenzqualität unter Nutzung der Definitionen von Shekelle et al.¹⁶². Hierbei werden Grade von A bis D vergeben. Grad A bedeutet, daß die Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder einer Metaanalyse aus randomisierten kontrollierten Studien stammt. Grad D steht für Empfehlungen auf der Basis von Expertenkomitees, klinischer Erfahrungen anerkannter Experten oder Extrapolierung von Ergebnisse aus randomisierten oder anderen klinischen Studien. Das Konsensus-Papier nimmt Stellung zur Indikation, dem klinischen Gebrauch, der Sicherheit sowie dem Forschungsbedarf.

Das Konsensus-Papier empfiehlt den Einsatz bei Patienten mit aktiver RA nach einem Versuch mit einem anderen Basistherapeutikum. Hierbei wird Methotrexat als häufig benutztes Beispiel einer Basistherapie erwähnt, ein unbefriedigender Versuch speziell mit Methotrexat wird aber nicht als Vorbedingung für den Einsatz von TNF-Antagonisten genannt. Es wird angeführt, daß TNF-Antagonisten zum Basistherapeutikum zugesetzt, aber auch an dessen Stelle eingesetzt werden kann. Die Autoren konstatieren als evident, das TNF-Antagonisten bei Methotrexat-naiven Patienten wirksam seien (Evidenz-Kategorie A), wobei nicht von einer Überlegenheit gegenüber Methotrexat gesprochen wird. Sie empfehlen, daß TNF-Antagonisten als First line-Therapie nur begrenzt eingesetzt werden sollten aus Sicherheits- und Kostengründen. Bei Patienten mit relativen Kontraindikationen gegenüber anderen Basistherapeutika könne man aber TNF-Antagonisten als erste Basistherapie bedenken, wobei letztere Stellungnahme mit dem Evidenzgrad D klassifiziert wurde. Die Autoren äußern weiter, daß es keine glaubwürdige Evidenz für die Überlegenheit eines TNF-Antagonisten über einen anderen gebe (Evidenzgrad B). Ein Ansprechen des Patienten sei nach 8-12 Wochen zu erwarten, wobei die die Größen, anhand de-

rer das Ansprechen beurteilt wird, individuell auf den Patienten ausgerichtet sein sollten. Wenn nach dieser Zeit kein individuell wichtiger Effekt erkennbar sei, sollten TNF-Antagonisten gestoppt werden. Bei einem teilweisen Ansprechen könne ein Versuch der Dosisanhebung oder der Verkürzung der Applikationsintervalle vorgenommen werden, wobei die Evidenz hierfür niedrig klassifiziert wurde (Kategorie D). Die Autoren bezogen den Standpunkt, daß die Langzeiteffekte einer Verlangsamung struktureller Gelenkschäden unklar seien. Obwohl bei einigen Patienten eine solche Verlangsamung auch ohne ansonsten erkennbares klinisches Ansprechen beobachtbar seien, sollte sie nicht allein die Entscheidung über eine Fortsetzung der Therapie determinieren. Auch in diesem Konsensus-Papier wird vom Einsatz von TNF-Antagonisten abgeraten bei Vorliegen ernsthafter Infektionen. Patienten mit zurückliegender Tuberkulose oder erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Tuberkulose sollten Maßnahmen für Screening und Prophylaxe vorgenommen werden. Patienten mit einer demyelinisierenden Erkrankung in der Vorgeschichte sollten nicht mit TNF-Antagonisten behandelt werden. Bei Auftreten einer solchen Erkrankung sollten die Substanzen abgesetzt werden, ebenso bei aplastischer Anämie oder Panzytopenie. Ausdrücklich wurde darauf hingewiesen, daß die Sicherheit von TNF-Antagonisten nicht abschätzbar sei bei Lymphomen und anderen malignen Erkrankungen, chronischen Infektionen inklusive HIV und Hepatitis B und C, sowie in Schwangerschaft und Stillzeit und bei gleichzeitigen Erstimpfungen, insbesondere mit Lebendimpfstoffen. Als vordringlich zu klärende Fragen in künftigen Forschungsprojekten wurden genannt: Langzeitwirksamkeit und –sicherheit, Sicherheit in der Schwangerschaft, bei operativen Eingriffen und bei Impfungen, sowie bei zurückliegender Tuberkulose, mögliche Prädiktoren für Ansprechen und Toxizität zur gezielteren Patientenselektion, Dosisoptimierung, Zusammenhänge zwischen der Entwicklung radiologischer Schäden und Langzeitwirksamkeit.

Insgesamt werden alle Empfehlungen als explizit zeitabhängig bewertet mit dem ausdrücklichen Hinweis, daß insbesondere neue Sicherheitsdaten, aber auch pharmakoökonomische Daten, zukünftig zu einer Änderung der Empfehlungen führen können.

C. 5.3.3. Smolen JS et al. (2000)

Smolen JS et al. (2000)¹⁶⁶: Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 59:504-5

In diesem Report einer Konsensuskonferenz von Mai 2000 formuliert eine Gruppe führender europäischer Rheumatologen, darunter Vertreter zweier deutscher Zentren, einen Konsens zur Indikationsstellung für Beginn und Abbruch einer anti-TNF alpha-Therapie bei RA. Zunächst wird der Standpunkt bekräftigt, daß alle Patienten mit aktiver RA mit Basistherapeutika behandelt werden sollten. Es wird aber eben-

falls anerkannt, daß die Langzeitwirksamkeit der konventionellen Basistherapeutika begrenzt und Toxizitätsprobleme häufig sind. Die Teilnehmer schließen, daß zur Zeit TNF alpha-Antagonisten denjenigen Patienten vorbehalten bleiben sollen, deren Erkrankung resistent gegenüber einer konventionellen Basistherapie ist. Es wird das Versagen mindestens einer Basistherapie mit Methotrexat gefordert. Patienten, bei denen ein anderes Basistherapeutikum versagt hat, sollten zunächst einen Behandlungsversuch mit Methotrexat in ausreichender Dosis, d.h. bis zu 25mg /Woche, absolvieren, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Patienten, bei denen mit einem Basistherapeutikum eine Remission erzielt werden konnte und das deshalb wieder ausgesetzt wurde, sollten bei erneut aktiver Erkrankung zunächst wieder dieses Basistherapeutikum erhalten. TNF alpha-Antagonisten sollten ebenfalls Patienten vorbehalten sein mit dokumentierbar aktiver Erkrankung, erkennbar entweder an der Kombination von mindestens 5 geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken und einem erhöhten systemischen Entzündungsparameter (BSG, CRP) oder einem DAS 28-Score über 3,2.

Vor Therapiebeginn wird eine vollständige körperliche Untersuchung empfohlen sowie Röntgenaufnahmen von Händen und Füßen und des Thorax. Die Aufnahmen von Händen und Füßen sollten jährlich wiederholt werden, um das Fortschreiten struktureller Gelenkdestruktionen zu dokumentieren. Bezüglich der Kontraindikationen wird allgemein auf die Fachinformationen der Hersteller verwiesen; akute und chronische Infektionen, insbesondere Tuberkulose, und kürzlich zurückliegende bösartige Erkrankungen werden explizit als Ausschlußgrund genannt.

Für die Verlaufsbeurteilung wird der Einsatz standardisierter Response-Kriterien wie diejenigen von EULAR oder ACR empfohlen. Als Faustregel wird ein Abfall des DAS28-Scores um mindestens 1,2 gefordert, um die anti-TNF alpha-Therapie fortzusetzen. Patienten, die nicht binnen 8 – 12 Wochen auf genannte Weise ansprechen, sollten die Therapie beenden. Die Autoren betonen, daß es bislang nicht geklärt ist, ob das Nichtansprechen auf einen der TNF alpha-Antagonisten das Versagen auch der anderen Substanz prädiziert.

Schließlich formulieren die Teilnehmer einige Forschungsfragen und ungelöste Probleme der TNF alpha-Therapie. Zunächst weisen sie daraufhin, daß diese Therapie die RA nicht heilt und daß ein Absetzen üblicherweise von einem Krankheitsrückfall gefolgt ist. Ob man TNF alpha-Antagonisten über einen kurzen Zeitraum einsetzen sollte zur Remissionsinduktion, um diese dann mit konventionellen Basistherapeutika zu erhalten („Induction-Maintenance“-Prinzip) sei bislang nicht erforscht. Auch sei unklar, ob es zur dauerhaften Erhaltung einer Remission ausreiche, die Dosierung zu senken oder die Verabreichungsintervalle zu strecken. Beide Fragen werden als dringend abklärungsbedürftig in zukünftigen Studien eingestuft.

C. 5.3.4. Schwietermann WD, 1999

Schietermann WD, 1999¹⁵⁷: FDA perspective on anti-TNF treatments. Ann Rheum Dis 58(Suppl. 1):I90-I91

In dieser Stellungnahme eines Vertreters der US-amerikanischen Regulationsbehörde Food and Drug Administration (FDA) wurden einige kritische Anmerkungen zu Datenlage, Studiendesigns und Forschungsbedarf bei TNF-Antagonisten geäußert. Es wurde u.a. daraufhingewiesen, daß die Langzeitsicherheit der Substanzen noch nicht ausreichend geklärt sei und neben Langzeit-Studien auch Register geführt werden sollten, um die Sicherheit unter Alltagsbedingungen und außerhalb von Studien erfassen zu können. Auch sei die Langzeitwirksamkeit, besonders bezüglich der Arretierung struktureller Gelenkschäden nicht gesichert. Die unterschiedlichen Wirkmechanismen der TNF-Antagonisten seien in Hinblick auf ihre in vivo-Effekte nicht ausreichend geklärt. Durch die raschen, starken klinischen Effekte der TNF-Antagonisten sei die Wirksamkeit der Blindung in vielen Studien fraglich, so daß unabhängige Dritte, die den Verlauf der Symptomatik während der Behandlung nicht beobachten konnten, als Untersucher bei der Beurteilung der Endpunkte eingesetzt werden sollten. Kritisch äußerte sich der Autor zu Designs, bei denen die Kontrollgruppen ausschließlich Plazebo und nicht Standardmedikation erhalten. Schließlich äußerte er die Überzeugung, daß mit den TNF-Antagonisten bei allen noch offenen Fragen, eine hoffnungsvolle, vielversprechende Methode zur Behandlung der RA entwickelt worden sei.

Frühere Therapieempfehlungen^{60,192} liegen vor, die zu einem Zeitpunkt erstellt wurden, als TNF-Antagonisten noch nicht zur Behandlung der RA zugelassen und viele der klinischen Studien noch nicht publiziert waren. Diese Empfehlungen wurden von den oben beschriebenen ersetzt, sind daher als überholt anzusehen und werden hier nicht einzeln dargestellt.

C. 5.4. Risiken bei der Anwendung von TNF alpha-Antagonisten

Daten zu unerwünschten Ereignissen bei der Therapie mit TNF alpha-Antagonisten stammen zu einem großen Teil aus den klinischen Studien. Detaillierte Angaben hierzu sind bei der Darstellung der einzelnen Studien im Kapitel C.5.2 gemacht. Wichtige Ereignisse sind in den Tabellen 29 und 30 zusammengefaßt. Insgesamt waren schwere Komplikationen in den Studien selten und überwiegend nicht signifikant häufiger als in den Kontrollgruppen. Maligne Erkrankungen traten in etwa so häufig auf, wie sie in einer alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung erwartet würden. Valide Aussagen zur Malignom-Inzidenz sind aufgrund der vergleichsweise kurzen Beobachtungszeit der meisten Studien ohnehin nicht zu treffen.

Die Autoren der Studien wiesen wiederholt daraufhin, daß schwere Infekte nicht signifikant häufiger unter TNF alpha-Antagonisten auftraten als unter Plazebo-Gabe. Da solche Ereignisse insgesamt selten waren, dürfte die Power statistischer Tests in diesem Zusammenhang aber entsprechend gering gewesen sein. Wie in den Tabellen 29 und 30 dargestellt, traten in allen analysierten Studien zusammen 3 tödliche Infektionen auf. Die Daten zeigen auch, daß bestimmte Nebenwirkungen charakteristisch waren: Etanercept führte regelmäßig zu Reaktionen an der Injektionsstelle, die allerdings meist mild waren. Demgegenüber traten bei Infliximab allergische Infusionsreaktionen auf, die deutlich seltener waren als die Einstichreaktionen bei Etanercept, aber, zumindest potentiell, auch deutlich gefährlicher. Solche Infusionsreaktionen bedingen auch die Auflage, daß Infliximab nur unter Überwachung durch medizinisches Fachpersonal appliziert werden darf und die Patienten auch nach Ende der Infusion noch weiter beobachtet werden müssen. Wie bei Charles et al.²⁷ und Hanner⁷³ zusammengefaßt, wurden bei Infliximab auch wiederholt das Auftreten von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA berichtet, die sonst typisch sind für den systemischen Lupus erythematoses. Tatsächlich wurden auch in 3 Fällen Symptome dieser Autoimmunerkrankung beobachtet, die allerdings relativ zügig nach Absetzen des Infliximab wieder verschwanden.

Tabelle 29. Unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien zu Etanercept (Anzahl (%))

Studie	Infusions- / Injektions-Reaktionen		Infektion		Schwere Infektion*		Malignome		Todesfälle		Anti-ds-DNA-Ak**		Lupus-Syndrom***		Anmerkung
	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	Verum	Plazebo	
Etanercept															
Moreland et al., 1997 ¹²⁹	NR	NR	NR	NR	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	N = 180 Lt. Autoren einige Injektionsreaktionen u. Atemwegsinfekte; keine Zahlen-Angaben!
Moreland et al., 1999 ¹³⁴	71 (46)	10 (13)	81 (53)	30 (38)	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0	N = 234
Weinblatt et al., 1999 ¹⁸⁶	25 (42)	2 (7)	30 (51)	19 (63)	1 (3)	0	0	0	0	0	2 (7)	1 (3)	0	0	N = 89 1 Infekt einer OP-Wunde, die Hospitalisierung erforderte
Bathon et al., 2000 ¹⁰	140 (34)	16 (7)	295 (71)	171 (79)	NR (< 3)	NR (< 3)	5 (1,2)	2 (0,9)	2 (0,5)	0	NR	NR	0	0	N = 632 2 Tote: Bronchial-Carzinom und disseziertes Aortenaneurysma

Anti-ds-DNA-Ak = Antikörper gegen Doppelstrang-DNA. * Definitionen für schwere Infekte unterscheiden sich gelegentlich je nach Studie. ** nur während der Studie neu aufgetretene Autoantikörper. *** nur während der Studie neu aufgetretener Lupus.

Tabelle 30. Unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien zu Infliximab (Anzahl (%))

Studie	Infusions- / Injektions-Reaktionen		Infektion		Schwere Infektion*		Malignome		Todesfälle		Anti-ds-DNA-Ak**		Lupus-Syndrom***		Anmerkung
	Ve-rum	Pla-zebo	Ve-rum	Pla-zebo	Ve-rum	Pla-zebo	Ve-rum	Pla-zebo	Ve-rum	Pla-zebo	Ve-rum	Pla-zebo	Ve-rum	Pla-zebo	
Infliximab															
Elliott et al., 1993 ³⁹	0	-	2 (10)	-	0	-	0	-	0	-	2 (10)	-	0	-	N = 20 Keine Kontrollgruppe
Elliott et al. 1994 ³⁷	1 (2)	0	5 (10)	1 (4)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N = 73
Kavanaugh et al., 2000 ⁶⁸	4 (19)	0	5 (24)	3 (43)	0	0	0	0	0	0	4 (19)	0	1 (4,8)	0	N = 28
Maini et al., 1998 ¹¹⁵	5 (5,7)	0	28 (32)	3 (21)	2 (2,3)	0	0	0	1 (1,2)	0	8 (9,2)	0	1 (1,2)	0	N = 101 1 bakt. Endophthalmitis 9 Wo. n. letzter Gabe; 1 tödl. Staphylokokken-Sepsis 15 Wo. nach letzter Gabe
Lipsky et al., 2000 ¹⁰⁶	0	0	150 (44)	31 (35)	27 (8)	5 (6)	5 (1,5)	0	5 (1,5)	3 (3,4)	33 (9,7)	0	1 (0,3)	0	N = 428 2 Tote bei Infliximab durch schw. Infekte: 1 disseminierte Tuberkulose; 1 Coccidiomykosis

Anti-ds-DNA-Ak = Antikörper gegen Doppelstrang-DNA. * Definitionen für schwere Infekte unterscheiden sich gelegentlich je nach Studie. ** nur während der Studie neu aufgetretene Autoantikörper. *** nur während der Studie neu aufgetretener Lupus.

Neben den Daten, die in den klinischen Studien erhoben wurden, sind verschiedene Untersuchungen und Fallberichte publiziert worden über unerwünschte Ereignisse beim Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten.

C. 5.4.1.Keane J et al. (2001)

Keane J et al. (2001)⁹¹: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor (alpha)-neutralizing agent. N Engl J Med 345: 1098-1104

Diese Studie untersuchte systematisch alle Meldungen von Tuberkulose-Fällen nach Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten, die bei der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) eingingen.

Methoden: Die FDA überwacht die Sicherheit pharmazeutischer und medizinischer Produkte, die neu zugelassen wurden, über das Adverse Event Reporting System (AERS). Dieses Überwachungssystem ist passiv, in dem es auf spontane Berichte von Patienten, Ärzten und Herstellern aufbaut. Meldungen können auch bei Verdacht erfolgen: Der zeitliche Zusammenhang zwischen Exposition und unerwünschtem Ereignis ist nicht relevant für die Aufnahme der Meldung in das Register. Die Autoren analysierten alle Meldungen über Tuberkulose-Fälle, die während oder nach Behandlung mit TNF alpha-Blockern aufgetreten waren. Hierbei wurden sowohl klinisch, radiologisch und labortechnisch basierte Diagnosen berücksichtigt. Bei jedem Fall versuchten die Autoren, Kontakt zum Melder aufzunehmen, Detailinformationen zu sammeln, und Hinweise über vorbestehende latente Tuberkulose zu gewinnen.

Ergebnisse: Im Zeitraum von der Zulassung 1998 bis Ende Mai 2001 gingen Berichte über 70 Fälle von Tbc bei Infliximab-behandelten Patienten ein. Nur 17 der 70 Fälle waren in den USA aufgetreten, die Mehrzahl der Meldungen (45/70) kam aus Europa, davon 10 Fälle aus Spanien, 8 aus Italien und 7 aus Frankreich. Insgesamt traten 91% der Fälle in Ländern auf, die eine niedrige Inzidenz für Tuberkulose aufweisen mit weniger 20 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Nur bei 11% der Patienten war eine frühere Tuberkulose nachweisbar, bei 3% gab es eine kurz zurückliegende Exposition

Nur bei einem Drittel der Patienten handelte es sich um eine Lungentuberkulose, von 11% der Fälle fehlten nähere Angaben, die übrigen hatten extrapulmonale Manifestationen. Ein knappes Viertel der Fälle zeigte einen disseminierten Befall. Die Diagnostik erfolgte in 57% der Fälle durch kulturellen Mykobakterien-Nachweis, bei 23% durch Nachweis säurefester Stäbchen aus Biopsien oder Abstrichen und bei 3% über Polymerase-Kettenreaktion. Bei 17% waren keine Angaben erhältlich. Die betroffenen Patienten waren zwischen 18 und 83 Jahre alt. Von ihnen waren 64% Frauen, Infliximab wurde bei 67% wegen rheumatoider Arthritis, bei 25% wegen

Morbus Crohn und bei den übrigen wegen verschiedener Arthritiden eingesetzt. Die Zeit von der ersten Infliximab-Gabe bis zur Diagnose der Tuberkulose betrug im Median 12 Wochen bei einer Spannweite von 1 bis 52 Wochen. Die Zahl der erhaltenen Infusionen bis Diagnosestellung betrug im Median 3. Die Mehrzahl (79%) nahm zusätzlich zu Infliximab andere immunsuppressive Medikamente. Von den 70 Tuberkulose-Fällen starben 12. Die Meldungen für 4 dieser Patienten geben einen Zusammenhang des Todes mit der Tuberkulose an (s. auch Tabelle 31).

Auf der Basis der AERS-Daten und von Zahlen zum Einsatz von Infliximab bei RA schätzten die Autoren die Inzidenz der Tuberkulose unter US-amerikanischen RA-Patienten mit Infliximab-Behandlung im zurückliegenden Jahr auf 24,4 Fälle pro 100.000 Patienten pro Jahr. Die Hintergrund-Inzidenz von Tuberkulose bei RA-Patienten in den USA beträgt 6,2 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr (95%-Konfidenzintervall: 0,6 -34,0).

Im AERS-Register sind weitere Infektionen gemeldet für Patienten mit Infliximab-Therapie: 12 Fälle von Listeriose, 9 mit Pneumocystis carinii-Pneumonie, 7 mit Histoplasmose, 7 mit schweren Candida-Infektionen und 6 mit Aspergillose.

Nach Zahlen der Hersteller waren bis zur Veröffentlichung der vorliegenden Studie in den insgesamt 147.000 Patienten mit Infliximab behandelt worden (davon in den USA: 121.000, übrige Regionen: 26.000). Die Zahl für Etanercept betrug 102.000. Während unter den Infliximab-behandelten Patienten 70 Tuberkulose-Fälle gemeldet waren, lagen für Etanercept nur Meldungen über 9 Fälle vor.

