Risiken und Nebenwirkungsreaktionen unter einer Therapie mit TNF alpha-Blockern

Eine immunologische Analyse

P. A. Berg

Anti-TNF alpha therapy: an immunological analysis of risk factors and side effects

TNF alpha kann dank seiner Doppelfunktion von pro- und antiinflammatorischen Eigenschaften eine optimale Schutzfunktion für den Organismus ausüben. Über ein weitverzweigtes Netzwerk von Liganden und Rezeptoren, die fast an allen Zelloberflächen exprimiert sind, verfügt dieses Zytokin mit seiner Anbindung zur großen TNF-Familie über beste Voraussetzungen, die Abwehr von Infektionen sowohl lokal wie systemisch zu koodinieren bzw. den gesamten Ablauf über die Induktion anderer wichtiger Zytokine zu kontrollieren. (5,6). Diese regulativen biologischen Funktionen werden initiiert durch die Bindung des trimeren TNF alpha-Moleküls an die beiden dimeren Rezeptoren TNFaRI (p55) und TNFaRII (p75). Beide Rezeptoren üben ihre Signalwirkung über TNF-assoziierte Faktoren aus, TNFR1 über ein „death domain protein" (TRADD) und TNFR2 über TNFR-assoziierte Faktoren (TRAFs). Via Kinase-Aktivierung und Gen-Regulation werden weitere Prozesse generiert, wie die Zytokin-Produktion, die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die Inhibition von Matrix-Genen und die Stimulation der Osteoblastengenese (39). Da die beiden Rezeptoren auch in löslicher Form vorkommen, können sie über die Bindung von TNF alpha auch als TNF alpha-Inhibitoren fungieren (4).

TNF alpha spielt aber nicht nur eine essenzielle Rolle bei der Modulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems, es kontrolliert auch auf der zellulären Ebenen wichtige Funktionen wie zum Beispiel die Hämopoese und induziert über die Aktivierung von NFkappaB die Apoptose. Die physiologische und pathophysiologische Rolle von TNF ist also bivalent, es kann protektiv wie zytotoxisch wirken, und seine Produktion ist auch von neurohormonalen Faktoren reguliert (21,35). Für die Abwehr vor allem von intrazellulären Mikroorganismen kommt der Bildung von Granulomen durch TNF eine herausragende Bedeutung zu (15,34). In diesem Prozess dirigiert sozusagen TNF alpha über die Aktivierung z.B. von Adhäsionsmolekülen die Mobilisierung von Makrophagen und Leukozyten. Erst durch diese Ko-Lokalisierung werden die bakteriziden Impulse via Signaltransduktion ausgelöst, was zur Bildung von Epitheloidzellen und zur Induktion apoptotischer Prozesse führt. Aber auch Chemokine und Neuropeptide (Substanz P) sind bei der Bildung von Granulomen beteiligt und zwar in Abhängigkeit von der jeweiligen Ätiologie der Infektionskrankheit (Bakterien, Pilze, Helminthen, Viren oder Überempfindlichkeitsreaktionen; 37).

Die immunmodulierenden Eigenschaften von TNF alpha konnten auch in einer Reihe tierexperimenteller Untersuchungen bei autoimmunen Prozessen gezeigt werden. So ließ sich nachweisen, dass die Unterdrückung der TNF-Aktivität die Entstehung autoimmuner Prozesse begünstigt (2,18). Eine mangelnde Kontrolle autoreaktiver T-Zellen als Folge der Alteration der TNF vermittelten Apoptose-Funktion ist eine naheliegende Erklärung für dieses Phänomen der erhöhten Bereitschaft zur Autoimmunität. Dazu würde die klinische Beobachtung passen, dass unter einer TNF-Blockade auch verstärkt Autoantikörper (ANA, DNA) gebildet werden können (44). Bei kardiopulmonären Prozessen scheint TNF alpha ebenfalls eine erhebliche Rolle zu spielen, wobei ein Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismus im TNF-Promotor (TNF 2-Allel) und der Schwere der Herzerkrankung diskutiert wird (10,12,42). Dies ist ein interessanter Aspekt, der möglicherweise auch Aufschluss geben könnte über die Abhängigkeit klinischer Manifestationen von der jeweiligen (verstärkten?) Expression löslicher oder membrangebundener TNF-Faktoren an Targetstrukturen (Synovia, Neurone, Astrozyten, Kardiozyten, Inselzellen des Pankreas, Darmepithelzellen, T-Zellen) (8).

Vor diesem Hintergrund wird verständlich, warum die Beeinflussung der TNF alpha-Funktion, so sehr auch der antiinflammatorische Effekt einer TNF-Blockade unter klinischen Gesichtspunkten erwünscht ist, auch mit lebensbedrohlichen Gefahren für den Patienten einhergehen kann, allerdings meist erst dann, wenn zu lange behandelt und zu wenig auf das Risiko-Profil der Patienten (latente Infektion, Immundysfunktion) geachtet wird (3,27). Im Folgenden sollen einige wichtige klinischen Aspekte der TNF-Blockade-Therapie beleuchtet werden.

kurzgefasst: **TNF übt zwei wichtige biologische Funktionen aus: Es kontrolliert 1. die Abwehr gegen infektiöse Agenzien, insbesondere intrazelluläre Pathogene, und es beeinflusst 2. immunregulative Faktoren, nicht zuletzt auch über die Induktion apoptotischer Prozesse. Das schließt die