Tabelle 31. Tuberkulose-Fälle unter Patienten mit Infliximab bis Mai 2001: Meldungen bei der Food and Drug Administration.⁹¹

Variable	Fälle (%)
N	70
Alter (Jahre)	
Median	57
Spannbreite	18 – 83
Weitere Immunsuppressiva	55 (79)
Indikation:	
RA	47 (67)
M. Crohn	18 (26)
Andere	5 (7)
Intervall von Infliximab-Start bis Tbc-Diagnose (Wochen)	
Median	12
Spannbreite	1 – 52
Land	
USA	17 (24)
Europa	45 (64)
Spanien	10
Italien	8
Frankreich	7
Andere	20
Befall	
Lunge	22 (31)
Extrapulmonal, nicht disseminiert	23 (33)
Extrapulmonal, disseminiert	17 (24)
Unbekannt	8 (11)

Tbc = Tuberkulose

C. 5.4.2. Einzelfallberichte

Diverse Einzelfallberichte wurden identifiziert, in denen Komplikationen unter TNF alpha-Blockade berichtet wurden:

Baghai et al.⁶ berichten über eine tödliche Pneumokokkensepsis bei einer 37-jährigen RA-Patientin, die mit seit 7 Monaten mit Etanercept und Prednisolon behan-

delt war. Pritchard¹⁴⁸ beschrieb einen Fall von chronischer, minimal aktiver Hepatitis C bei einer RA-Patientin, die unter Etanercept-Therapie aktiviert wurde und zu starkem Transaminasen-Anstieg führte. Carter et al.²² berichtete über das Auftreten eines schweren Abszesses in den Halsweichteilen bei einer 60-jährigen RA-Patientin. Als Verursacher wurden Streptokokken identifiziert. Eine Besonderheit in diesem Fall war, daß die Patienten splenektomiert war, und der Autor wies daraufhin, daß sowohl eine funktionierende Milz als auch TNF alpha für die Immunabwehr gekapselter Bakterien notwendig seien und die Kombination aus Splenektomie und TNF alpha-Blockade riskant sei. Brion et al.¹⁹ beschrieben zwei Patientinnen, die nach Etanercept-Therapie schweren Hautauschlag zeigten. Histologisch ergab sich bei einer von ihnen das Bild eines diskoiden Lupus erythematoses, bei der anderen eine nekrotisierende Vaskulitis der Haut. Beide Patientinnen blieben negativ für antinukleäre Antikörper und Antikörper gegen Doppelstrang-DNA. Nach Absetzen von Etanercept verschwanden die Erscheinungen innerhalb von 2 Wochen. Auch Galaria et al.⁶⁴ berichteten einen Fall von nekrotisierender, leukozytoklastischer Vasculitis bei eine 58-jährigen Mann mit RA nach 2 Wochen Etanercept. Auch hier traten keine Autoantikörper auf. Bloom¹³ diskutierte den Fall eines 7-jährigen Mädchens mit juveniler chronischer Polyarthritits, das nach 5 Monaten Etanercept-Therapie einen Typ-I-Diabetes mellitus entwickelte. Es ließ sich jedoch zeigen, daß Diabetes-assoziierte Autoantikörper bereits vor der Etanercept-Gabe vorgelegen hatten. Ob Etanercept die Manifestation getriggert hat, war nicht zu entscheiden. Bei einem Patienten wurde unter der Therapie mit Etanercept eine demyelinisierende Krankheit mit klinischen Zeichen einer multiplen Sklerose diagnostiziert; auch hier ist ein ursächlicher Zusammenhang unklar¹²⁸.

C. 6. Diskussion

C.6.1. Diskussion der Methodik

C. 6.1.1. Literaturrecherche, -auswahl und -bearbeitung

Die Technologie der Antagonisierung des Tumor-Nekrose-Faktors alpha ist vergleichsweise neu und befindet sich in der Phase der Übernahme in die klinische Routine bei der Behandlung der schweren RA. Erste Dosisfindungsversuche und Phase-I-Studien zu Infliximab bei RA erschienen 1993, Untersuchungen zu Etanercept kamen später. Die systematische Recherche erstreckte sich daher auf den Zeitraum ab 1993. Es wurde Wert auf eine breite Literaturrecherche gelegt, zugleich mußten Publikationen über den Einsatz von TNF-Antagonisten bei anderen Erkrankungen wie Sepsis, chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten, aber auch anderen Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises (z.B. M. Bechterew, Psoriasis-Arthritis und juvenile chronische Polyarthritits) herausgefiltert werden. Neben als Journal-Artikel vorliegenden Publikationen wurden neueste Daten in Form von Kongreßabstracts bis Ende 2001 eingeschlossen, sofern es sich um Fortsetzungen oder Weiterbeobachtungen von Studien handelte, deren Methodik bereits in Artikelform vollständig vorlag. Auf diese Weise sollte einerseits Aktualität erreicht, andererseits aber die Schwierigkeit vermieden werden, daß die methodische Qualität bei Kongreßabstracts oft kaum beurteilbar ist. Bei Daten, die bereits in Journal-Artikeln publiziert waren, wurden Kongreß-Abstracts mit gleichem Inhalt nicht noch einmal eingeschlossen. Insbesondere zur Suche nach Konsensus-Statements oder Expertenempfehlungen wurden die Internetseiten von Fachgesellschaften herangezogen. Die große Zahl nicht-systematischer, deskriptiver Reviews wurde vor allem dazu genutzt, die dort zitierte Literatur durchzusehen, um eventuell in der Recherche nicht identifizierte Studien zu identifizieren. Eine potentielle Fehlerquelle der Literaturrecherche lag in der Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Publikationen. Obwohl die meisten wissenschaftlichen Publikationen, insbesondere große randomisierte klinische Studien, in englischer Sprache publiziert werden, könnten kleinere Beobachtungsstudien hierdurch unberücksichtigt geblieben sein. Insgesamt sind die Auswirkungen dieser Fehlerquelle jedoch als gering einzustufen, da alle relevanten Publikationen, die in den berücksichtigten Reviews zitiert wurden, auch in der Literaturrecherche aufgefunden worden waren. Ein- und Ausschluß der Literatur erfolgte nach apriori definierten Ein- und Ausschlußkriterien. Zur Bewertung der Qualität der berücksichtigten Publikationen wurden, wo angebracht, vorgegebene, standardisierte Checklisten herangezogen.

C. 6.1.2. Publikationen

Insgesamt 9 randomisierte klinische Studien zu TNF-Antagonisten bei adulter RA konnten identifiziert werden. Die Technologie wurde in diesen sowohl mit der alleinigen Gabe von Plazebo als auch mit der etablierten Standardtherapie, d.h. der Gabe von Methotrexat, verglichen. Die überwiegende Mehrzahl der Studien wurde an Patienten mit länger bestehender, gegen Methotrexat refraktärer RA durchgeführt, also der Population, auf die sich die erste Forschungsfrage bezog. Auch zu Patienten mit früher, bislang unbehandelter RA fand sich eine große randomisierte, klinische Studie. Weiterhin fanden sich frühe, nicht-kontrollierte Studien, Fallberichte und Auswertungen von Registern zu Sicherheitsaspekten. Richtlinien im engeren Sinne konnten nicht identifiziert werden, wohl aber mehrere, aktuelle Empfehlungen, sowohl der deutschen Fachgesellschaft sowie internationaler Expertengruppen unter deutscher Beteiligung. Insgesamt kann die Datenlage als ausreichend bezeichnet werden, um die Forschungsfragen zu beantworten.

C. 6.2. Diskussion der Ergebnisse

C. 6.2.1. Notwendigkeit verbesserter Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Die medizinischen Möglichkeiten bei der Therapie der RA sind nicht befriedigend^{145, 147}. Die eigentliche Ursache der Erkrankung ist bis heute nicht bekannt. Die RA ist ein chronisches Leiden, das durch medizinische Interventionen nicht geheilt werden kann. Bereits kurzfristig führt die Erkrankung zu erheblichen Schmerzen und Funktionseinschränkungen durch anhaltende Entzündung^{52, 124, 180}. Mittel- und langfristig treten bei einem relevanten Teil der Patienten strukturelle Schäden am Bewegungsapparat auf in Form von Zerstörungen an Knorpel und Knochen sowie Deformierung und fixierter Fehlstellung von Gelenken. Die Folgen sind irreversibler Funktionsverlust und Behinderung. Die sozialmedizinische Prognose der RA ist weiter ernst^{32, 33, 51, 85, 124, 125, 145}, in dem bereits in frühen Phasen der Erkrankung häufige Perioden der Arbeitsunfähigkeit auftreten und viele Patienten längerfristig berufs- oder erwerbsunfähig werden.

Bereits vor der Entwicklung von TNF alpha-Antagonisten hatte sich die Behandlung der RA grundlegend geändert. Bis in die siebziger Jahre orientierte sich die Therapie zunächst an kurzfristigen Symptomen, indem mit nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Acetylsalicylsäure Schmerzen und andere Entzündungssymptome gemildert wurden. Aggressivere Pharmakotherapie wurde erst eingesetzt, wenn milde Verfahren die Symptomatik nicht mehr zu unterdrücken vermochten. Hierzu wurde in der rheumatologischen Literatur häufig das Bild einer Pyramide verwendet, an deren Spitze erst immunsuppressive Therapien standen^{25, 26}. Vor allem die unbefriedigen-

den Langzeitergebnisse haben jedoch dazu geführt, daß heute so früh wie möglich der Entzündungsprozeß durch medizinische Intervention herunterreguliert werden soll. Es wird empfohlen, daß Patienten möglichst rasch nach Sicherung der Diagnose mit Substanzen therapiert werden, die nicht nur die Symptome, sondern den Krankheitsverlauf beeinflussen^{141, 175}. Im englischen Sprachraum werden sie als „Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs“ (DMARDs) bezeichnet, im Deutschen ist der Terminus „Basistherapie“ gebräuchlich. Im Unterschied zu symptomatisch-schmerzstillenden Pharmaka konnte für Basistherapeutika, insbesondere für Methotrexat, ein hemmender Effekt auf das Fortschreiten struktureller Destruktionen gezeigt werden¹⁸⁵.

Auch dieses Therapieprinzip stößt jedoch an Grenzen: Die Toxizität dieser Substanzen ist relevant, und nicht selten müssen Basistherapeutika wegen mangelnder Verträglichkeit abgesetzt werden¹⁴¹. Auch ihre Wirksamkeit ist begrenzt, indem ein Teil der Patienten initial nicht anspricht, bei einem weiteren Teil die Wirkung nach unterschiedlich langer Zeit wieder nachläßt¹⁰⁰. Es ist deshalb ein dringender Bedarf nach Therapiemöglichkeiten zu konstatieren, die einerseits sowohl die akut-entzündliche Aktivität mit Schmerz und reversiblen Funktionsverlust und die chronisch-fortschreitende Destruktion mit der Folge des irreversiblen Funktionsverlustes wirksam unterbinden und andererseits ein vertretbares Nebenwirkungsprofil zeigen. Bedarf für neue Interventionsmöglichkeiten besteht insbesondere für refraktäre Verläufe, bei denen mehrere Basistherapeutika nicht zum Erfolg geführt haben, und bei denen praktisch keine weiteren Möglichkeiten zur Progressionshemmung bestehen. In Fortsetzung des stattgehabten Paradigmenwechsels hin zu früher, effektiver Suppression der Krankheitsaktivität sind aber auch weitere Optionen für die Frühtherapie wünschenswert, um das Auftreten struktureller Schäden am Bewegungsapparat gar nicht erst zuzulassen.

TNF alpha-Antagonisten sind Produkt eines genaueren Verständnisses der Pathophysiologie bei der rheumatischen Entzündung^{43, 108}. Die Erkenntnisse über die Struktur und die zentrale Rolle von Zytokinen und ihrer Rezeptoren im Krankheitsprozeß und insbesondere der exponierten Funktion des TNF alpha haben den Boden für die Entwicklung einsatzreifer TNF alpha-Blocker bereitet. Erstmals werden hier humane oder chimäre, d.h. aus humanen und tierischen Bausteinen zusammengesetzte, und mit Methoden rekombinanter Gentechnologie erzeugte immunologische Moleküle als Therapeutikum für die RA eingeführt. Sie ermöglichen eine Intervention an einer einzelnen Komponente des Entzündungsprozesses und sind damit weit spezifischer als konventionelle Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Methotrexat. Wirkmechanismus, Sicherheitsfragen, aber auch Therapiekosten unterscheiden sich somit deutlich von den bisher etablierten therapeutischen Optionen. Im weiteren wird die Evidenz dafür zu diskutieren sein, wie weit TNF alpha-Antagonisten den oben beschriebenen, eindeutigen Bedarf nach zusätzlichen und überlegenen Behandlungsverfahren erfüllen.

C. 6.2.2. Zielgrößen in der klinischen Forschung

Vor der Interpretation der Ergebnisse klinischer Studien sind einige methodologische Aspekte für die klinische Forschung bei der RA zu diskutieren. Es handelt sich um eine chronische, aber nicht akut lebensgefährliche Erkrankung, so daß, anders als z.B. bei Infektionserkrankungen oder malignen Erkrankungen weder Heilungs- noch Mortalitätsraten geeignete Maßstäbe zur Bewertung des Behandlungserfolges sind. Vielmehr gibt es ein Spektrum relevanter Parameter, die in Kapitel C.2.2 eingehend dargestellt wurden.

Aufgrund der Vielfalt Patienten- oder Arzt-zentrierter, lokaler oder systemischer, kurz- oder langfristiger Parameter waren die Zielgrößen in klinischen Untersuchungen zur RA über lange Zeit kaum standardisiert oder vergleichbar⁴⁷. Die Durchführung und Interpretation klinischer Studien war demnach schwierig. Dem wurde in jüngerer Zeit Abhilfe geschaffen, in dem von Fachgesellschaften autorisierte und von Regulatorik-behörden unterstützte Kriterien erarbeitet wurden zur Bestimmung der Krankheitsaktivität¹⁷⁷, und des Funktionsstatus⁵⁷, zur Bemessung struktureller Schäden^{159, 178} und zur Definition eines Ansprechens auf therapeutische Interventionen^{46, 179}. Der Vielfalt der möglichen Parameter entsprechend handelt es sich überwiegend um zusammengesetzte Indizes, die mehrere Komponenten quantitativ oder semiquantitativ erheben und zusammenfassen.

Die vorliegenden Studien zu TNF alpha-Antagonisten haben vor allem Indizes des Ansprechens auf Therapie („Response“) als primäre Zielgröße verwendet. Am häufigsten eingesetzt und vor allem in den neuesten Publikationen bevorzugt wurden die Response-Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), die ein Ansprechen semiquantitativ abgestuft als eine Besserung um 20%, 50% oder 70% definieren⁴⁶. Die Bestimmung der einzelnen Komponenten ist nicht einheitlich: sie werden z.T. werden von einem Untersucher gezählt (Gelenke), vom Patienten genannt (Morgensteifigkeit) oder anhand psychometrischer Verfahren (HAQ-Funktions-Score, Schmerzskala) erfragt, oder labortechnisch gemessen (CRP). Der überwiegende Teil dieser Komponenten muß verglichen mit dem Ausgangszustand vor Therapiebeginn um jeweils 20%, 50% oder 70% gebessert sein, damit das jeweilige Ansprech-Kriterium erfüllt ist. Ganz ähnlich sind die Paulus-Kriterien aufgebaut¹⁴³. Auch ist die zusammenfassende Quantifizierung der Veränderungen in Prozent sehr pragmatisch gehandhabt: Die Größen sind teilweise objektiv (CRP-Wert), semiobjektiv (druckschmerzhaftes Gelenk) oder vollständig subjektiv (Gefühl morgendlicher Steifigkeit), sie sind teilweise diskret (Gelenke) oder stetig (CRP, Schmerzskala, etc.), auch werden Indizes mit grundsätzlich Ordinalskalen-Niveau (HAQ) wie Intervallskalen gehandhabt. Wichtiger noch für die Interpretation der Ansprechraten ist es, zu beachten, daß sie *relativer* Natur sind, in dem sie nur die prozentuale Veränderung von einem Ausgangszustand beschreiben und der absolute Zustand, in dem sich ein Patient nach Therapie befindet, an ihnen allein nicht abgelesen werden kann. Ein Patient mit initial sehr hoher Krankheitsaktivität ist auch nach einem 50%igen Ansprechen noch immer sehr krank. Ein Ansprechen um 20% mag hier kaum merklich sein.

Die prinzipielle Möglichkeit einer Regression zur Mitte ist in randomisierten, klinischen Studien allerdings wenig bedeutsam, sofern die Patientengruppen zu Studienbeginn vergleichbar waren. Hingegen ist ein Bodeneffekt zu beachten, indem bei wenig aktiver Erkrankung eine Reduktion aller Parameter um 70% kaum zu erzielen ist, wenn einige schon vor Therapie fast im Normbereich lagen. Patienten, die beispielsweise einige druckschmerzhaft Gelenke und relevante Schmerzen aufweisen, bei denen aber sonst ein fast normales CRP, wenig Funktionseinschränkung, wenige geschwollene Gelenke und niedrige ärztliche Aktivitätseinschätzung vorliegt, werden selbst bei guter Besserung der problematischen Parameter nicht die Kriterien 50%- oder gar 70%iger Besserung erfüllen, da die übrigen, bereits zu Beginn kaum erhöhten Parameter gar nicht so stark weiter fallen können. Dennoch mag die Therapie zu fast völligem Wohlbefinden geführt haben und keineswegs unwirksam gewesen sein. Insgesamt sind die Vorteile der Response-Kriterien des ACR bzw. von Paulus dennoch offenkundig, indem sie eine standardisierte Erfassung des breiten Spektrums an Krankheitsäußerungen erlauben und zudem relativ einfach zu bestimmen sind. Da sie aber nur relative Veränderungen widerspiegeln, müssen zur Interpretation der absoluten Wirksamkeit einer Therapie genaue Angaben zur Patientenpopulation bei Studienbeginn vorliegen. Das gilt besonders, wenn Resultate verschiedener Studien verglichen werden sollen. Kollektive mit initial nur niedriger Krankheitsaktivität sind wegen des Bodeneffekts eher eingeschränkt studierbar.

Einige andere Kriterien wurden vorgeschlagen, die dieses Problem der rein relativen Bewertung des Therapieerfolges zu umgehen versuchen. So verlangen die Response-Kriterien der European League Against Rheumatism (EULAR)¹⁷⁹ unter Verwendung des Disease Activity Scores (DAS)¹⁷⁷ für die Einstufung des Ansprechens als „gut“ nicht nur, daß der Ausgangswert um einen gewissen Punktwert gefallen sein muß, sondern auch der absolute Wert der nach Therapie vorliegenden Krankheitsaktivität eine definierte Grenze nicht überschreiten darf. Ganz ohne Bezugnahme auf den Ausgangsstatus kommt die Definition der *Remission* bei RA aus, die Pinals¹⁴⁴ vorgeschlagen hat. Letztere wurde aber in nur einer der TNF alpha-Studien als sekundäre Zielgröße verwendet¹¹⁵. Die EULAR-Response-Kriterien sind in keiner der identifizierten Studien zur Anwendung gelangt, sondern lediglich in einem Kongreßabstract mit den ACR-Response-Kriterien verglichen worden⁴.

Während die beschriebenen Response-Kriterien vor allem die aktuelle entzündliche Aktivität abbilden, dienen radiologische Scores zur Erfassung kumulativer Gelenkdestruktion. Die meisten Studien verwenden modifizierte Versionen des ursprünglich von Sharp vorgeschlagenen Verfahrens¹⁵⁹ (s. Kap. C2.2). Der Score ergibt sich, indem jedes befallene Gelenk je nach Schwere des Defekts einen Punktwert zugeordnet bekommt und diese dann addiert werden, so daß sowohl Zahl als auch Schwere berücksichtigt wird. Dem Score ist nicht anzusehen, ob er durch zahlreiche leicht beschädigte oder einige wenige schwer zerstörte Gelenke zu Stande kommt. In klinischen Studien wird der Progreß der Schäden beurteilt, so daß im Unterschied zu den obigen Response-Kriterien bei optimaler Therapie die Differenz von Ausgangs- und Abschlußscore möglichst gering sein sollte. Um eine statistisch verwertbare Progres-

sion radiologischer Veränderungen beobachten zu können, müssen längere Beobachtungszeiträume gewährleistet sein, da selbst bei Patienten mit aktiver RA die Schäden über Jahre akkumulieren. Sie wurden daher nur bei zwei der identifizierten Studien berücksichtigt, die über eine längere Beobachtungszeit (≥ 1 Jahr) durchgeführt wurden^{10, 114, 106}. Progression in radiologischen Scores wird interpretiert als früher Indikator struktureller Gelenkdestruktion. Bis diese sich klinisch als Funktionsverluste und Behinderung faßbar manifestieren, vergehen zumeist längere Zeiträume, die von kontrollierten klinischen Studien aus logistischen Gründen nur schwer abzudecken sind.

C. 6.2.3. TNF alpha-Antagonisten bei refraktärer RA

Studienlage, Studienqualität und Ergebnisse

Sowohl für Etanercept wie für Infliximab wurden zunächst kurze Dosisfindungs- und Verträglichkeitsstudien durchgeführt, in denen die TNF alpha-Antagonisten teilweise als Einzelgabe³⁷ oder appliziert über 2 bis 4 Wochen^{132, 88} an vergleichsweise kleinen Patientenzahlen untersucht wurden. Für diese Studien wurden Patienten ausgewählt, die bereits mehrere Basistherapien versucht hatten und trotzdem weiter eine hohe entzündliche Krankheitsaktivität aufwiesen. Schon bei diesen frühen Studien ließ sich nach der kurzen Intervention eine deutliche Wirksamkeit der Präparate demonstrieren.

Etanercept wurde im Gegensatz zu Infliximab auch in größeren und länger dauernden Studien (bis 6 Monate) gegen alleinige Plazebo-Gabe untersucht¹³⁴. Auch über diese längeren Zeiträume blieb die Überlegenheit gegenüber Plazebo erhalten. In diesen Studien wurde die Basistherapie bei Studieneintritt stets abgesetzt: Patienten in den Kontrollgruppen erhielten lediglich Plazebo-Gaben und symptomatische Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika oder niedrig dosierten Cortisonderivaten. Dabei wurden allerdings die Grenzen dieses Designs deutlich, in dem mehr als zwei Drittel der Kontrollpatienten die Studie vorzeitig abbrechen mußten wegen inakzeptabel hoher Krankheitsaktivität.

Infliximab wurde vornehmlich in Step-up-Designs der laufenden Methotrexat-Therapie zugesetzt und mit der alleinigen Weitergabe des Methotrexat in den Kontrollgruppen verglichen^{88,106,115,186}. Die Kombination von Methotrexat und Infliximab war durchweg signifikant überlegen. Der Effekt der Kombination aus Infliximab und Methotrexat wurde systematisch untersucht von Maini et al.¹¹⁵. Dabei fiel vor allem bei niedrig dosiertem Infliximab ohne begleitendes Methotrexat auf, daß zwar ein initiales Ansprechen erkennbar war, der Effekt aber rasch nachließ. Begleitende immunologische und pharmakokinetische Untersuchungen erklärten das Phänomen, in dem ohne Methotrexat-Gabe von einem hohen Prozentsatz der Patienten Antikörper gegen Infliximab gebildet wurden, die zum Verschwinden der Substanz aus dem Blut

fürten. Methotrexat verminderte durch seine immunsuppressive Wirkung dieses Phänomen deutlich. Die Immunogenität von Infliximab dürfte durch den Mauseanteil des Moleküls erklärt sein. Die Daten führten dazu, daß die Zulassung von Infliximab nur auf die Kombinationstherapie mit Methotrexat beschränkt wurde. Bei Etanercept ist Vergleichbares nicht beobachtet worden, da es keine tierischen Anteile enthält.

Bezüglich der Validität der diskutierten Studien zu Infliximab in Kombination mit Methotrexat ist bemerkenswert, daß die gewählten Methotrexat-Dosen mit 7,5 bzw. 10mg/Woche am unteren Ende des Dosis-Spektrums liegen. Die Erhöhung auf gängige Dosierungen von 15 bis 25mg/Woche war in den Studienprotokollen untersagt und führte zur Klassifikation als Non-Responder. Es ist daher nicht auszuschließen, daß die Überlegenheit der Infliximab-enthaltenden Therapie gegenüber der alleinigen Methotrexat-Therapie geringer ausgefallen wäre, wenn effektivere Dosierungen zugelassen worden wären. In der anschließenden, großen Phase-III-Studie (ATTRACT-Studie)^{106,107,114} wurden allerdings in Kontroll- und Interventionsgruppen ausreichende Methotrexat-Dosierungen von mindestens 12,5 mg/Woche gegeben. Die Auswertung zeigte wiederum eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie.

Auch für Etanercept wurde schließlich die Kombination mit Methotrexat an 89 Patienten randomisiert und doppelblind untersucht¹⁸⁶. Auch hier fand sich eine signifikante Überlegenheit der Kombination gegenüber alleiniger Methotrexat-Therapie.

Erstmals wurde in der ATTRACT-Studie auch die Progression radiologisch sichtbarer Gelenkdestruktion anhand der van der Heijde-Modifikation des Sharp-Scores¹⁷⁸ untersucht. In allen Infliximab-Gruppen blieb der mediane Score über ein Jahr unverändert, während er bei Kontrollpatienten im Median um 4 Score-Punkte (ca. 9%) zunahm. Dieser Unterschied zu Infliximab war hochsignifikant. Somit konnte erstmalig die Überlegenheit der TNF alpha-Blockade nicht nur bei der Senkung der Krankheitsaktivität, sondern auch bei der Progressionshemmung struktureller Gelenkschäden gezeigt werden.

Die diskutierten Studien waren durchweg in Design, Durchführung und Analyse hochwertig. Von der ersten Verträglichkeitsstudie bei Infliximab³⁹ abgesehen handelte es sich bei allen um kontrollierte Studien mit randomisierter Verteilung der Patienten auf die Studienarme und einer, soweit ersichtlich, lege artis durchgeführten Plazebo-Kontrolle mit Doppelblindung. Die Blindung mag durch den starken und schnell einsetzenden Effekt des Verums allerdings teilweise unterlaufen worden sein, wie die Food and Drug Administration anmerkte¹⁵⁷. Auch wurde vereinzelt die Qualität des Etanercept-Plazebos bemängelt, was aber nicht allgemein geteilt wurde^{28,50,183}. Die Patientenpopulationen der Studien, mehrheitlich Frauen im Alter um 50 Jahre mit mehrjähriger Krankheitsdauer, waren vergleichbar. Alle Patienten hatten trotz Methotrexat-Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität. Die Ergebnisse der Studien sind weitgehend einheitlich.

Es ist aber ebenfalls festzuhalten, daß die Grenzen des Prinzips deutlich wurden: Die

von drei bis vier Fünfteln der Patienten erreichte 20%ige Besserung stellt eine nur partielle Linderung dar und führt angesichts der hohen Krankheitsaktivität der Patienten vor Therapie sicherlich noch nicht zu einem befriedigenden klinischen Ergebnis. Darüber hinaus bedeuten diese Daten auch ein fehlendes Ansprechen bei immerhin jedem fünften Behandelten. Die weitergehende und klinisch aussagekräftigere Halbierung der Krankheitsaktivität war im Mittel nur bei etwa 30% – 50% der Patienten zu erreichen. Die einer Remission nahe kommende Verbesserung um 70% war nur bei einer kleinen Gruppe zwischen 10 und 25% der Patienten erreichbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die meisten der diskutierten Studien, insbesondere die großen, randomisierten Phase-III-Studien, waren internationale Multicenter-Studien. Diejenigen zu Infliximab fanden unter Teilnahme deutscher Zentren und Einschluß deutscher Patienten statt. Die übrigen Zentren stammten vornehmlich aus Europa und Nordamerika. Der größte Teil der Studienpopulationen bestand aus Patientinnen kaukasischer Ethnizität. Die Therapie der RA in den westlichen Industrienationen ist basiert auf sehr ähnlichen Prinzipien und verwendet die gleichen Therapeutika. Aus diesen Erwägungen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der diskutierten Untersuchungen auf die Verhältnisse in Deutschland als gut zu bewerten.

Insgesamt ist damit die Evidenz gegeben, um die Forschungsfrage nach der medizinischen Wertigkeit der TNF alpha-Antagonisten bei refraktärer RA zu beantworten.

C. 6.2.4. TNF alpha-Antagonisten bei früher RA

Grundsätzlich erscheint die Überlegung sinnvoll, TNF alpha-Antagonisten bei früher RA zu untersuchen, nachdem sie bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und nach Versagen von Methotrexat deutliche Wirksamkeit gezeigt hatten. Die früher übliche, sogenannte Pyramide der RA-Behandlung mit Substanzen wie Acetylsalicylsäure und nicht-steroidalen Antiphlogistika als First-Line-Präparate und Einsatz von immunsuppressiven Basistherapeutika erst, wenn alle mildereren Optionen nicht mehr wirkten, ist gänzlich verlassen worden¹⁸⁹. Die rein entzündungshemmenden Substanzen erreichten in vielen Fällen eine passagere Suppression der akuten Krankheitszeichen, es zeigte sich aber, daß die strukturellen Gelenkdestruktionen dennoch fortschritten und zu schlechten Langzeitergebnissen mit irreversiblen Funktionsverlusten führten^{137, 175}. Verschiedene Studien konnten zeigen, daß regelmäßig bereits in den ersten Jahren der Erkrankungen relevante Gelenkschäden auftreten und rasch fortschreiten^{52,180}. Die gegenwärtige Maxime in der RA-Therapie sieht daher eine Basistherapie so früh wie möglich nach Diagnosestellung vor, um der Entstehung von Destruktionen vorzubeugen¹⁷⁵, soweit die verfügbaren Pharmaka dies vermögen. Einige Studien haben für aggressive Initialtherapien, bestehend aus Kombinationen von Basistherapeutika, bessere mittelfristige Ergebnisse gezeigt als

für eine Monotherapie^{14,136}. Daher empfehlen manche Autoren ein Step down-Konzept mit besonders intensiver Behandlung in der Frühphase der Krankheit¹⁴⁶. Da TNF alpha-Antagonisten die Progression von Gelenkschäden bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nicht nur besser hemmten als Methotrexat, sondern über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nahezu zum Stillstand brachten^{106,107}, lag es nahe, einen ähnlich überlegenen Effekt auch bei Patienten mit früher Erkrankung zu erwarten.

Zur Beantwortung der zweiten Forschungsfrage dieses Reports nach Wertigkeit von TNF alpha-Antagonisten bei früher RA liegt eine große, randomisierte Studie mit Etanercept vor¹⁰.

Neben der Suppression der Krankheitsaktivität wurde in dieser Studie als zweite Zielgröße das Fortschreiten von Gelenkdestruktionen analysiert. Die Patienten waren selektiert für ein hohes Risiko, einen ungünstigen Verlauf mit raschem Eintritt irreversibler Gelenkdestruktionen zu haben. Sie hatten über ihren bisherigen Krankheitsverlauf eine rasche Zunahme der Schäden von 11 Sharp-Score-Punkten pro Jahr gezeigt, was äquivalent ist mit der 80-100%igen erosiven Zerstörung eines einzelnen Gelenks und dem gänzlichen Verlust eines Gelenkspalts.

Anders als in den meisten beschriebenen Studien wurde hier die Besserung der Krankheitsaktivität aber nicht anhand von Ansprechraten zu einzelnen Zeitpunkten verglichen, sondern das kumulative Vorliegen von Verbesserungen des Ausgangszustands über die Zeit, d.h. die Fläche unter der Krankheitsaktivitätskurve. Für diese Zielgröße ergab sich für Etanercept eine signifikante Überlegenheit gegenüber Methotrexat. Die Progression radiologisch sichtbarer Gelenkschäden war in beiden Gruppen relativ gering. Während der ersten 6 Monate war die Progression in der Methotrexat-Gruppe signifikant stärker als bei Etanercept. In den zweiten 6 Monaten glichen sich die Gruppen jedoch weitgehend an, die Differenz war nicht mehr signifikant.

Die Überlegenheit des Etanercept in dieser Studie ist erklärungsbedürftig. Betrachtet man die Ansprechraten nach den ACR-Kriterien zu verschiedenen Einzelzeitpunkten, so ist Etanercept bezüglich 20%iger und 50%iger Verbesserung bis Monat 4 dem Methotrexat überlegen. Danach sind die Differenzen nicht mehr signifikant. Nach 12 Monaten erfüllten 72% der Etanercept- und 66% der Methotrexat-Gruppe die ACR20%-Kriterien ($p > 0.05$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Suppression der Krankheitsaktivität beruhen also nicht auf einer absolut stärkeren Wirksamkeit, sondern auf einem schnelleren Wirkungseintritt des Etanercept! Dadurch jedoch, daß die Autoren, anders als bei den meisten übrigen Studien, die Fläche unter der Aktivitätskurve als primäre Zielgröße wählen, setzt sich der schnellere Effekt des Etanercept am Anfang bis zur Auswertung bei 12 Monaten fort. Ähnliches ergibt sich für die radiologischen Befunde. Die Veränderungen im Sharp-Score zeigen nur in den ersten 6 Monaten einen signifikanten Unterschied. In den zweiten 6 Monaten hielt Methotrexat ein Fortschreiten der Gelenkschäden ähnlich wirksam auf wie Eta-

nercept. Die Unterschiede bezüglich des Wirkeintritts mögen durch das Studienprotokoll verstärkt worden sein, das eine einschleichende Dosierung des Methotrexat vorsah mit einer niedrigen Initialdosis von 7,5 mg/Woche, die erst über 2 Monate stufenweise auf eine eher übliche Dosis von 20mg/Woche heraufgesetzt wurde. In einer als Abstract veröffentlichten Nachbeobachtung bis Monat 24 zeigte sich bei Patienten, die ursprünglich zu Methotrexat randomisiert worden waren, weiter ein Trend zu höheren Sharp-Score-Werten. Die Interpretation ist dadurch erschwert, daß nach der einjährigen Studienphase die Methotrexat-Patienten Etanercept zu ihrer Therapie hinzugefügt oder anstelle von Methotrexat genommen hatten. Angesichts der raschen Progression von 11 Score-Punkten pro Jahr vor Studienbeginn ist die tatsächliche Progression von ca. 1,4 bzw. 2,8 Punkten in zwei Jahren als deutliche Hemmung in *beiden* Studiengruppen zu werten.

Bezüglich der Forschungsfrage nach der Indikation von TNF alpha-Antagonisten bei früher RA ist auf der Basis der beschriebenen Studie festzuhalten: Selbst bei Patienten mit früher RA, die eine hohe Krankheitsaktivität und allgemein als ungünstig angesehene prognostische Marker (Rheumafaktoren, frühe Erosionen) aufweisen, ist das Ansprechen auf Etanercept oder Methotrexat nach wenigen Monaten nicht mehr signifikant unterschiedlich. Etanercept wirkt schneller als Methotrexat. Während der etwa 4 Monate, die das Methotrexat benötigte, um mit Etanercept weitgehend gleichzuziehen, war der Progressionsunterschied bei den Gelenkschäden absolut gesehen gering, obgleich statistisch signifikant (bei sehr großem Stichprobenumfang). Ob dies die Bevorzugung des Etanercept gegenüber Methotrexat als Erst-Therapie der frühen RA zu rechtfertigen vermag, ist sehr kritisch zu beurteilen. Die Daten könnten jedoch zu weiteren Studien mit der Frage Anlaß bieten, ob ein kurzfristiges Zusetzen des schnellen Etanercept bis zum Wirkungseintritt des Methotrexat effektiv ist. Dies entspräche einem „Induction-Maintenance“-Konzept, bei dem einer zeitlich begrenzten intensiveren Induktionstherapie eine weniger aggressive (und weniger kostenintensive) Erhaltungstherapie folgt.

C. 6.2.5.Konsensus Statements und Therapieempfehlungen

Sowohl internationale Konsensuskonferenzen^{60-63,166} wie die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie⁹⁹ konstatieren die Wertigkeit von TNF alpha-Antagonisten zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses bei Patienten, bei denen eine oder mehrere Basistherapien versagt haben und die Erkrankung trotz Methotrexat-Gabe weiter aktiv bleibt. Die Indikation bleibt gegenwärtig auf eben solche Fälle des Versagens einer Methotrexat-Monotherapie beschränkt und schließt die frühe RA ohne Methotrexat-Vorbehandlung nicht ein. Gegenüber der internationalen Expertengruppe sind die Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaft dahingehend restriktiver, daß zur Indikationsstellung neben der Methotrexatgabe eine zweite nicht ausreichend wirksame Basistherapie gefordert wird. Auch weisen die Publikationen auf die Wissenslücken bezüglich der längerfristigen Sicherheit von

TNF alpha-Antagonisten hin. Ernsthafte Infektionskrankheiten werden übereinstimmend als Kontraindikation genannt. Darüber hinaus wird beim Einsatz von TNF alpha-Antagonisten auch außerhalb von Studien und in der Betreuung des individuellen Patienten eine standardisierte Dokumentation des klinischen Ergebnisses gefordert. Weiterhin fordert die deutsche Fachgesellschaft, daß nur im Umgang mit immunsuppressiv wirkenden Therapien erfahrene Ärzte TNF alpha-Blocker einsetzen sollten. Basierend auf den Studiendaten, nach denen bei Patienten, die auf TNF alpha-Antagonisten ansprechen, die Effekte innerhalb weniger Wochen erkennbar werden, wird weiter empfohlen, nach 12 Wochen wirkungsloser Therapie den Behandlungsversuch wieder abzubrechen, da danach kein Ansprechen mehr erwartet werden kann.

Zusammenfassend decken sich die Empfehlungen bezüglich des Stellenwertes von TNF alpha-Antagonisten in der RA-Therapie weitgehend mit den oben diskutierten Schlußfolgerungen zu den Forschungsfragen dieses Reports, nach denen eine überlegene Wirksamkeit bislang nur für Patienten mit aktiver Erkrankung gesichert ist, die gegen eine Behandlung mit Methotrexat refraktär ist.

C. 6.2.6.Nebenwirkungen und Nutzen-Risiko-Abschätzung

TNF alpha ist ein zentrales Zytokin in der Entzündungsreaktion. Seine Antagonisierung könnte daher theoretisch zu einer relevanten Beeinträchtigung auch solcher Entzündungsreaktionen führen, die zur Abwehr von Infektionserregern oder maligne transformierter Zellen notwendig sind. In den klinischen Studien waren schwere unerwünschte Ereignisse selten. Bei etwa 1800 in Studien eingebrachten Patienten wurden 3 tödliche Infektionen verzeichnet, davon eine disseminierte Tuberkulose. Die Zahl der aufgetretenen malignen Erkrankungen lag nahe der bei einer Normalpopulation zu erwartenden Inzidenz. Milde Infektionen, vor allem des oberen Respirationstraktes waren zahlreicher, aber nicht signifikant häufiger als in den Placebo-behandelten Kontrollgruppen. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß die Studienpatienten selektiert waren und chronische oder akute Infekte in den meisten Studien Ausschlusskriterien darstellten. Weiterhin waren relevante Begleiterkrankungen häufig explizite Ausschlusskriterien. Bei Einsatz der Technologie unter medizinischen Alltagsbedingungen, möglicherweise weniger restriktiver Indikationsstellung oder genauer Voruntersuchung und natürlich der Verabreichung an weit größere Patientenzahlen mögen Komplikationen zu Tage treten, die in den klinischen Studien nicht beobachtet worden waren. Meldungen an Hersteller oder Regulationsbehörden oder gar die Publikation in Fachzeitschriften sind passive Überwachungsverfahren, so daß die tatsächliche Zahl unerwünschter Ereignisse eher unvollständig erfaßt sein dürften. Einzelne Fallberichte über schwere Zwischenfälle wurden in den Literaturrecherchen identifiziert, darunter Septikämie⁶, kutane Vasculitis¹⁹, Abszeßbildung²², Diabetes mellitus Typ I¹³. Eine systematische Auswertung des Registers der Food and Drug Administration in den USA hat insbesondere eine besorgniserregende Kompli-

kation ergeben, die mit der Gabe vornehmlich von Infliximab assoziiert scheint, nämlich das Auftreten oder die Reaktivierung einer Tuberkulose⁹¹. In den publizierten klinischen Studien war ein solcher Fall berichtet worden¹⁰⁶. Insgesamt waren bis Mai 2001 70 Fälle dokumentiert an Patienten, die zuvor oder simultan Infliximab erhielten. Mindestens 4 Patienten starben in Zusammenhang mit der Tuberkulose. Bemerkenswert war der hohe Anteil atypischer Verläufe mit disseminierter Ausbreitung auch oder vollständig außerhalb der Lungen, was die Diagnosestellung erschwerte. Die Autoren des Berichts errechneten eine Schätzung der Tuberkulose-Inzidenz bei Infliximab-Patienten auf der Grundlage von Herstellerangaben über Patientenzahl und Behandlungsdauer. Diese überschritt mit 24,4/100.000 Einwohner pro Jahr deutlich die geschätzte Tuberkulose-Inzidenz bei amerikanischen RA-Patienten im Allgemeinen (6,2 /1000.000 Einwohner pro Jahr), lag aber nicht außerhalb deren 95%-Konfidenzintervalls. Für Etanercept waren 9 Fällen gemeldet, was auch bei Berücksichtigung der um etwa ein Drittel niedrigeren Zahl der exponierten Patienten klar höher liegt. Die Ursachen für diese Diskrepanz sind nicht abschließend zu klären. Möglicherweise sind hier die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Präparate bedeutsam, in dem Infliximab im Unterschied zu Etanercept nicht nur freies TNF alpha bindet, sondern auch zellgebundenes, bis hin zur Komplement-vermittelten Lyse TNF-beladener Zellen. In jedem Fall erscheint die mittlerweile erfolgte Einführung eines Warnhinweises in die Packungsbeilage des Infliximab gerechtfertigt. Auch hatte die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie die bereits vor Erscheinen des Berichts theoretische Möglichkeit einer Tuberkuloseaktivierung berücksichtigt und in ihren Empfehlungen explizit darauf hingewiesen⁹⁹, verbunden mit der Forderung, vor Therapiebeginn eine Röntgenaufnahme des Thorax vorzunehmen und nach Hinweisen auf eine abgelaufene Tuberkulose zu fahnden. Neben der Tuberkulose lagen auch einzelne Meldungen anderer Fälle von opportunistischen Infektionen vor wie *Pneumocystis carinii*, Histoplasmose oder Aspergillose. Zusammengefaßt scheint das Risiko schwerer opportunistischer Infekte bei TNF alpha-Blockade insgesamt niedrig zu sein, wobei es dem behandelnden Mediziner obliegt, individuell erhöhte Risiken zu identifizieren und die Patienten unter Therapie sorgfältig zu überwachen, wie dies auch beim Einsatz anderer, ebenfalls potenter Immunsuppressiva bei rheumatischen Krankheiten (Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Azathioprin, etc.) nötig ist.

Unter Infliximab entwickelten etwa zwischen 9 und 19% der Patienten Antikörper gegen Doppelstrang-DNA, unter Etanercept etwa zwischen 4 und 7%. In klinischen Studien wurden bei 3 Infliximab-Patienten Symptome eines Lupus erythematoses festgestellt. Obwohl in den klinischen Studien nicht berichtet, erschienen Fallberichte von Autoimmun-Komplikationen auch bei Etanercept^{13, 19, 128}. Das Risiko ist also unter der Therapie zu berücksichtigen. Durchgehend bildeten sich die Autoimmunphänomene nach Absetzen jedoch zügig und ohne Komplikationen an inneren Organen zurück, so daß die Gefahr für den Patienten begrenzt erscheint.

C. 6.2.7. Vergleichbarkeit der TNF alpha-Antagonisten

Etanercept und Infliximab unterscheiden sich erheblich in Struktur, Wirkungsmechanismus, Pharmakokinetik und Applikationsweise. Unter dem Aspekt der Wirksamkeit ist bei der gegenwärtigen Datenlage eine Überlegenheit der einen oder anderen Substanz nicht valide festzustellen. Beide Substanzen haben in mehreren Studien sowohl allein als in Kombination mit Methotrexat eine eindeutige klinische Wirksamkeit gezeigt. Die Studien waren insgesamt qualitativ sehr hochwertig. Ein Vergleich der Phase-III-Studien^{186,114} zeigt, daß dort bei Etanercept die Response-Raten etwas höher lagen als in der Infliximab-Studie. Zugleich waren die Ergebnisse in der Plazebo-Gruppe der Etanercept-Studie aber ebenfalls insgesamt besser, so daß das Patientengut sich möglicherweise systematisch unterschied, obgleich sich dies an den Baseline-Charakteristika nicht ablesen läßt. Ohne eine Studie, in der beide Präparate direkt verglichen werden, läßt sich die Frage nicht valide klären. Unter praktischen Gesichtspunkten ergeben sich Unterschiede: Etanercept muß zweimal wöchentlich verabreicht werden in Form einer subkutanen Injektion, was meistens nach entsprechendem Training von den Patienten selbst oder von Angehörigen vorgenommen werden kann. Infliximab muß in Form einer Infusion intravenös appliziert werden, wobei die Patienten aus Sicherheitserwägungen während der gesamten Infusionszeit von 2 Stunden durch medizinisches Personal überwacht werden müssen. Dies beeinträchtigt die Praktikabilität der Substanz deutlich. Allerdings sind die Applikationsintervalle mit 8 Wochen deutlich länger. Die kürzeren Applikationsintervalle bei Etanercept spiegeln die deutlich kürzere Halbwertszeit wider. Diese könnte theoretisch im Falle einer Komplikation, wie z.B. eines akuten schweren Infekts, von Vorteil sein, da die TNF-blockierende Wirkung nach Absetzen schneller nachläßt als bei Infliximab. Ob dies das Management akuter Komplikationen tatsächlich verbessert, ist durch empirische Daten jedoch nicht belegt. Eine klare Einschränkung der Indikation für Infliximab ergibt sich daraus, daß es bislang nur zur Kombinationstherapie mit Methotrexat zugelassen ist. Patienten, bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Methotrexat vorliegt, kommen daher nicht für eine Infliximab-Therapie in Frage. Für beide Präparate wurden schwere unerwünschte Ereignisse berichtet, insbesondere schwere Infektionen und Autoimmunphänomene. Die Meldungen von Tuberkulose-Fällen sind bei Infliximab allerdings klar höher, die Gründe dafür sind unklar. Daher wurden auch nur für Infliximab besondere Warnhinweise in die Packungsbeilage aufgenommen.

Die Studienlage erlaubt hingegen keine abschließenden Aussagen, inwieweit TNF alpha-Antagonisten die einzige Alternative zur alleinigen Weitergabe von Methotrexat bei refraktärer RA sind. Es muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß in den oben diskutierten Studien TNF alpha-Antagonisten hinzugegeben wurden bei Patienten, bei denen Methotrexat allein unbefriedigende Wirkung hatte. Die Kontrollgruppe erhielt demnach weiter eine Therapie, deren mangelnde Wirksamkeit bereits bei Studienbeginn offenbar war. Es stellt sich die Frage, ob nicht durch Zugabe auch anderer Wirkprinzipien die unzureichende Methotrexat-Wirkung gebessert werden kann,

z.B. Ciclosporin A¹⁷⁶. Trotz anfänglicher Toxizitätsbedenken wurden auch Daten zur Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Methotrexat und dem neueren Basistherapeutikum Leflunomid¹⁸⁴ bei einer ähnlichen Patientengruppe generiert, die mit einer ACR20%-Verbesserung bei 71% und ACR50% bei 39% der Patienten ähnlich ausfallen wie bei TNF alpha-Antagonisten, allerdings aus einer kleinen, offenen und unkontrollierten Studie stammen. Obwohl nicht Gegenstand dieses Reports, ist darauf hinzuweisen, daß Kombinationen traditioneller Basistherapeutika mit drastisch niedrigeren Behandlungskosten verbunden sind. Um die endgültige Rolle der Kombination aus Methotrexat und TNF alpha-Antagonisten in der Behandlung der RA zu bestimmen, wären im nächsten Schritt Vergleichsstudien mit Kombinationstherapien aus Methotrexat mit anderen Basistherapeutika notwendig. Auf diese Weise sollte geklärt werden, ob TNF alpha-Antagonisten nicht nur der Fortführung einer bereits versagenden Methotrexat-Monotherapie überlegen sind, sondern auch den alternativen Intensivierungsverfahren. Solche Studien liegen bislang nicht vor.

C. 6.3.Klinische Relevanz

Angesichts der weiterhin nicht befriedigenden Langzeitergebnisse in der Behandlung der RA, sind neue Konzepte, die auch im Falle eines Versagens der Standardtherapien noch die Krankheitsaktivität kontrollieren können, von größter klinischer Relevanz. TNF alpha-Antagonisten ermöglichen auch bei unzureichender Wirkung des Goldstandards Methotrexat bei einer Mehrheit der Patienten eine signifikante, partielle Besserung, und bei einem relevanten Teil der Patienten eine Halbierung oder noch stärkere Suppression der Krankheitsaktivität zu erzielen. Es ist wichtig zu berücksichtigen, daß die in den Studien gebräuchliche Definition der Besserung nicht nur Arztdefinierte Variablen, sondern stets auch vom Patienten erlebte Veränderungen beinhaltet, wie Schmerzzrückgang, verbesserte Beweglichkeit und geringere Funktionseinschränkung⁴⁶. Auch die durch TNF alpha-Antagonisten demonstrierte weitgehende Verlangsamung der Gelenkerstörung ist von klinischer Relevanz, da sie zukünftige irreversible Funktionseinschränkungen verhindern oder zumindest verzögern könnte.

C. 6.4.Beantwortung der Forschungsfragen

Für die Forschungsfrage nach der Wertigkeit von TNF alpha-Antagonisten bei fortgeschrittener Rheumatoider Arthritis, bei der die Standardtherapie nicht zu befriedigenden Ergebnissen führt, läßt sich anhand der analysierten Evidenz schlußfolgern, daß TNF alpha-Antagonisten eine wirksame therapeutische Technologie darstellen. Bei einem großen Teil dieser Patienten ist eine signifikante, zumindest partielle Besserung der Krankheitsaktivität und eine Verzögerung struktureller Gelenkschäden zu erzielen, was auch für Parameter der Lebensqualität, wie Schmerz und Funktionssta-

tus, gilt.

Für Patienten mit früher rheumatoider Arthritis, bei denen noch kein Behandlungsversuch mit der Standardtherapie Methotrexat oder anderen Basistherapeutika unternommen wurde, ist auch bei Vorhandensein hoher Krankheitsaktivität und ungünstiger prognostischer Faktoren die Überlegenheit von TNF alpha-Antagonisten derzeit nicht gesichert. In der bislang vorgelegten randomisierten, kontrollierten Studie zu dieser Patientengruppe wurde zwar ein schnellerer Wirkeintritt mit TNF alpha-Blockade als mit Methotrexat beobachtet, wobei sich nach etwa einem halben Jahr jedoch die Wirkungen angleichen.

Schwere unerwünschte Wirkungen von TNF alpha-Antagonisten wurden selten beobachtet, waren aber in Einzelfällen tödlich. Insbesondere dem Auftreten gefährlicher Infektionen, und hier vor allem der Tuberkulose, muß Rechnung getragen werden durch sorgfältige Überwachung und gründlichen Ausschluß von Kontraindikationen. Autoimmunphänomene, wie das Auftreten eines Lupus erythematodes-ähnlichen Krankheitsbildes, wurden vereinzelt ebenfalls beobachtet, klangen aber nach Absetzen komplikationslos ab.

C. 7.Schlußfolgerung

TNF alpha-Antagonisten stellen eine wirksame Technologie dar, um die Krankheitsaktivität und das Fortschreiten struktureller Gelenkschäden bei refraktärer RA zu kontrollieren. Bei der Mehrzahl der Patienten ist eine rasch einsetzende, signifikante, aber meist nur zumindest partielle Besserung zu erwarten. Eine mehr als kurzfristige Überlegenheit gegenüber einer Standardtherapie ist bei Patienten mit früher RA bislang nicht eindeutig belegt. Schwere Komplikationen sind selten, aber möglich.

Forschungsbedarf und Ausblick

Bezüglich des Einsatzes von TNF alpha-Antagonisten bei Patienten mit unzureichender Wirkung der Standardtherapie besteht auf drei Feldern Bedarf nach weiteren Untersuchungen:

Erstens muß geklärt werden, ob sich die nach relativ kurzer Beobachtungszeit festgestellte, signifikante Progressionshemmung struktureller Gelenkschäden auf lange Sicht aufrecht erhalten läßt oder ein Wirkungsverlust nach Langzeittherapie über mehrere Jahre eintritt. Darüber hinaus wäre es wichtig zu erfahren, wie weit sich durch TNF alpha-Antagonisten die Langzeitergebnisse bezüglich des Funktionsstatus und auch sozialmedizinischer Variablen wie z.B. Erwerbsunfähigkeit verbessern lassen.

Zweitens sollte die Wertigkeit der TNF alpha-Antagonisten bei Methotrexat-Versagen in Studien nicht nur eruiert werden im Vergleich mit der Fortsetzung der unzurei-

chend wirksamen Methotrexat-Monotherapie, sondern auch mit konventionellen Intensivierungen, z.B. der Kombination von Methotrexat mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin oder mit Leflunomid. Letztere Verfahren gehen mit eindeutig niedrigeren Behandlungskosten einher.

Drittens wären Studien sehr wünschenswert, in denen Etanercept und Infliximab im direkten Vergleich untersucht werden, um eventuell relevante Unterschiede in puncto Wirksamkeit, aber auch Sicherheit valide abklären zu können.

Bei der frühen RA ohne Vorbehandlung mit Methotrexat besteht nach derzeitiger Datenlage der Vorteil von TNF alpha-Antagonisierung vor allem in der schnelleren Kontrolle der Krankheitsaktivität, obgleich nur eine randomisierte, kontrollierte Studie hierzu vorliegt. Hier wäre es wissenswert, ob eine initiale, zeitlich begrenzte Intensivierung einer Methotrexat-Standardtherapie mit TNF alpha-Antagonisten eine raschere Suppression der Krankheitsaktivität und die Verhinderung auch früher Gelenkschäden ermöglicht, die sich dann mit Methotrexat fortsetzen ließe im Sinne einer Induktions-Erhaltungs-Strategie.

Neben Infliximab und Etanercept werden in naher Zukunft weitere TNF-Antagonisten zur Praxisreife gebracht werden, die möglicherweise noch stärkere Wirksamkeit oder günstigere Verträglichkeit aufweisen. So ist beispielsweise monoklonale Anti-TNF-alpha-Antikörper D2E7 in Erprobung¹⁴⁹, der ausschließlich aus humanen Komponenten besteht, so daß möglicherweise die Induktion neutralisierender Antikörper, wie sie bei Infliximab beobachtet wurde, ausbleibt und keine zwingende Kombination mit einem Immunsuppressivum notwendig ist. Auch werden andere Zytokine zum Ziel therapeutischer Interventionen, wie der erst kürzlich eingeführte Interleukin1-Antagonist Anakinra zeigt. Insgesamt steht das Konzept gezielter Zytokin-Antagonisierung zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen noch in der Anfangsphase und dürfte über die vorliegenden Substanzen hinaus in Zukunft weitere Therapieoptionen hervorbringen.

D Literatur

1. Abo K. Koskenvuo M. Tuominen J. Kaprio J: Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *Journal of Rheumatology* 13:899-902, 1986
2. American College of Rheumatology: Position Statement: New agents for arthritis. <http://www.rheumatology.org/position/finalnewtherapies.html>
3. Antoni C. Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 17(6 Suppl 18):S73-S77, 1999
4. Antoni C. Kavanaugh A. Manger B. Kalden J. Keenan G. Schaible R. Harriman G. Marsters P. Responses to infliximab therapy in the ATTRACT Trial assessed with the Disease Activity Score (DAS); clinical response measured by DAS correlates with arrest of radiologic progression and shows higher response rates than ACR20 criteria. *Arthritis & Rheumatism* 43 (9) Suppl.: S227 (Abstract), 2000
5. Arnett FC. Edworthy SM. Bloch DA. McShane DJ. Fries JF. Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 31:315-24, 1988
6. Baghai M. Osmon DR. Wolk DM. Wold LE. Haidukewych GJ. Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clinic Proceedings*. 76(6):653-6, 2001
7. Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 17(6 Suppl 18):S69-72, 1999
8. Bathon JM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 344(3):240, 2001 (Letter)
9. Bathon JM. Clinical opportunities of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis: An international roundtable. *American Journal of Managed Care*. 5(8 Suppl S):S480-S482, 1999 Guidix
10. Bathon JM. Martin RW. Fleischmann RM. Tesser JR. Schiff MH. Keystone EC. Genovese MC. Wasko MC. Moreland LW. Weaver AL. Markenson J. Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 343(22):1586-93, 2000
11. Baumgartner SW. Tumor necrosis factor inactivation in the management of rheumatoid arthritis. *Southern Medical Journal*. 93(8):753-759, 2000

12. Bickston SJ. Lichtenstein GR. Arseneau KO. Cohen RB. Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 117(6):1433-1437, 1999
13. Bloom BJ. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 43(11):2606-2608, 2000
14. Boers N. Verhoeven AC. Markusse HM. Van de Laar MA. Westhovens R. van Denderen JC. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulphasalazine with sulphasalazine in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 350:309-18, 1997
15. Bondeson J. Maini RN. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: The clinical experience with infliximab (Remicade (TM)). *International Journal of Clinical Practice*. 55(3):211-216, 2001
16. Breedveld F. New tumor necrosis factor-alpha biologic therapies for rheumatoid arthritis. *European Cytokine Network*. 9(3):233-8, 1998
17. Breedveld FC. Tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine*. 1(2):107-109, 2001
18. Breedveld FC. Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis: cytokine targets. *Rheumatology (Oxford)*. 38 Suppl 2:11-3, 1999
19. Brion PH. Mittal-Henkle A. Kalunian KC. Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 131(8):634, 1999
20. Calabrese LH. Rheumatoid arthritis and primary care: the case for early diagnosis and treatment. *Journal of the American Osteopathic Association*. 99(6):313-21, 1999
21. Camussi G. Lupia E. The future role of anti-tumour necrosis factor (TNF) products in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 55(5):613-20, 1998
22. Carter JD. Kanik KS. Valeriano J. Neck mass in a rheumatoid arthritis patient taking etanercept. *Jcr-Journal of Clinical Rheumatology*. 6(2):80-81, 2000
23. Carteron NL. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. *Molecular Medicine Today*. 6(8):315-323, 2000
24. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 2: the newer drugs and drug strategies. *American Journal of Therapeutics*. 8(3):163-79, 2001
25. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 1: the older drugs. *American Journal of Therapeutics*. 8(2):123-43, 2001

26. Cassidy JT. Medical management of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs*. 58(5):831-850, 1999
27. Charles PJ. Smeenk RJ. De Jong J. Feldmann M. Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis & Rheumatism*. 43(11):2383-90, 2000
28. Cook DA. Dimick JB. Gallagher DC. Etanercept in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 340(25):2000, 1999 (Letter)
29. Cooksey LJ. Enbrel: A TNF-receptor blocker for treating patients with refractory rheumatoid arthritis. *Hospital Formulary*. 34(3):211-15, 1999
30. den Broeder AA. van den Hoogen FH. van de Putte LB. Isolated digital vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis: good response to tumour necrosis factor alpha blocking treatment. [Journal Article] *Annals of the Rheumatic Diseases*. 60(5):538-9, 2001
31. Dinant HJ. Dijkmans BAC. New therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Pharmacy World & Science*. 21(2):49-59, 1999
32. Doeglas D. Suurmeijer T. Krol B. Sandermann R. Leeuwen M. Rijswijk M: Work disability in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 55:455-60, 1995
33. Eberhardt K. Larsson BM. Nived K: Early rheumatoid arthritis – some social, economical and psychological aspects. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 22:119-23, 1993
34. EBM Reviews - ACP Journal Club Infliximab at different doses was effective for rheumatoid arthritis after unsuccessful methotrexate treatment [Therapeutics] *ACP Journal Club*. 133(1):16, 2000
35. Efficacy of etanercept in the treatment of children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *European Journal of Pediatrics*. 159(10):785, 2000
36. El Desoky ES. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: An overview. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 62(2):92-112, 2001
37. Elliott MJ. Maini RN. Feldmann M. Kalden JR. Antoni C. Smolen JS. Leeb B. Breedveld FC. Macfarlane JD. Bijl H. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 344(8930):1105-10, 1994
38. Elliott MJ. Maini RN. Feldmann M. Long-Fox A. Charles P. Bijl H. Woody JN. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*. 344(8930):1125-7, 1994
39. Elliott MJ. Maini RN. Feldmann M. Long-Fox A. Charles P. Katsikis P. Brennan FM. Walker J. Bijl H. Ghayeb J. Treatment of rheumatoid arthritis with chi-

- meric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis & Rheumatism*. 36(12):1681-90, 1993
40. Emery P. Infliximab: a new treatment for rheumatoid arthritis. *Hospital Medicine*. 62(3):150-152, 2001
41. Enbrel - TNF blocker for treating rheumatoid arthritis refractory to standard agents. *Hospital Formulary*. 33(12):1159, 1998
42. Engel A. Roberts J. Burch TA: Rheumatoid arthritis in adults, United States 1960-62. Public Health Service Publications 1966: 17
43. Feldmann M. Bondeson J. Brennan FM. Foxwell BMJ. Maini RN. The rationale for the current boom in anti-TNF alpha treatment. Is there an effective means to define therapeutic targets for drugs that provide all the benefits of anti-TNF alpha and minimise hazards? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58(Suppl 1):27-31, 1999
44. Feldmann M. Elliott MJ. Woody JN. Maini RN. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis. *Advances in Immunology*. 64:283-350, 1997
45. Feldmann M. Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?. *Annual Review of Immunology*. 19:163-196, 2001
46. Felson DT. Anderson JJ. Boers M. et al.: American College of Rheumatology preliminary criteria for improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 727-35, 1995
47. Felson DT. Anderson JJ. Meenan RF. Time for changes in the design, analysis, and reporting of rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis & Rheumatism* 33:140-49, 1990
48. Fenner H. Immunopharmacologic profile and therapeutic prospects of anti-TNF-alpha therapy. [German] *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 57(5):294-7, 1998
49. Fernandez-Botran R. Soluble cytokine receptors: novel immunotherapeutic agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 9(3):497-514, 2000
50. Ferracilli GF. Di Poi E. Etanercept in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 340(25):2000-2001, 1999
51. Fex E. Johnson K. Johnson U. Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *British Journal of Rheumatology* 35:1106-15, 1996
52. Fex E. Larsson BM. Nived K. Eberhardt K: Effects of rheumatoid arthritis on work status, and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *Journal of Rheumatology* 25:44-50, 1998

53. Fleischmann RM. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis for improved outcomes: Focus on etanercept, a new biologic response modifier. *Clinical Therapeutics*. 21(9):1429-1442, 1999
54. Forre O. Haugen M. Hassfeld WG. New treatment possibilities in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 29(2):73-84, 2000
55. Fox DA. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis - Inhibition of tumor necrosis factor. *Archives of Internal Medicine*. 160(4):437-444, 2000
56. Franklin CM. Clinical experience with soluble TNF p75 receptor in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 29(3):172-181, 1999
57. Fries JF. Spitz PW. Craigs RG. Holman HR: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 23: 137-45; 1980 Outix
58. Fries JF: Toward an understanding of patient outcome measurement. *Arthritis Rheum* 26:697-704, 1983
59. Furst D. Yocum D. Han C. Keenan G. Bala M. Weisman M. Spiegel M. Clinical benefits of infliximab + methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis who were nonresponders by ACR criteria. *Arthritis & Rheumatism* 44 (9) Suppl.: P168 (Abstract), 2001
60. Furst DE. Keystone E. Maini RN. Smolen JS. Recapitulation of the round-table discussion--assessing the role of anti-tumour necrosis factor therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 38 Suppl 2:50-3, 1999 Guidix
61. Furst DE. Breedveld FC. Burmester GR. Crofford L. Emery P. Feldman M. Kalden JR. Kavanaugh A. Keystone E. Lipsky PE. Maini RN. Moreland L. Smolen JS. Van de Putte L. Vischer T. Weinblatt M. Weissman M. Consensus Statement. Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 58 (Suppl.1):129-30, 1999
62. Furst DE. Breedveld FC. Burmester GR. Crofford L. Emery P. Feldman M. Kalden JR. Kavanaugh A. Keystone E. Klareskoog LG. Lipsky PE. Maini RN. Russel AS. Scott DL. Smolen JS. Van de Putte L. Vischer T. Weissman M. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Annals of the Rheumatic Diseases* 59 (Suppl.1):i1-2, 2000
63. Furst DE. Keystone EC. Breedveld FC. Kalden JR. Smolen JS. Antoni CE. Burmester GR. Crofford L. Kavanaugh A. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001). *Annals of the Rheumatic Diseases* 60:iii2-5, 2001

64. Galaria NA. Werth VP. Schumacher HR. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. *Journal of Rheumatology*. 27(8):2041-2044, 2000
65. Garrison L. McDonnell ND. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58 Suppl 1:l65-9, 1999
66. Genovese M. Martin R. Fleischmann R. Keystone E. Bathon J. Finck B. Burge D: Etanercept (Enbrel®) in early erosive rheumatoid arthritis (ERA Trial): Observations at 3 years. *Arthritis & Rheumatism* 44 (9) Suppl.: P151 (Abstract), 2001
67. Genovese M. Martin R. Fleischmann R. Keystone E. Bathon J. Spencer-Green G. Finck B: Enbrel® (Etanercept) vs. Methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (ERA Trial): Two-year follow-up. *Arthritis & Rheumatism* 43 (9) Suppl.: S269 (Abstract), 2000
68. Glennie MJ. Johnson PWM. Clinical trials of antibody therapy. *Immunology Today*. 21(8):403-410, 2000
69. Gluck O. Maricic M. Infusion therapies in rheumatic practice. *Jcr-Journal of Clinical Rheumatology*. 6(5):294-299, 2000
70. Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clinical Therapeutics*. 21(1):75-87; 1999
71. Graninger WB. Smolen JS. One-year inhibition of tumor necrosis factor-alpha: a major success or a larger puzzle? *Current Opinion in Rheumatology*. 13(3):209-213, 2001
72. Hamilton K. Clair EW. Tumour necrosis factor-alpha blockade: a new era for effective management of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 1(5):1041-52, 2000
73. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 13 Suppl 4:16-22; discussion 38, 1999
74. Harriman G. Harper LK. Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58 Suppl 1:l61-4, 1999
75. Harris ED: Rheumatoid arthritis. In: Kelley WN. Harris ED. Ruddy S. Sledge CB (Hrsg.): *Textbook of Rheumatology*. 5. Aufl., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997
76. Harris ED: Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for treatment. *New England Journal of Medicine* 322:1277-89, 1990
77. Hauselmann HJ. Mechanisms of cartilage destruction and novel nonsurgical therapeutic strategies to retard cartilage injury in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 9(3):241-50, 1997

78. Horneff G. Forster J. Seyberth HW. Michels H. Treatment of juvenile chronic arthritis with Etanercept (P75 TNF-alpha-receptor immunoglobulin fusion protein) - Recommendations of the Kommission Pharmakotherapie. [German] Zeitschrift fur Rheumatologie. 59(6):365-369, 2000 Guidix
79. Infante R. Lahita RG. Rheumatoid arthritis. New disease-modifying and anti-inflammatory drugs. *Geriatrics*. 55(3):30-2, 35-6, 39-40, 2000
80. Isaacs JD. Morgan AW. Strand V. Combination biologic therapy. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 17(6 Suppl 18):S121-S124, 1999
81. Jack D. 54-week results on infliximab attract attention at EULAR. European League against Rheumatism. [News] *Lancet*. 353(9170):2132, 1999 Jun 19.
82. Jarvis B. Faulds D. Etanercept - A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 57(6):945-966, 1999
83. Johnson CJ. Reilly KM. Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Annals of Pharmacotherapy*. 35(4):464-471, 2001
84. Jones RE. Moreland LW. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 48(3):1-4, 1999
85. Kaarela K. Lehtinen K. Luukkainen R: Work capacity of patients with inflammatory joint disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 16: 403-6, 1987
86. Kalden-Nemeth D. Grebmeier J. Antoni C. Manger B. Wolf F. Kalden JR. NMR monitoring of rheumatoid arthritis patients receiving anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Rheumatology International*. 16(6):249-55, 1997
87. Kavanaugh A. St Clair EW. McCune WJ. Braakman T. Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Journal of Rheumatology*. 27(4):841-850, 2000
88. Kavanaugh A. Lipsky P. Furst DE. Weisman M. St.Clair W. Smolen J. Kalden J. Breedveld F. Patel K. Bala M. Maini R. Infliximab improves long-term quality of life and functional status in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 43 (9) Suppl.: S147 (Abstract), 2000
89. Kavanaugh AF. Treatment options for rheumatoid arthritis. *American Journal of Managed Care*. 5(14 Suppl S):S845-S851, 1999
90. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 24(3):593-614, 1998
91. Keane J. Gershon S. Wise RP. Mirabile-Levens E. Kasznica J. Schwietremann WD. Siegel JN. Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor (alpha)-neutralizing agent. *New England Journal of Medicine* 345: 1098-104, 2001

92. Kellgren JH: Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 9:658-74, 1966
93. Keystone E. Han C. Keenan GF. Van der Heijde D. Harriman G. Infliximab plus methotrexate prevents structural damage progression in rheumatoid arthritis patients which was independent of clinical response. *Arthritis & Rheumatism* 44 (9) Suppl.: P169 (Abstract), 2001
94. Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *Journal of Rheumatology*. 26 Suppl 57:22-8, 1999
95. Kietz DA. Pepmueller PH. Moore TL. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 28(2):360-362, 2001
96. Kingsley G. Panayi GS: Joint destruction in rheumatoid arthritis: Biological bases. *Clinical & Experimental Rheumatol* 17(Suppl. 15):S3-14, 1997
97. Klareskog L. Moreland LM. Cohen SB. Sanda M. Burge DJ: Global safety and efficacy of etanercept (Enbrel®) therapy. *Arthritis & Rheumatism* 44 (9) Suppl.: P150 (Abstract), 2001
98. Koh ET. New disease modifying agents in adult rheumatoid arthritis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 30(2):170-3, 2001
99. Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Substanzen. *Z Rheumatol* 59:291-92, 2000
100. Kremer JM. Lee JK: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 29:822-31, 1986
101. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 134(8):695-706, 2001
102. Kremer JM. Weinblatt MF. Fleischmann RM. Bankhurst AD. Burge DJ: Etanercept (Enbrel®) in addition to Methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA): Long-term observations. *Arthritis & Rheumatism* 43 (9) Suppl.: S270 (Abstract), 2000
103. Larsen A: How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies. *Journal of Rheumatology* 22: 1974-5, 1995 Outix
104. Leeb BF. Sautner J. Anti-TNF-alpha therapy as a new option in treatment of rheumatoid arthritis? *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 149(19-20):554-7, 1999
105. Lipsky PE. The emerging role of anti-TNF therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *American Journal of Managed Care*. 5(8 Suppl S):S506-S509, 1999

106. Lipsky PE. van der Heijde DM. St Clair EW. Furst DE. Breedveld FC. Kalden JR. Smolen JS. Weisman M. Emery P. Feldmann M. Harriman GR. Maini RN. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *New England Journal of Medicine*. 343(22):1594-602, 2000 Nov
107. Lipsky PE. van der Heijde DM. St Clair EW. Smolen J. Furst DE. Kalden JR. Weisman M. Breedveld FC. Emery P. Keystone E. Harriman GR. Maini RN. 102-Wk clinical & radiological results from the ATTRACT Trial: a 2-year randomized controlled phase 3 trial of infliximab (Remicade ®) in pts with active RA despite MTX. *Arthritis & Rheumatism* 43 (9) Suppl.: S269 (Abstract), 2000
108. Lorenz HM. Biological agents: a novel approach to the therapy of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 9(7):1479-1490, 2000
109. Lorenz HM. Kalden JR. Biological agents in rheumatoid arthritis – which ones could be used in combinations? *BioDrugs*. 9(4):303-324, 1998
110. Lorenz HM. TNF inhibitors in the treatment of arthritis. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 1(2):188-93, 2000
111. Lovell CM. Etanercept: a new option in the management of RA. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 39(3):412-4, 1999
112. Lovell DJ. Giannini EH. Reiff A. Cawkwell GD. Silverman ED. Nocton JJ. Stein LD. Gedalia A. Ilowite NT. Wallace CA. Whitmore J. Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.. *New England Journal of Medicine*. 342(11):763-769, 2000
113. Luong BT. Chong BS. Lewder DM. Treatment options for rheumatoid arthritis: Celecoxib, leflunomide, etanercept, and infliximab. *Annals of Pharmacotherapy*. 34(6):743-760, 2000
114. Maini R. St Clair EW. Breedveld F. Furst D. Kalden J. Weisman M. Smolen J. Emery P. Harriman G. Feldmann M. Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 354(9194):1932-9, 1999
115. Maini RN. Breedveld FC. Kalden JR. Smolen JS. Davis D. Macfarlane JD. Antoni C. Leeb B. Elliott MJ. Woody JN. Schaible TF. Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 41(9):1552-63, 1998
116. Maini RN. Feldmann M. Schaible T. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? Comment on the article by Maini et al - Reply. [Letter]. *Arthritis & Rheumatism*. 42(8):1779-1781, 1999

117. Maini RN. Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annual Review of Medicine*. 51:207-229, 2000
118. Maini RN. The debut of anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis in the clinic. *Novel Cytokine Inhibitors PG*. 145-156. 2000
119. Mallya RK. Mace BEW: The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheumatology & Rehabilitation* 20: 14-17; 1981 Outix
120. Manger B. Lorenz HM. Grünke M. Voll R. Dechant C. Antoni C. Kalden JR. Zukünftiger Einsatz von Wirkstoffen gegen TNF-alpha. *Aktuelle Rheumatologie* 25:75-78; 2000
121. Markham A. Lamb HM. Infliximab - A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 59(6):1341-1359, 2000
122. Martini A. Etanercept improves active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 19(2):122-124, 2001
123. Mathias SD. Colwell HH. Miller DP. Moreland LW. Buatti M. Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clinical Therapeutics*. 22(1):128-39, 2000
124. Mau W. Bornmann M. Weber H. Weidemann HF. Hecker H. Raspe HH: Prediction of permanent work disability in a follow-up study in early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using RECPAM. *British Journal of Rheumatology* 35:652-59, 1996
125. Merkesdal S. Ruof J. Bernitt K. Schöffski O. Zeidler H. Mau W: Indirect medical costs of rheumatoid arthritis: development within the first three years after onset. *Arthritis & Rheumatism* 41: (Suppl.9) S225, 1998
126. Mikuls TR. Moreland LW. TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: infliximab versus etanercept. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2(1):75-84, 2001
127. Moder KG. New medications for use in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 84(3):280-284, 2000
128. Mohan N. Edwards ET. Cupps TR. Oliviero PJ. Siegel JN. Demyelination diagnosed during etanercept (TNF receptor fusion protein) therapy. *Arthritis & Rheumatism* 43(Suppl.):S228 (Abstract), 2000
129. Moreland LW. Baumgartner SW. Schiff MH. Tindall EA. Fleischmann RM. Weaver AL. Ettliger RE. Cohen S. Koopman WJ. Mohler K. Widmer MB. Blosch CM. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *New England Journal of Medicine*. 337(3):141-7, 1997
130. Moreland LW. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 26(Suppl 57):7-15, 1999

131. Moreland LW. Inhibitors of tumor necrosis factor: New treatment options for rheumatoid arthritis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 66(6):367-374, 1999
132. Moreland LW. Margolies G. Heck LW Jr. Saway A. Blosch C. Hanna R. Koopman WJ. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 23(11):1849-55, 1996
133. Moreland LW. Recent advances in anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis - Focus on the soluble TNF receptor p75 fusion protein, etanercept. *BioDrugs*. 11(3):201-210, 1999
134. Moreland LW. Schiff MH. Baumgartner SW. Tindall EA. Fleischmann RM. Bulpitt KJ. Weaver AL. Keystone EC. Furst DE. Mease PJ. Ruderman EM. Horwitz DA. Arkfeld DG. Garrison L. Burge DJ. Blosch CM. Lange ML. McDonnell ND. Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 130(6):478-86, 1999
135. Moreland LW. Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fusion Protein (Enbrel) as a therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 24(3):579-84., 1998
136. Möttönen R. Hannonen P. Leirisalo-Repo M. Comparison of combination therapy with single drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 353:1568-73, 1999
137. Mulherin D. Fitzgerald O. Bresnihan B. Clinical improvement and radiologic deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *British Journal of Rheumatology* 35:1263-68, 1996
138. Murray KM. Dahl SL. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) Fc fusion protein (TNFR:Fc) in rheumatoid arthritis. *Annals of Pharmacotherapy*. 31(11):1335-8, 1997
139. Nüsslein HG: Anti-Tumornekrosefaktor-Therapie: Erfahrungen mit Etanercept. *Aktuelle Rheumatologie* 25: 79-82; 2000
140. O'Dell JR. Haire CE. Erikson N. Drymalski W. Palmer W. Eckhoff PJ: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, and or a combination fo all three medications. *New England Journal of Medicine* 334: 1287-91, 1996
141. O'Dell JR. How is it best to treat early rheumatoid arthritis patients?. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. 15(1):125-137, 2001
142. Ostrov BE. Beneficial effect of etanercept on rheumatoid lymphedema. *Arthritis & Rheumatism*. 44(1):240-1, 2001
143. Paulus HE. Egger MJ. Ward JR. Williams HJ: Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease modifying antirheumatic

- drugs, based on findings in patients treated with placebo. *Arthritis & Rheumatism* 33: 477-84, 1990 Outix
144. Pinals RS. Masi AT. Larsen RA: Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24: 1308-15, 1981
145. Pincus T. O'Dell JR. Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A preventive strategy. *Annals of Internal Medicine*. 131(10):768-774, 1999
146. Pincus T. Callahan LF. Scale WG. Brooks AL. Payne LE. Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis & Rheumatism* 30:507-12, 1987
147. Pincus T. Long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 34, Suppl.2:59-73, 1995
148. Pritchard C. Etanercept and hepatitis C. [Letter]. *Jcr-Journal of Clinical Rheumatology*. 5(3):179-180, 1999
149. Rau R. Schattenkirchner M. van der Putte L. Erfahrungen mit D2E7. *Aktuelle Rheumatologie* 25: 83-88; 2000
150. Rezaian MM. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? Comment on the article by Maini et al. [Letter]. *Arthritis & Rheumatism*. 42(8):1779, 1999
151. Richter C. Wanke L. Steinmetz J. Reinhold-Keller E. Gross WL. Mononeuritis secondary to rheumatoid arthritis responds to etanercept. [Letter] *Rheumatology (Oxford)*. 39(12):1436-7, 2000
152. Saeki Y. Ohshima S. Mima T. Sasai M. Nishioka K. Shimizu M. Suemura M. McCloskey R. Kishimoto T. Suboptimal clinical response to anti-tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) antibody therapy in a patient with severe rheumatoid arthritis and lymphadenopathy. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 27(4):303-5, 1998
153. Schmeling H. Mathony K. John V. Keysser G. Burdach S. Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 60(4):410-412, 2001
154. Schuna AA. Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 57(3):225-234, 2000
155. Schuna AA. Update on treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 38(6):728-35, 1998
156. Schwebig A. Thriene W. Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Infliximab. *Aktuelle Rheumatologie* 25: 93-96; 2000

157. Schwieterman WD. FDA perspective on anti-TNF treatments. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58 Suppl 1:190-1, 1999 Guidix
158. Seymour HE. Worsley A. Smith JM. Thomas SHL. Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 51(3):201-208, 2001
159. Sharp JT. Lidsky MD. Collins LC. Moreland J: Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 14: 706-20, 1971 Outix
160. Sharp JT. Young DY. Bluhm GB. Brook A. Brower AC. et al.: How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis & Rheumatism* 28: 1326-35, 1985 Outix
161. Sharp JT: Radiographic evaluation of the course of articular disease. *Clinics of the Rheumatic Diseases* 9: 541-58, 1983
162. Shekelle PG. Woolf SH. Eccles M. Grimshaw J. The clinical guidelines: developing guidelines. *British Medical Journal* 318:593-96, 1999
163. Shire MG. Muller GW. TNF-alpha inhibitors and rheumatoid arthritis. [Review]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 8(5):531-544, 1998
164. Silman AJ. Hochberg MC: *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 2001
165. Simon LS. Yocum D. New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 39 Suppl 1:36-42, 2000
166. Smolen JS. Breedveld FC. Burmester GR. Combe B. Emery P. Kalden JR. Klareskog L. Maini RN. Numo R. van de Putte LBA. van Riel PI. Valverde VR. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis* 59: 504-505; 2000 Guidix
167. Spencer-Green G. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 59 Suppl 1:i46-9, 2000
168. St Clair EW. Therapy of rheumatoid arthritis: new developments and trends. *Current Rheumatology Reports*. 1(2):149-56, 1999
169. Steinbrocker O. Traeger CH. Batterman RT.. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *Journal of the American Medical Association* 140: 659-62, 1949 Outix
170. Strand V. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Cornerstone*. 2(2):38-50, 1999

171. Talip F. Walker N. Khan W. Zimmermann B. Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. *Journal of Rheumatology*. 28(4):868-70, 2001
172. Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. *Current Opinion in Rheumatology*. 13(3):164-169, 2001
173. Tugwell P. Boers M. OMERACT. Committee: Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. *Journal of Rheumatology* 20: 555-61, 1993
174. Tugwell P. Bombardier C: A methodological framework for developing and selecting endpoints in clinical trials. *Journal of Rheumatology* 9: 758-62, 1982
175. Tugwell P. Oritz ZB. Rheumatoid arthritis. Emerging evidence for the benefits of early and aggressive therapy. *Disease Management and Health Outcomes* 3: 141-53, 1997
176. Tugwell P. Pincus T. Yocum D. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 333:137-41, 1997
177. Van der Heijde DM. Van't Hof MA. van Riel PL. van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *Journal of Rheumatology* 20: 579-81, 1993
178. Van der Heijde DM: How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *Journal of Rheumatology* 26: 743-5, 1999 Outix
179. Van Gestel RM. Prevoo MLL. van't Hof MA. van Rijswijk MH. van de Putte LBA. et al.: Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and World Health Organisation/International League of Associations for Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum* 39: 34-40, 1996
180. Van Leeuwen MA. Van der Heijde DM. Van Rijswijk MH. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *Journal of Rheumatology* 21:425-29, 1994
181. Wargula JC. Lovell DJ. Use of etanercept in children. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 49(12):1-4, 2000
182. Watts RA. Musculoskeletal and systemic reaction to biological therapeutic agents.. *Current Opinion in Rheumatology*. 12(1):49-52, 2000
183. Weinblatt ME. Burge DJ. Etanercept in rheumatoid arthritis - reply. [Letter]. *New England Journal of Medicine*. 340(25):2001, 1999

184. Weinblatt ME. Kremer JM. Bankhurst AD. Bulpitt KJ. Fleischmann RM. Fox RI. Jackson CG. Lange M. Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *New England Journal of Medicine*. 340(4):253-9, 1999
185. Weinblatt ME. Coblyn JS. Fox DA: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 312:818-22, 1985
186. Weinblatt ME. Kremer JM. Coblyn JS. Maier AL. Helfgott SM. Morell M: Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 42: 1322-28; 1999
187. Weisman MH. TNF and anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis (RA). What we know and what we still need to know. *Ryumachi*. 37(2):142-3, 1997
188. Weyand CM. McCarthy TG. Goronzy JJ: Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 95: 2120-26, 1995
189. Wilske KR. Healey LA. Remodeling the pyramide – a concept whose time has come. *Journal of Rheumatology* 16: 565-67, 1989
190. Winchester R. Dwyer E. Rose S: The genetic basis of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics North America* 18:761-83, 1992
191. Wolfe E. Mitchell DM. Sibley TJ. et al.: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 37: 481-94, 1994
192. Wollenhaupt J. Pott HG. Weidemann H. Meyer E. Hülsemann JL. Vorläufige Kriterien für den Einsatz von TNF-Antagonisten in der Behandlung der chronischen Polyarthritits. *Akt Rheumatol* 1999, 24: 47-50 Guidix

E Anhang

E. 1. Anhang Nr. 1 Dokumente

Dokument 1: HTA-Organisationen

Reviewnr.	
Berücksichtigte Einrichtungen	Internetadressen
CRD	http://nhscrd.york.ac.uk
UK NCCHTA	http://www.soton.ac.uk/~wi/hta
CAHTA	http://www.aatm.es/ang/ang.html
INAHTA	http://www.inahta.org
SBU	http://www.sbu.se
AHCPR	http://www.ahcpr.gov
CCOHTA	http://www.ccohta.ca
CETS	http://www.msss.gouv.qc.ca/cets
HTA	http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html

Dokument 2a: Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien

Reviewnr.	
Zeitraumen: 11.06.1999 bis 23.06.1999	
Datenbanken	Jahrgänge/Monat(Woche)
MEDLINE	von 1993 bis 2001/07
EMBASE	von 1993 bis 2001/07
HealthStar	von 1993 bis 2001
Current Contents/Clinical Medicine	von 1998/(26) bis 1999/(25)
DARE	von 1994 bis 1999
Cochrane Library	von 1993 bis 2001
Dissertation Abstracts	1961 bis 07/2001
Weitere Datenquellen:	
Referenzlisten	
Kongreßabstracts (Internet/CD-ROM)	
Pharmaindustrie	

Dokument 2b: Suchstrategien

Reviewnr. 1

Datenbank: EBM-Reviews – ACP Journal Club

Software: Ovid

Datum der Recherche: 20.9.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	1
#2	Etanercept	1
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	1
#12	anti-TNF	1
#13	Rheumatoid arthritis	34
#14	#1-#12 and #13	2
#15	#14 limit to human + english or german + 1993-2001	1

Reviewnr. 2

Datenbank: Cancerlit

Software: Ovid

Datum der Recherche: 20.9.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	41
#2	Etanercept	23
#3	Remicade	7
#4	Enbrel	3
#5	TNF alpha antagonist	11
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	264
#12	anti-TNF	1515
#13	Rheumatoid arthritis	4519
#14	#1-#12 and #13	119
#15	#14 limit to human + english or german + 1993-2001	61

Reviewnr. 3
 Datenbank: Premedline 9/2001
 Software: Ovid
 Datum der Recherche: 20.9.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	30
#2	Etanercept	24
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	2
#5	TNF alpha antagonist	2
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	1
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	12
#12	anti-TNF	31
#13	Rheumatoid arthritis	3480
#14	#1-#12 and #13	19

Reviewnr. 4
 Datenbank: Cochrane Database, Best Evidence, Dare
 Software: Ovid
 Datum der Recherche: 20.9.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	1
#2	Etanercept	1
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	1
#12	anti-TNF	2
#13	Rheumatoid arthritis	140
#14	#1-#12 and #13	3
#15	#14 limit to human + english or german + 1993-2001	1

Reviewnr. 5
 Datenbank: Dissertation Abstracts
 Software: Ovid
 Datum der Recherche: 20.9.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	1
#12	anti-TNF	1
#13	Rheumatoid arthritis	164
#14	#1-#12 and #13	0
#15	#14 limit to human + english or german + 1993-2001	0

Reviewnr. 6
 Datenbank: Current Contents/Clinical Medicine
 Software: Ovid
 Datum der Recherche: 20.9.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	150
#2	Etanercept	96
#3	Remicade	16
#4	Enbrel	24
#5	TNF alpha antagonist	15
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	1
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	8
#9	tnf blocker	2
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	232
#12	anti-TNF	1170
#13	Rheumatoid arthritis	19272
#14	#1-#12 and #13	283
#15	#14 limit to human + english or german + 1993-2001	226

Reviewnr. 7

Datenbank: Medline (1990 bis 2001), Embase (1989 bis 2001),

Software: Webspirs

Datum der Recherche: 10.9.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	115
#2	Etanercept	79
#3	Remicade	12
#4	Enbrel	12
#5	TNF alpha antagonist	13
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	1
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	297
#12	anti-TNF	1630
#13	Rheumatoid arthritis	33705
#14	#1-#12 and #13	156
#15	#14 limit to human + english or german + 1993-2001	107

Reviewnr. 8

Datenbank: Healthstar

Software: Ovid

Datum der Recherche: 18.09.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	46
#2	Etanercept	30
#3	Remicade	6
#4	Enbrel	7
#5	TNF alpha antagonist	1
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0
#11	anti tumor necrosis factor	41
#12	anti-TNF	138
#13	Rheumatoid arthritis	7451
#14	#1-#12 and #13	67
#15	#14 limit to human + english or german + 1993-2001	48

Reviewnr. 9
 Datenbank: HTA
 Software: Website igm.nlm.nih.gov
 Datum der Recherche: 18.06.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Reviewnr. 10
 Datenbank: HSTAT
 Software: Website <http://www.inahta.org>
 Datum der Recherche: 18.06.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Reviewnr. 11
 Datenbank: SBU
 Software: Website <http://www.sbu.se>
 Datum der Recherche: 25.06.1999

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Reviewnr. 12
 Datenbank: CCOHTA
 Software: Website <http://www.ccohta.ca>
 Datum der Recherche: 18.06.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Reviewnr. 13
 Datenbank: CETS
 Software: Website <http://www.msss.gouv.qc.ca/cets>
 Datum der Recherche: 25.06.1999

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Reviewnr. 14
 Datenbank: UK NCCHTA
 Software: Website <http://www.soton.ac.uk/~wi/hta>
 Datum der Recherche: 18.06.2001

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Reviewnr. 15
 Datenbank: CAHTA
 Software: Website <http://www.aatm.es/ang/ang.html>
 Datum der Recherche: 25.06.1999

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Reviewnr. 16
 Datenbank: AHCPR
 Software: Website <http://www.ahcpr.gov>
 Datum der Recherche: 25.06.1999

Rechercheschritt:	Suchbegriff:	Treffer
#1	Infliximab	0
#2	Etanercept	0
#3	Remicade	0
#4	Enbrel	0
#5	TNF alpha antagonist	0
#6	TNF alpha receptor antagonist	0
#7	tumor necrosis factor antagonist	0
#8	tumor necrosis factor receptor antagonist	0
#9	tnf blocker	0
#10	tumor necrosis factor blocker	0

Handsuche

Datum der Recherche: 15.12.2001

Journal	Monat/Jahrgang:	Treffer
Annals of Internal Medicine	06/2001 - 12/2001	0
Journal of the American Medical Association	06/2001 - 12/2001	0
Lancet	06/2001 - 12/2001	0
New England Journal of Medicine	06/2001 - 12/2001	1
Arthritis and Rheumatism	06/2001 - 12/2001	5
Journal of Rheumatology	06/2001 - 12/2001	0
Annals of the Rheumatic Diseases	06/2001 - 12/2001	1
Aktuelle Rheumatologie	06/2001 - 12/2001	0
Zeitschrift für Rheumatologie	06/2001 - 12/2001	0

E. 2. Anhang Nr. 2 Checklisten

E. 2.1. Checklisten-Vorgaben der German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care

Checkliste 1a

Checkliste 1a:		Kontextdokumente				
Bericht Nr.:						
Titel:						
Autoren:						
Quelle:						
Dokumenttyp	HTA-Bericht	<input type="checkbox"/>	Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:	Entscheidungsträger	<input type="checkbox"/>	Kliniker	<input type="checkbox"/>	Patienten <input type="checkbox"/>	Anderere <input type="checkbox"/>
Klas A Fragestellung und Kontext				Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?*			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:					
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen**			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i) Versorgungsstrukturen			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j) Kostengesichtspunkten			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas B Methodik der Informationsgewinnung						
QA	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas C Methodik der Bewertung und Dokumentation:						
QA	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas D Methodik der Informationssynthese						
I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt:			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Ergebnisse / Schlußfolgerungen						
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Bericht-Nr.:				
Referenz-Nr.:				
Titel:				
Autoren:				
Quelle:				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>		quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>		
		ja	nein	?
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlußfolgerungen			
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des: a) Epidemiologie der Zielkondition? b) Entwicklungsstandes der Technologie? c) Indikationsstellung? **** d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse? e) Vergütungssysteme? f) Sozioökonomischen Konsequenzen? g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)									
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT:	<input type="checkbox"/>	Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
		Fallserie:	<input type="checkbox"/>	Andere:	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme									
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition									
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention geichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration									
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcome Messung									
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Drop Outs									
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse									
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

(a)	Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>
-----	---

Checkliste 2b

Checkliste 2b: Diagnosestudien				
Bericht Nr.:				
Titel:				
Autoren:				
Quelle:				
Klas	A Beschreibung der Ausgangssituation:	Ja	Nein	?
QA	1. Gibt es eine klar formulierte Fragestellung vor Beginn der Studie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurde die Zeikrankheit eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Wurde ein „Golstandard festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Durchführung der Prüfung:				
QB	1. Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnose ohne Kenntnisse der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Ergebnispräsentation				
QA	1. Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Diskussion				
QB	1. Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der a-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung selbst vermieden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Wurden die Folgen von Fehlklassifikatiotnen angemessen diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

E. 2.2. Komplettierte Checklisten

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)			
Bericht Nr.:		1			
Titel:		Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: Toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis.			
Autoren:		Moreland LW et al.			
Quelle:		J Rheumatol 23: 1849-55, 1996			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?				
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt x ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)			
Bericht Nr.:		2			
Titel:		Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc-fusion protein.			
Autoren:		Moreland LW et al.			
Quelle:		N Engl J Med 337: 141-47, 1997			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>			
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?				
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
Bericht Nr.:		3		
Titel:		Etanercept therapy in rheumatoid arthritis.		
Autoren:		Moreland et al.		
Quelle:		Annals of Internal Medicine 130: 478-86, 1999		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>		
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			NA
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt x ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien		
Bericht Nr.:		4		
Titel:		A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate.		
Autoren:		Weinblatt et al.,		
Quelle:		New England J Med 340 (4): 253-59, 1999 ¹⁸⁶		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			NA
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt x ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		5			
Titel:		A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.			
Autoren:		Bathon et al.			
Quelle:		New England J Med 343 (22): 1586-93, 2000 ¹⁰ (ERA Studie)			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			NA	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt x ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		6			
Titel:		Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha.			
Autoren:		Elliott MJ et al.			
Quelle:		Arthritis Rheum 36: 1681-90, (1993) ³⁹			
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			NA	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA*	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA*	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA*	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA*	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ausgeschlossen

* Es gab keine Drop Outs in dieser Studie

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)								
Bericht Nr.:		7						
Titel:		Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis.						
Autoren:		Elliott MJ et al.						
Quelle:		Lancet 344: 1105-10, 1994 ³⁷						
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:			
		<input type="checkbox"/> Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
		B Zuordnung und Studienteilnahme						
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C Intervention / Exposition						
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		D Studienadministration						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?						NA
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		E Outcome Messung						
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
		F Drop Outs						
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?				<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?				<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
		G Statistische Analyse						
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?				X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?				x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt x ausgeschlossen <input type="checkbox"/>								

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
Bericht Nr.:		8		
Titel:		Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy.		
Autoren:		Kavanaugh et al.		
Quelle:		J Rheumatol 27(4): 841-50, 2000 ⁸⁸		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:
		<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>	
		Fallserie:	<input type="checkbox"/> Andere:	<input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			NA
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt x ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)			
Bericht Nr.:		9			
Titel:		Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis.			
Autoren:		Elliott MJ et al.			
Quelle:		Lancet 344: 1125-27, 1994 ³⁷			
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	
		Längsschnittstudie: <input checked="" type="checkbox"/>			
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	X	X	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			NA	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt x ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
Bericht Nr.:		10		
Titel:		Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.		
Autoren:		Maini et al.		
Quelle:		Arthritis and Rheumatism 41(9): 1552-63, 1998 ¹¹⁵		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>		
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			NA
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen				

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:		11					
Titel:		Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.					
Autoren:		Lipsky et al.					
Quelle:		New England Journal of Medicine 343 (22): 1594 – 602, 2000 ¹⁰⁶					
Dokumenttyp		RCT:	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/>		
				Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/>		
				Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>		
		Fallserie:	<input type="checkbox"/>	Andere:	<input type="checkbox"/>		
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
		B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C Intervention / Exposition					
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		D Studienadministration					
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?					NA
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		E Outcome Messung					
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA
		F Drop Outs					
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>
		G Statistische Analyse					
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?			x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:						berücksichtigt x	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>

E. 3. Anhang Nr. 3 Ein- und ausgeschlossene Publikationen

Klinische Studien zu TNF alpha-Antagonisten bei rheumatoider Arthritis

Publikation	Studientyp	Anmerkung
1. Antoni C, Kavanaugh A, Manger B, Kalden J, Keenan G, Schaible R, Harriman G, Marsters P. Responses to infliximab therapy in the ATTRACT Trial assessed with the Disease Activity Score (DAS); clinical response measured by DAS correlates with arrest of radiologic progression and shows higher response rates than ACR20 criteria. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 43 (9) Suppl.: S227 (Abstract), 2000	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
2. Bathon JM. Martin RW. Fleischmann RM. Tesser JR. Schiff MH. Keystone EC. Genovese MC. Wasko MC. Moreland LW. Weaver AL. Markenson J. Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 343(22):1586-93, 2000	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
3. Elliott MJ. Maini RN. Feldmann M. Kalden JR. Antoni C. Smolen JS. Leeb B. Breedveld FC. Macfarlane JD. Bijl H. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. <i>Lancet</i> . 344(8930):1105-10, 1994	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
4. Elliott MJ. Maini RN. Feldmann M. Long-Fox A. Charles P. Bijl H. Woody JN. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. <i>Lancet</i> . 344(8930):1125-7, 1994	Offene, unkontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
5. Elliott MJ. Maini RN. Feldmann M. Long-Fox A. Charles P. Katsikis P. Brennan FM. Walker J. Bijl H. Ghayeb J. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 36(12):1681-90, 1993	Offene, unkontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
6. Furst D, Yocum D, Han C, Keenan G, Bala M, Weisman M, Spiegel M. Clinical benefits of infliximab + methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis who were nonresponders by ACR criteria. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 44 (9) Suppl.: P168 (Abstract), 2001	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
7. Genovese M, Martin R, Fleischmann R, Keystone E, Bathon J, Finck B, Burge D: Etanercept (Enbrel®) in early erosive rheumatoid arthritis (ERA Trial): Observations at 3 years. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 44 (9) Suppl.: P151 (Abstract), 2001	Offene Nachbeobachtung einer random., kontroll. Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1

8. Genovese M, Martin R, Fleischmann R, Keystone E, Bathon J, Spencer-Green G, Finck B: Enbrel® (Etanercept) vs. Methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (ERA Trial): Two-year follow-up. Arthritis & Rheumatism 43 (9) Suppl.: S269 (Abstract), 2000	Offene Nachbeobachtung einer random., kontroll. Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
9. Kavanaugh A, Lipsky P, Furst DE, Weisman M, St.Clair W, Smolen J, Kalden J, Breedveld F, Patel K, Bala M, Maini R. Infliximab improves long-term quality of life and functional status in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 43 (9) Suppl.: S147 (Abstract), 2000	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
10. Kavanaugh A. St Clair EW. McCune WJ. Braakman T. Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. Journal of Rheumatology. 27(4):841-850, 2000	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
11. Keystone E, Han C, Keenan GF, Van der Heijde D, Harriman G. Infliximab plus methotrexate prevents structural damage progression in rheumatoid arthritis patients which was independent of clinical response. Arthritis & Rheumatism 44 (9) Suppl.: P169 (Abstract), 2001	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
12. Klareskog L, Moreland LM, Cohen SB, Sanda M, Burge DJ: Global safety and efficacy of etanercept (Enbrel®) therapy. Arthritis & Rheumatism 44 (9) Suppl.: P150 (Abstract), 2001	Register über Pat. aus versch. Klinischen Studien	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
13. Kremer JM, Weinblatt MF, Fleischmann RM, Bankhurst AD, Burge DJ: Etanercept (Enbrel®) in addition to Methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA): Long-term observations. Arthritis & Rheumatism 43 (9) Suppl.: S270 (Abstract), 2000	Offene Nachbeobachtung einer random., kontroll. Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
14. Lipsky PE. van der Heijde DM. St Clair EW. Furst DE. Breedveld FC. Kalden JR. Smolen JS. Weisman M. Emery P. Feldmann M. Harriman GR. Maini RN. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. New England Journal of Medicine. 343(22):1594-602, 2000	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
15. Lipsky PE. van der Heijde DM. St Clair EW. Smolen J. Furst DE. Kalden JR. Weisman M. Breedveld FC. Emery P. Keystone E. Harriman GR. Maini RN. 102-Wk clinical & radiological results from the ATTRACT Trial: a 2-year randomized controlled phase 3 trial of infliximab (Remicade ®) in pts with active RA despite MTX. Arthritis & Rheumatism 43 (9) Suppl.: S269 (Abstract), 2000	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
16. Maini R. St Clair EW. Breedveld F. Furst D. Kalden J. Weisman M. Smolen J. Emery P. Harriman G. Feldmann M. Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2

arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet. 354(9194):1932-9, 1999	die	lung in C5.2.2
17. Maini RN. Breedveld FC. Kalden JR. Smolen JS. Davis D. Macfarlane JD. Antoni C. Leeb B. Elliott MJ. Woody JN. Schaible TF. Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 41(9):1552-63, 1998	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
18. Mathias SD. Colwell HH. Miller DP. Moreland LW. Buatti M. Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clinical Therapeutics. 22(1):128-39, 2000	Auswertung von Lebensqualitätsdaten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
19. Moreland LW. Baumgartner SW. Schiff MH. Tindall EA. Fleischmann RM. Weaver AL. Ettlinger RE. Cohen S. Koopman WJ. Mohler K. Widmer MB. Blosch CM. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. New England Journal of Medicine. 337(3):141-7, 1997	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
20. Moreland LW. Margolies G. Heck LW Jr. Saway A. Blosch C. Hanna R. Koopman WJ. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 23(11):1849-55, 1996	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
21. Moreland LW. Schiff MH. Baumgartner SW. Tindall EA. Fleischmann RM. Bulpitt KJ. Weaver AL. Keystone EC. Furst DE. Mease PJ. Ruderman EM. Horwitz DA. Arkfeld DG. Garrison L. Burge DJ. Blosch CM. Lange ML. McDonnell ND. Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Annals of Internal Medicine. 130(6):478-86, 1999	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
22. Ostrov BE. Beneficial effect of etanercept on rheumatoid lymphedema. Arthritis & Rheumatism. 44(1):240-1, 2001	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
23. Richter C. Wanke L. Steinmetz J. Reinhold-Keller E. Gross WL. Mononeuritis secondary to rheumatoid arthritis responds to etanercept. [Letter] Rheumatology (Oxford). 39(12):1436-7, 2000 Dec.	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.2.1
24. Saeki Y. Ohshima S. Mima T. Sasai M. Nishioka K. Shimizu M. Suemura M. McCloskey R. Kishimoto T. Suboptimal clinical response to anti-tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) antibody therapy in a patient with severe rheumatoid arthritis and lymphadenopathy. Scandinavian Journal of Rheumatology. 27(4):303-5, 1998.	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.2.2
25. Weinblatt ME. Kremer JM. Bankhurst AD. Bulpitt KJ. Fleischmann RM. Fox RI. Jackson CG. Lange M. Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthri-	Randomisierte, kontrollierte Studie	Ergebnisdarstellung in C5.2.1

tis receiving methotrexate. New England Journal of Medicine. 340(4):253-9, 1999	die	
---	-----	--

Publikationen zu Sicherheitsaspekten

Publikation	Studientyp	Anmerkung
26. Baghai M. Osmon DR. Wolk DM. Wold LE. Haidukewych GJ. Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Mayo Clinic Proceedings. 76(6):653-6, 2001	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.4
27. Bickston SJ. Lichtenstein GR. Arseneau KO. Cohen RB. Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. Gastroenterology. 117(6):1433-1437, 1999	Fallserie	Ergebnisdarstellung in C5.4
28. Bloom BJ. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 43(11):2606-2608, 2000	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.4
29. Brion PH. Mittal-Henkle A. Kalunian KC. Autoimmune skin rashes associated with etanercept for rheumatoid arthritis. Annals of Internal Medicine. 131(8):634, 1999	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.4
30. Carter JD. Kanik KS. Valeriano J. Neck mass in a rheumatoid arthritis patient taking etanercept. Jcr-Journal of Clinical Rheumatology. 6(2):80-81, 2000	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.4
31. Charles PJ. Smeenk RJ. De Jong J. Feldmann M. Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. Arthritis & Rheumatism. 43(11):2383-90, 2000	Auswertung klinischer Studien	Ergebnisdarstellung in C5.4
32. Galaria NA. Werth VP. Schumacher HR. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. Journal of Rheumatology. 27(8):2041-2044, 2000	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.4
33. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 13 Suppl 4:16-22; discussion 38, 1999	Review	Ergebnisdarstellung in C5.4
34. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietremann WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor (alpha)-neutralizing agent. New England Journal of Medicine 345: 1098-104, 2001	Auswertung eines Registers	Ergebnisdarstellung in C5.4

35. Mohan N. Edwards ET. Cupps TR. Oliviero PJ. Siegel JN. Demyelination diagnosed during etanercept (TNF receptor fusion protein) therapy. Arthritis & Rheumatism 43(Suppl.):S228 (Abstract), 2000	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.4
36. Pritchard C. Etanercept and hepatitis C. [Letter]. Jcr-Journal of Clinical Rheumatology. 5(3):179-180, 1999	Fallbericht	Ergebnisdarstellung in C5.4

Expertenempfehlungen

Publikation	Publikationstyp	Anmerkung
37. American College of Rheumatology: Position Statement: New agents for arthritis. http://www.rheumatology.org/position/finalnewtherapies.html	Positionspapier einer Fachgesellschaft	Ergebnisdarstellung in C5.3
38. Bathon JM. Clinical opportunities of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis: An international roundtable. American Journal of Managed Care. 5(8 Suppl S):S480-S482, 1999	Zusammenfassung einer Expertendiskussion	Ergebnisdarstellung in C5.3
39. Furst DE. Keystone E. Maini RN. Smolen JS. Recapitulation of the round-table discussion—assessing the role of anti-tumour necrosis factor therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 38 Suppl 2:50-3, 1999	Zusammenfassung einer Expertendiskussion	Ergebnisdarstellung in C5.3
40. Furst DE. Breedveld FC. Burmester GR. Crofford L. Emery P. Feldman M. Kalden JR. Kavanaugh A. Keystone E. Lipsky PE. Maini RN. Moreland L. Smolen JS. Van de Putte L. Vischer T. Weinblatt M. Weissman M. Consensus Statement. Access to disease modifying treatments for rheumatoid arthritis patients. Annals of the Rheumatic Diseases 58 (Suppl.1):i129-30, 1999	Konsensus Statement	Ergebnisdarstellung in C5.3
41. Furst DE. Breedveld FC. Burmester GR. Crofford L. Emery P. Feldman M. Kalden JR. Kavanaugh A. Keystone E. Klarreskoog LG. Lipsky PE. Maini RN. Russel AS. Scott DL. Smolen JS. Van de Putte L. Vischer T. Weissman M. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). Annals of the Rheumatic Diseases 59 (Suppl.1):i1-2, 2000	Konsensus Statement	Ergebnisdarstellung in C5.3
42. Furst DE. Keystone EC. Breedveld FC. Kalden JR. Smolen JS. Antoni CE. Burmester GR. Crofford L. Kavanaugh A. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001). Annals of the Rheumatic Diseases 60:iii2-5, 2001	Konsensus Statement	Ergebnisdarstellung in C5.3

43. Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Substanzen. Z Rheumatol 59:291-92, 2000	Empfehlung einer Fachgesellschaft	Ergebnisdarstellung in C5.3
44. Schwiertman WD. FDA perspective on anti-TNF treatments. Annals of the Rheumatic Diseases. 58 Suppl 1:190-1, 1999	Stellungnahme einer Regulatorbehörde	Ergebnisdarstellung in C5.3
45. Smolen JS. Breedveld FC. Burmester GR. Combe B. Emery P. Kalden JR. Klareskog L. Maini RN. Numo R. van de Putte LBA. van Riel PL. Valverde VR. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis 59: 504-505, 2000	Konsensus Statement einer Expertenrunde	Ergebnisdarstellung in C5.3
46. Wollenhaupt J, Pott HG, Weidemann H, Meyer E, Hülsemann JL. Vorläufige Kriterien für den Einsatz von TNF-Antagonisten in der Behandlung der chronischen Polyarthrit. Akt Rheumatol 24: 47-50, 1999	Empfehlung einer regionalen Fachgesellschaft	Ergebnisdarstellung in C5.3

Reviews

Publikation	Publikationstyp	Ergebnis
47. Antoni C. Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Clinical & Experimental Rheumatology. 17(6 Suppl 18):S73-S77, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Infliximab. Gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
48. Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. Clinical & Experimental Rheumatology. 17(6 Suppl 18):S69-72, 1999 Nov-	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
49. Baumgartner SW. Tumor necrosis factor inactivation in the management of rheumatoid arthritis. Southern Medical Journal. 93(8):753-759, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Überlegenheit bei refraktärer RA.
50. Bondeson J. Maini RN. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: The clinical experience with infliximab (Remicade (TM)). International	Review, nicht-systematisch	Zusammenfassung von Ergebnissen klinischer Studien und Darstellung von biologischen Grundlagen zu TNF-

Journal of Clinical Practice. 55(3):211-216, 2001		Antagonisten bei RA und chron. entz. Darmerkrankungen
51. Breedveld F. New tumor necrosis factor-alpha biologic therapies for rheumatoid arthritis. European Cytokine Network. 9(3):233-8, 1998.	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
52. Breedveld FC. Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis: cytokine targets. Rheumatology (Oxford). 38 Suppl 2:11-3, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien und biologischer Zusammenhänge zu TNF-Antagonisten
53. Calabrese LH. Rheumatoid arthritis and primary care: the case for early diagnosis and treatment. Journal of the American Osteopathic Association. 99(6):313-21, 1999	Review, nicht-systematisch	Gesamtdarstellung von Diagnose und Therapie der RA. Keine explizite Beurteilung der Rolle von TNF-Antagonisten
54. Camussi G. Lupia E. The future role of anti-tumour necrosis factor (TNF) products in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs. 55(5):613-20, 1998	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
55. Carteron NL. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. Molecular Medicine Today. 6(8):315-323, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA. Darstellung von Forschungsbedarf.
56. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. part 2: the newer drugs and drug strategies. American Journal of Therapeutics. 8(3):163-79, 2001	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Wirksamkeit und Indikation von Basistherapeutika im Allgemeinen
57. Cooksey LJ. Enbrel: A TNF-receptor blocker for treating patients with refractory rheumatoid arthritis. Hospital Formulary. 34(3):211-14, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
58. Dinant HJ. Dijkmans BAC. New therapeutic targets for rheumatoid arthritis. Pharmacy World & Science. 21(2):49-59, 1999	Review, nicht-systematisch	Biologische und klinische Zusammenfassung von Zytokintherapien bei RA
59. EBM Reviews. ACP Journal Club. Infliximab at different doses was effective for rheumatoid arthritis after unsuccessful methotrexate treatment ACP Journal Club. 133(1):16 2000.	Review, nicht-systematisch	Zusammenfassung einer einzelnen klinischen Studie zu Infliximab
60. El Desoky ES. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: An overview. Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental. 62(2):92-112, 2001	Review, nicht-systematisch	Überblick der medikamentösen Therapie der RA
61. Emery P. Infliximab: a new treatment for rheumatoid arthritis. Hospital	Review, nicht-	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Infi-

Medicine. 62(3):150-152, 2001	systematisch	ximab. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA, Betonung der Progressionshemmung struktureller Schäden..
62. Feldmann M. Elliott MJ. Woody JN. Maini RN. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis. <i>Advances in Immunology</i> . 64:283-350, 1997	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten mit Schwerpunkt auf Infliximab. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
63. Feldmann M. Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?. <i>Annual Review of Immunology</i> . 19:163-196, 2001.	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten und Zusammenfassung des Forschungsbedarfs
64. Fenner H. [Immunopharmacologic profile and therapeutic prospects of anti-TNF-alpha therapy]. <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> . 57(5):294-7, 1998	Review, nicht-systematisch	Darstellung pharmakologischer Eigenschaften von TNF-Antagonisten.
65. Fernandez-Botran R. Soluble cytokine receptors: novel immunotherapeutic agents. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> . 9(3):497-514, 2000.	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
66. Fleischmann RM. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis for improved outcomes: Focus on etanercept, a new biologic response modifier. <i>Clinical Therapeutics</i> . 21(9):1429-1442, 1999	Review, nicht-systematisch	Zusammenfassung der Therapieprinzipien bei RA und von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.. Keine explizite Beurteilung der Indikation bei früher RA
67. Forre O. Haugen M. Hassfeld WG. New treatment possibilities in rheumatoid arthritis. <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> . 29(2):73-84, 2000.	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
68. Fox DA. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis – Inhibition of tumor necrosis factor. <i>Archives of Internal Medicine</i> . 160(4):437-444, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
69. Franklin CM. Clinical experience with soluble TNF p75 receptor in rheumatoid arthritis. <i>Seminars in Arthritis & Rheumatism</i> . 29(3):172-181, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
70. Garrison L. McDonnell ND. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 58 Suppl 1:165-9, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.

71. Glennie MJ. Johnson PWM. Clinical trials of antibody therapy. <i>Immunology Today</i> . 21(8):403-410, 2000	Review, nicht-systematisch	Zusammenfassung von Studien mit TNF-Antagonisten bei RA und chron. entzündl. Darmerkrankungen
72. Gluck O. Maricic M. Infusion therapies in rheumatic practice. <i>Jcr-Journal of Clinical Rheumatology</i> . 6(5):294-299, 2000	Review, nicht-systematisch	Zusammenfassung verschiedener intravenös zu applizierender Therapien bei RA, Betonung praktischer Aspekte.
73. Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. <i>Clinical Therapeutics</i> . 21(1):75-87; discussion 1-2, 1999.	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Lt. Autoren gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
74. Graninger WB. Smolen JS. One-year inhibition of tumor necrosis factor-alpha: a major success or a larger puzzle?. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> . 13(3):209-213, 2001	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten und Darstellung des Forschungsbedarfs.
75. Hamilton K. Clair EW. Tumour necrosis factor-alpha blockade: a new era for effective management of rheumatoid arthritis. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 1(5):1041-52, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Autoren betonen gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
76. Harriman G. Harper LK. Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 58 Suppl 1:161-4, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Infliximab.
77. Hauselmann HJ. Mechanisms of cartilage destruction and novel non-surgical therapeutic strategies to retard cartilage injury in rheumatoid arthritis. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> . 9(3):241-50, 1997	Review, nicht-systematisch	Zusammenfassung der Mechanismen von Gelenkdestruktion und möglicher Therapieansätze unter Erwähnung von TNF-Antagonisten
78. Infante R. Lahita RG. Rheumatoid arthritis. New disease-modifying and anti-inflammatory drugs. <i>Geriatrics</i> . 55(3):30-2, 35-6, 39-40, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu konventionellen Basistherapeutika und TNF-Antagonisten
79. Isaacs JD. Morgan AW. Strand V. Combination biologic therapy. <i>Clinical & Experimental Rheumatology</i> . 17(6 Suppl 18):S121-S124, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von biologischen Überlegungen und Daten zur Kombination biologischer Therapeutika
80. Jarvis B. Faulds D. Etanercept - A review of its use in rheumatoid arthritis. <i>Drugs</i> . 57(6):945-966, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Autoren betonen gute Wirksamkeit bei aktiver RA.
81. Jones RE. Moreland LW. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. <i>Bulletin on the Rheumatic Diseases</i> . 48(3):1-4, 1999.	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Autoren betonen gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.

82. Kalden-Nemeth D. Grebmeier J. Antoni C. Manger B. Wolf F. Kalden JR. NMR monitoring of rheumatoid arthritis patients receiving anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. <i>Rheumatology International</i> . 16(6):249-55, 1997.	Review, nicht-systematisch	Zusammenfassung der Ergebnisse bildgebender Untersuchungen bei Infliximab-Therapie. Autoren weisen auf gute progressionhemmende Wirkung auf strukturelle Gelenkschäden hin.
83. Kavanaugh AF. Treatment options for rheumatoid arthritis. <i>American Journal of Managed Care</i> . 5(14 Suppl S):S845-S851, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Behandlungsmöglichkeiten bei RA unter Berücksichtigung von TNF-Antagonisten
84. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. <i>Rheumatic Diseases Clinics of North America</i> . 24(3):593-614, 1998	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Infliximab. Autor betont gute Wirksamkeit bei ansonsten refraktärer RA.
85. Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. <i>Journal of Rheumatology</i> . 26 Suppl 57:22-8, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Autor betont gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei aktiver RA.
86. Koh ET. New disease modifying agents in adult rheumatoid arthritis. <i>Annals of the Academy of Medicine, Singapore</i> . 30(2):170-3, 2001	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuer Basistherapeutika unter Berücksichtigung von TNF-Antagonisten
87. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 134(8):695-706, 2001	Review, nicht-systematisch	Darstellung aktueller Behandlungsmöglichkeiten der RA unter Berücksichtigung von TNF-Antagonisten. Indikation f. TNF-Antagonisten lt. Autor bei refraktärer RA.
88. Leeb BF. Sautner J. Anti-TNF-alpha therapy as a new option in treatment of rheumatoid arthritis? <i>Wiener Medizinische Wochenschrift</i> . 149(19-20):554-7, 1999.	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Autor betont gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei refraktärer RA.
89. Lorenz HM. Biological agents: a novel approach to the therapy of rheumatoid arthritis. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> . 9(7):1479-1490, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus biologischen Untersuchungen und klinischen Studien zu TNF-Antagonisten
90. Lorenz HM. Kalden JR. Biological agents in rheumatoid arthritis - which ones could be used in combination. <i>BioDrugs</i> . 9(4):303-324, 1998	Review, nicht-systematisch	Überlegungen zu Kombinationsmöglichkeiten biologischer Therapeutika aufgrund ihrer Wirkmechanismen
91. Lorenz HM. TNF inhibitors in the treatment of arthritis. <i>Current Opinion in Investigational Drugs</i> . 1(2):188-93, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten.
92. Lovell CM. Etanercept: a new option in the management of RA. <i>Jour-</i>	Review, nicht-	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept. Autor betont gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei

nal of the American Pharmaceutical Association. 39(3):412-4, 1999	systematisch	ansonsten refraktärer RA, auch bei juveniler Polyarthritis..
93. Luong BT. Chong BS. Lewder DM. Treatment options for rheumatoid arthritis: Celecoxib, leflunomide, etanercept, and infliximab. Annals of Pharmacotherapy. 34(6):743-760, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung einiger neuerer Medikamente bei RA unter Berücksichtigung von TNF-Antagonisten.
94. Maini RN. Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annual Review of Medicine. 51:207-229, 2000.	Review, nicht-systematisch	Darstellung biologischer Zusammenhänge und klinischer Studien zu TNF-Antagonisten
95. Maini RN. The debut of anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis in the clinic. Novel Cytokine Inhibitors. 3:145-156. 2000	Review, nicht-systematisch	Biologische Grundlagen und klinische Ergebnisse zu TNF-Antagonisten
96. Markham A. Lamb HM. Infliximab - A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs. 59(6):1341-1359, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Infliximab. Autor betont gute Wirksamkeit bei refraktärer RA.
97. Mikuls TR. Moreland LW. TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: infliximab versus etanercept. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2(1):75-84, 2001	Review, nicht-systematisch	Vergleich der Struktur und Wirkmechanismen von Etanercept und Infliximab. Keine explizite Beurteilung bezüglich Überlegenheit durch die Autoren.
98. Moder KG. New medications for use in patients with rheumatoid arthritis. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology. 84(3):280-284, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Medikamente bei RA unter Berücksichtigung von TNF-Antagonisten
99. Moreland LW. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 26(Suppl 57):7-15, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei aktiver RA
100. Moreland LW. Inhibitors of tumor necrosis factor: New treatment options for rheumatoid arthritis. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 66(6):367-374, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei aktiver RA
101. Moreland LW. Recent advances in anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis - Focus on the soluble TNF receptor p75 fusion protein, etanercept. BioDrugs. 11(3):201-210, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei aktiver RA
102. Moreland LW. Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (enbrel) as a therapy for rheumatoid arthritis. Rheumatic Diseases Clinics of North America. 24(3):579 ff., 1998	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei aktiver RA
103. Moreland LW. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 26 Suppl 57:7-15, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten

		Verträglichkeit bei aktiver RA
104. Murray KM. Dahl SL. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) Fc fusion protein (TNFR:Fc) in rheumatoid arthritis. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 31(11):1335-8, 1997	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu Etanercept
105. O'Dell JR. How is it best to treat early rheumatoid arthritis patients?. <i>Best Practice & Research in Clinical Rheumatology</i> . 15(1):125-137, 2001	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Behandlungsprinzipien bei früher RA. Autor betont den Nutzen von Kombinationstherapien. Rolle von TNF-Antagonisten v.a. bei refraktärer RA; Vergleiche mit konventionellen Kombinationstherapien empfohlen (z.B. Mtx/Leflunomid), da Überlegenheit der TNF-Antagonisten dort bislang nicht klar
106. Pincus T. O'Dell JR. Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A preventive strategy. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 131(10):768-774, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Behandlungsprinzipien bei früher RA mit Schwerpunkt auf Kombinationstherapien, ohne explizite Festlegung auf Indikation für TNF-Antagonisten
107. Schuna AA. Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 57(3):225-234, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Medikamente bei RA mit Schwerpunkt auf Pharmakologie
108. Schuna AA. Update on treatment of rheumatoid arthritis. <i>Journal of the American Pharmaceutical Association</i> . 38(6):728-35; quiz 735-7, 1998	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Behandlungsprinzipien bei RA, Daten zu TNF-Antagonisten sind überholt
109. Seymour HE. Worsley A. Smith JM. Thomas SHL. Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> . 51(3):201-208, 2001	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei aktiver RA
110. Shire MG. Muller GW. TNF-alpha inhibitors and rheumatoid arthritis. <i>Expert Opinion on Therapeutic Patents</i> . 8(5):531-544, 1998	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei aktiver RA
111. Simon LS. Yocum D. New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 39 Suppl 1:36-42, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Medikamente bei RA
112. Spencer-Green G. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 59 Suppl 1:i46-9, 2000	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Ergebnisse aus klinischen Studien zu Etanercept mit Betonung der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei aktiver RA

113. St Clair EW. Therapy of rheumatoid arthritis: new developments and trends. Current Rheumatology Reports. 1(2):149-56, 1999	Review, nicht-systematisch	Darstellung neuerer Behandlungsprinzipien bei RA. Betonung guter Wirksamkeit und Verträglichkeit von TNF-Antagonisten bei aktiver RA.
114. Strand V. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical Cornerstone. 2(2):38-50, 1999.	Review, nicht-systematisch	Darstellung verschiedener neuerer Behandlungsprinzipien bei RA mit Betonung der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von TNF-Antagonisten bei aktiver RA
115. Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. Current Opinion in Rheumatology. 13(3):164-169, 2001	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten. Indikation lt. Autor zunächst refraktäre, aktive RA.
116. Weisman MH. TNF and anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis (RA). What we know and what we still need to know. Ryumachi. 37(2):142-3, 1997	Review, nicht-systematisch	Darstellung von Ergebnissen aus klinischen Studien zu TNF-Antagonisten und Zusammenfassung des Forschungsbedarfs

Andere Publikationstypen

Publikation	Studientyp	Anmerkung
117. Breedveld FC. Tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis. Clinical Medicine. 1(2):107-109, 2001	Editorial	-
118. Cook DA. Dimick JB. Gallagher DC. Etanercept in rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine. 340(25):2000, 1999	Letter	Behandelt in C.5.2.1
119. Ferraccilli GF. Di Poi E. Etanercept in rheumatoid arthritis. New England Journal of Medicine. 340(25):2000-2001, 1999	Letter	Behandelt in C.5.2.1
120. Lipsky PE. The emerging role of anti-TNF therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. American Journal of Managed Care. 5(8 Suppl S):S506-S509, 1999	Editorial	-
121. Maini RN. Feldmann M. Schaible T. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? Comment on the article by Maini et al - Reply. Arthritis & Rheumatism. 42(8):1779-1781, 1999	Letter	Diskutiert in C.6.2.3
122. Rezaian MM. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? Comment	Letter	Diskutiert in

on the article by Maini et al. Arthritis & Rheumatism. 42(8):1779, 1999		C.6.2.3
123. Weinblatt ME. Burge DJ. Etanercept in rheumatoid arthritis – reply. New England Journal of Medicine. 340(25):2001, 1999	Letter	Behandelt in C.5.2.1

Ausgeschlossene Publikationen mit Ausschlußgrund

Die apriori definierten Kriterien, die zum Ausschluß führten, sind im folgenden tabellarisch gelistet:

1. Publikationen, die nur tierexperimentelle Daten beinhalten
2. Publikationen, die ausschließlich grundlagenwissenschaftliche, pathophysiologische, immunologische oder pharmakologische Labordaten ohne klinische oder patientenorientierte Ergebnisgrößen zu TNF-Antagonisten beinhalten
3. Publikationen, die TNF-Antagonisten bei anderen Erkrankungen als der adulten RA behandeln und RA-Therapie nur erwähnen ohne eigene empirischen Daten
4. Publikationen, die andere Zytokine oder Behandlungsverfahren behandeln und TNF alpha bzw. dessen Antagonisten nur erwähnen ohne eigene empirische Daten
5. Abstracts von Untersuchungen, deren Methoden noch nicht im Rahmen eines vollständigen Artikels veröffentlicht vorliegen
6. Publikationen, die lediglich persönliche Bemerkungen oder Meinungsäußerungen ohne Bezug zu empirischen Daten beinhalten
7. Werbe- und Marketingmaterialien
8. Texte aus Zeitschriften, wenn sie lediglich eine Nachricht oder Notiz darstellen ohne Informationen zu empirischen Daten oder Untersuchungsmethoden

Ausgeschlossene Publikationen

Publikation	Typ	Ausschlußgrund
1. Aboulafia DM. Bundow D. Wilske K. Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. Mayo Clinic Proceedings. 75(10):1093-1098, 2000.	Journal Article	3
2. Abrahams VM. Cambridge G. Lydyard PM. Edwards JCW. Induction of tumor necrosis factor alpha production by adhered human monocytes - A key role for Fc gamma receptor type IIIA in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 43(3):608-616, 2000	Journal Article	2
3. Aggarwal BB. Tumour necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-kappa B. Annals of the Rheumatic Diseases. 59(Suppl 1):6-16, 2000	Journal Article	2
4. Agostini C. Cytokine and chemokine blockade as immunointervention strategy for the treatment of diffuse lung diseases. Sarcoidosis Vasculitis & Diffuse Lung Diseases. 18(1):18-22, 2001	Journal Article	3
5. Ali M. Ponchel F. Wilson KE. Francis MJ. Wu X. Verhoef A. Boylston AW. Veale DJ. Emery P. Markham AF. Lamb JR. Isaacs JD. Rheumatoid arthritis synovial T cells regulate transcription of several genes associated with antigen-induced anergy. [Journal Article] Journal of Clinical Investigation. 107(4):519-28, 2001	Journal Article	2
6. Altschuler EL. Monoamine oxidase inhibitors in rheumatoid arthritis - anti-tumor necrosis factor?. [Letter]. International Journal of Immunopharmacology. 22(11):1007-1008, 2000	Letter	2
7. Anonymous. Etanercept marketed for moderate, severe rheumatoid arthritis. American Journal of Health-System Pharmacy. 55(24):2593, 1998	News	8
8. Armstrong AM. Gardiner KR. Kirk SJ. Halliday MI. Rowlands BJ. Tumour necrosis factor and inflammatory bowel disease. British Journal of Surgery. 84(8):1051-1058, 1997	Journal Article	3
9. Baeten D. Kruithof E. Van den Bosch F. Demetter P. Van Damme N. Cuvelier C. De Vos M. Mielants H. Veys EM. De Keyser F. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy – Histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. Arthritis & Rheumatism. 44(1):186-195, 2001	Journal Article	2, 3
10. Barrera P. van der Laken CJ. Boerman OC. Oyen WJG. van de Ven MTP. van Lent PLEM. van de Putte LBA. Corstens FHM. Radiolabelled interleukin-1 receptor antagonist for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology. 39(8):870-874, 2000	Journal Article	2

11. Bathon JM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (vol 343, pg 1586, 2000).. New England Journal of Medicine. 344(3):240, 2001	Notiz	8
12. Baum D. Yaron R. Yellin MJ. TNF-alpha, not CD154 (CD40L), plays a major role in SEB-dependent, CD4(+) T cell-induced endothelial cell activation in vitro. Cellular Immunology. 190(1):12-22, 1998	Journal Article	2
13. Bell SJ. Kamm MA. Review article: the clinical role of anti-TNF alpha antibody treatment in Crohn's disease. [Review]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 14(5):501-514, 2000	Journal Article	3
14. Bendele AM. Chlipala ES. Scherrer J. Frazier J. Sennello G. Rich WJ. Edwards CK. Combination benefit of treatment with the cytokine inhibitors interleukin-1 receptor antagonist and PEGylated soluble tumor necrosis factor receptor type I in animal models of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 43(12):2648-2659, 2000	Journal Article	1
15. Berg L. Lampa J. Rogberg S. van Vollenhoven R. Klareskog L. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNFalpha receptors. [Journal Article] Annals of the Rheumatic Diseases. 60(2):133-9, 2001	Journal Article	2
16. Berg L. Lampa J. Rogberg S. van Vollenhoven R. Klareskog L. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNFalpha receptors. Annals of the Rheumatic Diseases. 60(2):133-9, 2001	Journal Article	2
17. Bernstein CN. Is infliximab the drug we have been waiting for in Crohn's disease? Commentary. [Editorial Material]. Inflammatory Bowel Diseases. 6(2):140-141, 2000	Journal Article	3
18. Brandt J. Haibel H. Cornely D. Golder W. Gonzalez J. Reddig J. Thriene W. Sieper J. Braun J. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. Arthritis & Rheumatism. 43(6):1346-1352, 2000	Journal Article	3
19. Braun J. Sieper J. Anti-TNF alpha: a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies!?. Annals of the Rheumatic Diseases. 59(6):404-406, 2000	Journal Article	3
20. Braun J. Xiang J. Brandt J. Maetzel H. Haibel H. Wu PH. Kohler S. Rudwaleit M. Siegert S. Radbruch A. Thiel A. Sieper J. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences. Annals of the Rheumatic Diseases. 59(Suppl 1):85-89, 2000	Journal Article	3
21. Brennan FM. Browne KA. Green PA. Jaspar JM. Maini RN. Feldmann M. Reduction of serum metalloproteinase 1 and metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumour necrosis factor-alpha (ca2) therapy. British Journal of Rheumatology. 36(6):643-650, 1997	Journal Article	2

22. Brennan FR. Mikecz K. Glant TT. Jobanputra P. Pinder S. Bavington C. Morrison P. Nuki G. CD44 expression by leucocytes in rheumatoid arthritis and modulation by specific antibody: implications for lymphocyte adhesion to endothelial cells and synoviocytes in vitro. [Journal Article] Scandinavian Journal of Immunology. 45(2):213-20, 1997	Journal Article	2
23. Butler DM. Malfait AM. Maini RN. Brennan FM. Feldmann M. Anti-IL-12 and anti-TNF antibodies synergistically suppress the progression of murine collagen-induced arthritis. European Journal of Immunology. 29(7):2205-2212, 1999	Journal Article	1
24. Capini CJ. Richardson MW. Hendel H. Sverstiuk A. Mirchandani J. Regulier EG. Khalili K. Zagury JF. Rappaport J. Autoantibodies to TNF alpha in HIV-1 infection: prospects for anti-cytokine vaccine therapy. Biomedicine & Pharmacotherapy. 55(1):23-31, 2001	Journal Article	2, 3
25. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. part 1: the older drugs. [Journal Article] American Journal of Therapeutics. 8(2):123-43, 2001	Journal Article	4
26. Chapman PT. Yarwood H. Harrison AA. Stocker CJ. Jamar F. Gundel RH. Peters AM. Haskard DO. Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation - in vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1. Arthritis & Rheumatism. 40(5):955-965, 1997	Journal Article	2
27. Charles P. Elliott MJ. Davis D. Potter A. Kalden JR. Antoni C. Breedveld FC. Smolen JS. Eberl G. deWoody K. Feldmann M. Maini RN. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. Journal of Immunology. 163(3):1521-8, 1999	Clinical Trial	2
28. Childs LM. Goater JJ. O'Keefe RJ. Schwarz EM. Efficacy of etanercept for wear debris-induced osteolysis. Journal of Bone & Mineral Research. 16(2):338-347, 2001	Journal Article	3
29. Choi HK. Seeger JD. Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 43(10):2316-2327, 2000	Cost-Effectiveness Analysis	4
30. Choy EHS. Rankin ECC. Kassimos D. Vetterlein O. Garyfallos A. Ravirajan CT. Sopwith M. Eastell R. Kingsley GH. Isenberg DA. Panayi GS. The engineered human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody CDP571 inhibits inflammatory pathways but not T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 26(11):2310-2317, 1999	Journal Article	2
31. Cohen JS. Clinical and laboratory improvement in ankylosing spondylitis after treatment with etanercept - A case report. Jcr-Journal of Clinical Rheumatology. 6(4):221-224, 2000	Journal Article	3

32. Cohen RD. Tsang JF. Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: First anniversary clinical experience. <i>American Journal of Gastroenterology</i> . 95(12):3469-3477, 2000	Journal Article	3
33. Cassidy JT. Medical management of children with juvenile rheumatoid arthritis. <i>Drugs</i> . 58(5):831-850, 1999	Review	3
34. Cope AP. Liblau RS. Yang XD. Congia M. Laudanna C. Schreiber RD. Probert L. Kollias G. Mcdevitt HO. Chronic tumor necrosis factor alters T cell responses by attenuating T cell receptor signaling. <i>Journal of Experimental Medicine</i> . 185(9):1573-1584, 1997	Journal Article	2
35. Cornillie F. Shealy D. D'Haens G. Geboes K. Van Assche G. Ceuppens J. Wagner C. Schaible T. Plevy SE. Targan SR. Rutgeerts P. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> . 15(4):463-473, 2001	Journal Article	2, 3
36. Corral LG. Haslett PAJ. Muller GW. Chen R. Wong LM. Ocampo CJ. Patterson RT. Stirling DI. Kaplan G. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. <i>Journal of Immunology</i> . 163(1):380-386, 1999	Journal Article	2
37. Couriel DR. Hicks K. Giralt S. Champlin RE. Role of tumor necrosis factor-alpha inhibition with infliximab in cancer therapy and hematopoietic stem cell transplantation. <i>Current Opinion in Oncology</i> . 12(6):582-587, 2000	Review	3
38. Crowson AN. Magro CM. Dawood MR. A causal role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes. <i>Journal of Cutaneous Pathology</i> . 27(10):505-515, 2000	Journal Article	3
39. Cuesta IA. Moore EC. Rabah R. Bawle EV. Blau syndrome (Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash) in an African-American family. <i>Jcr-Journal of Clinical Rheumatology</i> . 6(1):30-34, 2000	Journal Article	3
40. Dalum I. Butler DM. Jensen MR. Hindersson P. Steinaa L. Waterston AM. Grell SN. Feldmann M. Elsner HI. Mouritsen S. Therapeutic antibodies elicited by immunization against TNF-alpha. <i>Nature Biotechnology</i> . 17(7):666-669, 1999	Journal Article	2
41. De Benedetti F. Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis - Will etanercept be an improvement over current therapies?. <i>BioDrugs</i> . 14(2):93-98, 2000	Journal Article	3
42. De Benedetti F. Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease. [Editorial]. <i>Journal of Rheumatology</i> . 25(2):203-207, 1998	Editorial	2

43. D'Haens G. Van Deventer S. Van Hogezaand R. Chalmers D. Kothe C. Baert F. Braakman T. Schaible T. Geboes K. Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. <i>Gastroenterology</i> . 116(5):1029-1034, 1999	Journal Article	3
44. Dick AD. Duncan L. Hale G. Waldmann H. Isaacs J. Neutralizing tnfr-alpha activity modulates t-cell phenotype and function in experimental autoimmune uveoretinitis. <i>Journal of Autoimmunity</i> . 11(3):255-264, 1998	Journal Article	1, 2
45. Dinarello CA. Blocking IL-1 and TNF. <i>Journal of Endotoxin Research</i> . 5(3):174-176, 1999	Journal Article	3
46. Distler O. Muller-Ladner U. Scholmerich J. Gay RE. Gay S. Rheumatoid arthritis: New molecular and cellular aspects. [German] <i>Medizinische Klinik</i> . 94(12):673-680, 1999	Journal Article	2
47. Dubost JJ. Soubrier M. Ristori JM. Beaujon G. Oualid T. Bussiere JL. Sauvezie B. An open study of the anti-TNF alpha agent pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Revue Du Rhumatisme, English Edition</i> . 64(12):789-93, 1997	Clinical Trial	4
48. Eigler A. Sinha B. Hartmann G. Endres S. Taming tnfr - strategies to restrain this proinflammatory cytokine. <i>Immunology Today</i> . 18(10):487-492, 1997	Review	2
49. Elkayam O. Yaron M. Caspi D. From wheels to feet: a dramatic response of severe chronic psoriatic arthritis to etanercept. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 59(10):839, 2000	Letter	3
50. Ellman MH. Hanauer S. Sitrin M. Cohen R. Crohn's disease arthritis treated with infliximab: An open trial in four patients. <i>Jcr-Journal of Clinical Rheumatology</i> . 7(2):67-71, 2001	Journal Article	3
51. Escalante A. Del Rincon I. Etanercept in rheumatoid arthritis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 340(25):2000, 1999	Letter	
52. Etanercept marketed for moderate, severe rheumatoid arthritis. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 55(24):2593, 1998	News	8
53. Efficacy of etanercept in the treatment of children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. <i>European Journal of Pediatrics</i> . 159(10):785, 2000	News	3, 8
54. Enbrel – TNF blocker for treating rheumatoid arthritis refractory to standard agents. <i>Hospital Formulary</i> . 33(12):1159—60, 1998	News	8
55. Etanercept (Enbrel) - Biologic response modifier to treat rheumatoid arthritis. <i>American Journal of Nursing</i> . 99(2):60, 1999	News	8

56. Farrell RJ. Shah SA. Lodhavia PJ. Alsahli M. Falchuk KR. Michetti P. Peppercorn MA. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. <i>American Journal of Gastroenterology</i> . 95(12):3490-3497, 2000	Journal Article	3
57. Feige U. Hu YL. Gasser J. Campagnuolo G. Munyakazi L. Bolon B. Anti-interleukin-1 and anti-tumor necrosis factor-alpha synergistically inhibit adjuvant arthritis in Lewis rats. <i>Cellular & Molecular Life Sciences</i> . 57(10):1457-1470, 2000	Journal Article	1
58. Feldman AM. Combes A. Wagner D. Kadakomi T. Kubota T. Li YY. McTiernan C. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 35(3):537-544, 2000	Review	2, 3
59. Feldman M. Taylor P. Paleolog E. Brennan FM. Maini RN. Anti-TNF alpha therapy is useful in rheumatoid arthritis and Crohn's disease: Analysis of the mechanism of action predicts utility in other diseases. <i>Transplantation Proceedings</i> . 30(8):4126-4127, 1998	Journal Article	2
60. Feldmann M. Brennan F. Paleolog E. Taylor P. Maini RN. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy of rheumatoid arthritis. Mechanism of action. <i>European Cytokine Network</i> . 8(3):297-300, 1997	Review	2
61. Feldmann M. Charles P. Taylor P. Maini RN. Biological insights from clinical trials with anti-TNF therapy. <i>Springer Seminars in Immunopathology</i> . 20(1-2):211-28, 1998.	Journal Article	2
62. Feldmann M. Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology</i> . 38(Suppl 2):3-7, 1999	Journal Article	2
63. Feldmann M. Bondeson J. Brennan FM. Foxwell BMJ. Maini RN. The rationale for the current boom in anti-TNF alpha treatment. Is there an effective means to define therapeutic targets for drugs that provide all the benefits of anti-TNF alpha and minimise hazards?. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 58(Suppl 1):27-31, 1999	Review	2
64. Foxwell B. Browne K. Bondeson J. Clarke C. Demartin R. Brennan F. Feldmann M. Efficient adenoviral infection with i-kappa-b-alpha reveals that macrophage tumor necrosis factor alpha production in rheumatoid arthritis is nf-kappa-b dependent. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 95(14):8211-8215, 1998	Journal Article	2
65. Garnett WR. Yunker N. Treatment of Crohn's disease with infliximab. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 58(4):307-316, 2001	Review	3
66. Ghezzi P. Sacco S. Agnello D. Marullo A. Caselli G. Bertini R. LPS induces IL-6 in the brain and in serum largely through TNF production. <i>Cytokine</i> . 12(8):1205-1210, 2000	Journal Article	2

67. Griffiths RI. Slurzberg JE. Cost-Effectiveness of prosorba column therapy for rheumatoid arthritis: a framework for analysis. <i>Therapeutic Apheresis</i> . 5(2):105-10, 2001	Journal Article	4
68. Grover JK. Vats V. Gopalakrishna R. Ramam M. Thalidomide: A re-look. <i>National Medical Journal of India</i> . 13(3):132-141, 2000	Review	4
69. Hassard PV. Binder SW. Nelson V. Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: A case report. <i>Gastroenterology</i> . 120(4):995-999, 2001	Journal Article	3
70. Hyams JS. Markowitz J. Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. <i>Journal of Pediatrics</i> . 137(2):192-196, 2000	Journal Article	3
71. Horneff G. Forster J. Seyberth HW. Michels H. Treatment of Etanercept (P75 TNF-alpha-receptor immunoglobulin fusion protein) - Recommendations of the Kommission Pharmakotherapie. <i>Zeitschrift fur Rheumatologie</i> . 59(6):365-369, 2000	Expert recommendation	3
72. Illei GG. Lipsky PE. Novel, non-antigen-specific therapeutic approaches to autoimmune/inflammatory diseases. <i>Current Opinion in Immunology</i> . 12(6):712-718, 2000	Review	4
73. Isomaki P. Punnonen J. Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. <i>Annals of Medicine</i> . 29(6):499-507, 1997	Review	2
74. Jack D. 54-week results on infliximab attract attention at EULAR. <i>European League against Rheumatism. Lancet</i> . 353(9170):2132, 1999	News	8
75. Johnson CJ. Reilly KM. Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 35(4):464-471, 2001	Review	3
76. Joosten LAB. Helsen MMA. Saxne T. van de Loo FAJ. Heinegard D. van den Berg WB. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. <i>Journal of Immunology</i> . 163(9):5049-5055, 1999	Journal Article	2
77. Jorgensen C. Apparailly F. Sany J. Immunological evaluation of cytokine and anticytokine immunotherapy in vivo: what have we learnt? <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 58(3):136-141, 1999	Review	2
78. Kaplanski G. Marin V. Fabrigoule M. Boulay V. Benoliel AM. Bongrand P. Kaplanski S. Farnarier C. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (icam-1 cd54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1 CD106). <i>Blood</i> . 92(4):1259-1267, 1998	Journal Article	2

79. Kimura M. Matsukawa A. Ohkawara S. Takagi K. Yoshinaga M. Blocking of tnf-alpha and il-1 inhibits leukocyte infiltration at early, but not at late stage of s-aureus-induced arthritis and the concomitant cartilage destruction in rabbits. <i>Clinical Immunology & Immunopathology</i> . 82(1):18-25, 1997	Journal Article	2
80. Kietz DA. Pepmueller PH. Moore TL. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. <i>Journal of Rheumatology</i> . 28(2):360-362, 2001	Fallbericht	3
81. Kitagawa M. Mitsui H. Nakamura H. Yoshino S. Miyakawa S. Ochiai N. Onobori M. Suzuki H. Sumida T. Differential regulation of rheumatoid synovial cell interleukin-12 production by tumor necrosis factor alpha and CD40 signals. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 42(9):1917-1926, 1999	Journal Article	2
82. Klareskog L. McDevitt H. Rheumatoid arthritis and its animal models: the role of TNF-alpha and the possible absence of specific immune reactions. <i>Current Opinion in Immunology</i> . 11(6):657-662, 1999	Review	1
83. Koopman WJ. Prospects for autoimmune disease: Research advances in rheumatoid arthritis. <i>JAMA</i> . 285(5):648-50, 2001	Journal Article	2
84. Korth-Bradley JM. Rubin AS. Hanna RK. Simcoe DK. Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 34(2):161-164, 2000	Journal Article	2
85. Kuiper S. Joosten LAB. Bendele AM. Edwards CK. Arntz OJ. Helsen MMA. Vandeloos FAJ. Vandenberg WB. Different roles of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in murine streptococcal cell wall arthritis. <i>Cytokine</i> . 10(9):690-702, 1998	Journal Article	1, 2
86. Kyburz D. Carson DA. Corr M. The role of CD40 ligand and tumor necrosis factor alpha signaling in the transgenic K/BxN mouse model of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 43(11):2571-2577, 2000	Journal Article	1
87. Levesque MC. Haynes BF. Activated T lymphocytes regulate hyaluronan binding to monocyte CD44 via production of IL-2 and IFN-gamma. <i>Journal of Immunology</i> . 166(1):188-196, 2001	Journal Article	2
88. Lovell DJ. Giannini EH. Reiff A. Cawkwell GD. Silverman ED. Nocton JJ. Stein LD. Gedalia A. Ilowite NT. Wallace CA. Whitmore J. Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 342(11):763-769, 2000	Journal Article	3
89. Luchetti MM. Piccinini G. Mantovani A. Peri G. Matteucci C. Pomponio G. Fratini M. Fraticelli P. Sambo P. Di Loreto C. Doni A. Introna M. Gabrielli A. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). <i>Clinical & Experimental Immunology</i> . 119(1):196-202, 2000	Journal Article	2

90. Maini RN. Elliott M. Brennan FM. Williams RO. Feldmann M. TNF blockade in rheumatoid arthritis: implications for pathogenesis. <i>APMIS</i> . 105(4):257-63, 1997	Review	2
91. Maini RN. Feldmann M. Similarities in the mechanisms of action of pulse corticosteroids and anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis - reply. [Letter]. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 41(3):565, 1998	Letter	2
92. Maini RN. Taylor PC. Paleolog E. Charles P. Ballara S. Brennan FM. Feldmann M. Insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis from application of anti-TNF therapy <i>Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi</i> . 23(6):487-9, 2000	Journal Article	2
93. Maini RN. Taylor PC. Paleolog E. Charles P. Ballara S. Brennan FM. Feldmann M. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 58(Suppl 1):56-60, 1999	Journal Article	2
94. Marinova-Mutafchieva L. Williams RO. Mauri C. Mason LJ. Walmsley MJ. Taylor PC. Feldmann M. A comparative study into the mechanisms of action of anti-tumor necrosis factor alpha, anti-CD4, and combined anti-tumor necrosis factor alpha/anti-CD4 treatment in early collagen-induced arthritis. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 43(3):638-644, 2000	Journal Article	3
95. Marriott JB. Westby M. Dalglish AG. Therapeutic potential of tnf-alpha inhibitors old and new. <i>Drug Discovery Today</i> . 2(7):273-282, 1997	Review	3
96. Martini A. Etanercept improves active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. <i>Clinical & Experimental Rheumatology</i> . 19(2):122-124, 2001	Editorial	3
97. Maurice MM. van der Graaff WL. Leow A. Breedveld FC. van Lier RA. Verweij CL. Treatment with monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody results in an accumulation of Th1 CD4+ T cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 42(10):2166-73, 1999	Journal Article	2
98. McHale JF. Harari OA. Marshall D. Haskard DO. TNF-alpha and IL-1 sequentially induce endothelial ICAM-1 and VCAM-1 expression in MRL/lpr lupus-prone mice. <i>Journal of Immunology</i> . 163(7):3993-4000, 1999	Journal Article	1, 2
99. Mease PJ. Goffe BS. Metz J. VanderStoep A. Finck B. Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. <i>Lancet</i> . 356(9227):385-390, 2000	Journal Article	3
100. Mikuls TR. Saag KG. Comorbidity in rheumatoid arthritis. <i>Rheumatic Diseases Clinics of North America</i> . 27(2):283-303, 2001	Journal Article	4

101. Modigliani R. Immunosuppressors for inflammatory bowel disease: How long is long enough?. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> . 6(3):251-257, 2000	Editorial	3
102. Moreland LW. Potential biologic agents for treating rheumatoid arthritis. <i>Rheumatic Diseases Clinics of North America</i> . 27(2):445-91, 2001	Journal Article	4
103. Mouser JF. Hyams JS. Infliximab: A novel chimeric monoclonal antibody for the treatment of Crohn's disease.. <i>Clinical Therapeutics</i> . 21(6):932-942, 1999	Journal Article	3
104. Nagahira K. Fukuda Y. Oyama Y. Kurihara T. Nasu T. Kawashima H. Noguchi C. Oikawa S. Nakanishi T. Humanization of a mouse neutralizing monoclonal antibody against tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha). <i>Journal of Immunological Methods</i> . 222(1-2):83-92, 1999	Journal Article	1, 2
105. Nakada MT. Tam SH. Woulfe DS. Casper KA. Swerlick RA. Ghrayeb J. Neutralization of tnf by the antibody ca2 reveals differential regulation of adhesion molecule expression on tnf-activated endothelial cells. <i>Cell Adhesion & Communication</i> . 5(6):491-503, 1998.	Journal Article	2
106. Neuman MG. Cameron RG. Haber JA. Katz GG. Malkiewicz IM. Shear NH. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytotoxicity. <i>Clinical Biochemistry</i> . 32(7):519-536, 1999	Journal Article	2
107. Ogata Y. Kukita A. Kukita T. Komine M. Miyahara A. Miyazaki S. Kohashi O. A novel role of IL-15 in the development of osteoclasts: Inability to replace its activity with IL-2. <i>Journal of Immunology</i> . 162(5):2754-2760, 1999	Journal Article	2
108. Ohshima S. Mima T. Sasai M. Nishioka K. Shimizu M. Murata N. Yoshikawa H. Nakanishi K. Suemura M. McCloskey RV. Kishimoto T. Saeki Y. Tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) interferes with Fas-mediated apoptotic cell death on rheumatoid arthritis (RA) synovial cells: A possible mechanism of rheumatoid synovial hyperplasia and a clinical benefit of anti-TNF-alpha therapy for RA. <i>Cytokine</i> . 12(3):281-288, 2000	Journal Article	2
109. Ohshima S. Saeki Y. Mima T. Sasai M. Nishioka K. Ishida H. Shimizu M. Suemura M. McCloskey R. Kishimoto T. Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF alpha antibody therapy. <i>Journal of Clinical Immunology</i> . 19(5):305-13, 1999	Clinical Trial	2
110. Onrust SV. Lamb HM. Infliximab - a review of its use in crohns-disease and rheumatoid arthritis. <i>BioDrugs</i> . 10(5):397-422, 1998	Journal Article	3
111. Paleolog E. Target effector role of vascular endothelium in the inflammatory response: insights from the clinical trial of anti-TNF alpha antibody in rheumatoid arthritis. <i>Molecular Pathology</i> . 50(5):225-33, 1997	Review	2

112. Paleolog EM. Young S. Stark AC. McCloskey RV. Feldmann M. Maini RN. Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in rheumatoid arthritis] Arthritis & Rheumatism. 41(7):1258-65, 1998	Clinical Trial	2
113. Perkins DJ. St Clair EW. Misukonis MA. Weinberg JB. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (cA2). Arthritis & Rheumatism. 41(12):2205-2210, 1998	Journal Article	2
114. Rao TS. Ojwang JO. Marshall HB. Revankar GR. Synthesis of certain alkenyl purines and purine analogs as inhibitors of tumor necrosis factor alpha (tnf-alpha). Journal of Heterocyclic Chemistry. 34(1):257-262, 1997	Journal Article	2
115. Raza A. Anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis, Crohn's disease, sepsis, and myelodysplastic syndromes. Microscopy Research & Technique. 50(3):229-235, 2000	Journal Article	3
116. Remicade – Infliximab for IV injection - Centocor - Inhibition of joint damage progression in rheumatoid arthritis. Formulary. 36(3):178, 2001	News	8
117. Remicade - Treatment of rheumatoid arthritis in combination with methotrexate – Infliximab for IV injection. Hospital Formulary. 35(1):10, 2000	News	8
118. Roberts-Thomson PJ. Smith MD. Ahern MJ. Similarities in the mechanisms of action of pulse corticosteroids and anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 41(3):564-5, 1998	Letter	2
119. Romano M. Faggioni R. Sironi M. Sacco S. Echtenacher B. Disanto E. Salmona M. Ghezzi P. Carrageenan-induced acute inflammation in the mouse air pouch synovial model - role of tumour necrosis factor. Mediators of Inflammation. 6(1):32-38, 1997	Journal Article	1
120. Ross SE. Williams RO. Mason LJ. Mauri C. Marinovamutafchieva L. Malfait AM. Maini RN. Feldmann M. Suppression of tnf-alpha expression, inhibition of th1 activity, and amelioration of collagen-induced arthritis by rolipram. Journal of Immunology. 159(12):6253-6259, 1997	Journal Article	3
121. Sandborn WJ. Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: A review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. Inflammatory Bowel Diseases. 5(2):119-133, 1999	Review	3
122. Sartor RB. New therapeutic approaches to Crohn's disease. New England Journal of Medicine. 342(22):1664-1666, 2000	Editorial	3

123. Schadlich H. Ermann J. Biskop M. Falk W. Sperling F. Jungel A. Lehmann J. Emmrich F. Sack U. Anti-inflammatory effects of systemic anti-tumour necrosis factor alpha treatment in human murine SCID arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 58(7):428-434, 1999	Journal Article	1
124. Schiff MH. Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Seminars in Arthritis & Rheumatism</i> . 30(3):196-208, 2000	Review	4
125. Schmeling H. Mathony K. John V. Keysser G. Burdach S. Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 60(4):410-412, 2001	Journal Article	3
126. Schrand LM. Recent additions to the brewing biotechnology armamentarium: A critical assessment <i>Hospital Formulary</i> . 34(11):920, 1999	Journal Article	4
127. Schreiber S. Campieri M. Colombel JF. van Deventer SJH. Feagan B. Fedorak R. Forbes A. Gassull M. Gendre JP. van Hogezaand RA. Lofberg R. Modigliani R. Pallone F. Petritsch W. Prantera C. Rampton D. Seibold F. Vatn M. Zeitz M. Rutgeerts P. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease - European guidelines for 2001-2003. <i>International Journal of Colorectal Disease</i> . 16(1):1-11, 2001	Journal Article	3
128. Schwarz EM. Looney RJ. O'Keefe RJ. Anti-TNF-alpha therapy as a clinical intervention for periprosthetic osteolysis. <i>Arthritis Research</i> . 2(3):165-168, 2000.	Review	3
129. Sharpstone D. Rowbottom A. Francis N. Tovey G. Ellis D. Barrett M. Gazzard B. Thalidomide - a novel therapy for microsporidiosis. <i>Gastroenterology</i> . 112(6):1823-1829, 1997	Journal Article	3
130. Shaw T. Nixon JS. Bottomley KM. Metalloproteinase inhibitors: new opportunities for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> . 9(7):1469-1478, 2000	Review	2
131. Smith KJ. Skelton H. Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. <i>British Journal of Dermatology</i> . 144(3):597-600, 2001	Journal Article	3
132. Smith MD. Decrease in cell adhesion molecules by treatment with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 40(4):789-90, 1997	Letter	2
133. Sorbera LA. Martin L. Leeson PA. CDP-571 - Treatment of IBD anti-TNF-alpha MAb. <i>Drugs of the Future</i> . 25(7):669-673, 2000	Journal Article	3
134. Stein RB. Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. <i>Drug Safety</i> . 23(5):429-448, 2000	Review	3

135. Su X. Zhou T. Yang PA. Edwards CK. Mountz JD. Reduction of arthritis and pneumonitis in motheaten mice by soluble tumor necrosis factor receptor. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 41(1):139-149, 1998	Journal Article	1
136. Takasaki W. Kajino Y. Kajino K. Murali R. Greene MI. Structure-based design and characterization of exocyclic peptidomimetics that inhibit tnf-alpha binding to its receptor. <i>Nature Biotechnology</i> . 15(12):1266-1270, 1997	Journal Article	2
137. Talip F. Walker N. Khan W. Zimmermann B. Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. <i>Journal of Rheumatology</i> . 28(4):868-70, 2001	Journal Article	4
138. Taylor PC. Peters AM. Glass DM. Maini RN. Effects of treatment of rheumatoid arthritis patients with an antibody against tumour necrosis factor alpha on reticuloendothelial and intrapulmonary granulocyte traffic. <i>Clinical Science</i> . 97(1):85-89, 1999	Journal Article	2
139. Taylor PC. Peters AM. Paleolog E. Chapman PT. Elliot MJ. McCloskey R. Feldmann M. Maini RN. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 43(1):38-47, 2000	Journal Article	2
140. TNF blocker offers potent relief, convenient dosing in advanced rheumatoid arthritis. <i>Hospital Formulary</i> . 34(2):117-118, 1999	Journal Article	8
141. Ulfgren AK. Andersson U. Engstrom M. Klareskog L. Maini RN. Taylor PC. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor alpha synthesis. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 43(11):2391-6, 2000	Journal Article	2
142. Van Assche G. Rutgeerts P. Anti-TNF agents in Crohn's disease. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> . 9(1):103-111, 2000	Review	3
143. van den Berg WB. Arguments for interleukin 1 as a target in chronic arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 59(Suppl 1):81-84, 2000	Journal Article	2
144. van den Berg WB. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evidence of a dominant role for interleukin-I. <i>Best Practice & Research in Clinical Rheumatology</i> . 13(4):577-597, 1999	Journal Article	2, 4
145. van den Berg WB. Anti-cytokine therapy in chronic destructive arthritis <i>Arthritis Research</i> . 3(1):18-26, 2001.	Review	3
146. van den Berg WB. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. <i>Springer Seminars in Immunopathology</i> . 20(1-2):149-64, 1998.	Review	2

147. Van den Bosch F. Kruithof E. Baeten D. De Keyser F. Mielants H. Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 59(6):428-433, 2000	Journal Article	3
148. Vandeventer SJH. Camoglio L. Monoclonal antibody therapy of inflammatory bowel disease. <i>Pharmacy World & Science</i> . 19(2):55-59, 1997	Review	3
149. Vandullemen HM. Dejong E. Slors F. Tytgat GNJ. Vandeventer SJH. Treatment of therapy-resistant perineal metastatic crohns-disease after proctectomy using anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody, ca2 - report of two cases. <i>Diseases of the Colon & Rectum</i> . 41(1):98-102, 1998	Journal Article	3
150. Vanhogezaand RA. Verspaget HW. The future role of anti-tumour necrosis factor-alpha products in the treatment of crohns-disease. <i>Drugs</i> . 56(3):299-305, 1998	Journal Article	3
151. Vincent JL. Afelimomab. <i>International Journal of Clinical Practice</i> . 54(3):190-3, 2000.	Journal Article	4
152. Watts RA. Musculoskeletal and systemic reaction to biological therapeutic agents. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> . 12(1):49-52, 2000	Editorial	3
153. Wargula JC. Lovell DJ. Use of etanercept in children. <i>Bulletin on the Rheumatic Diseases</i> . 49(12):1-4, 2000.	Review	3
154. Williams RO. Marinova-Mutafchieva L. Feldmann M. Maini RN. Evaluation of TNF-alpha and IL-1 blockade in collagen-induced arthritis and comparison with combined anti-TNF-alpha/anti-CD4 therapy. <i>Journal of Immunology</i> . 165(12):7240-7245, 2000	Journal Article	3, 4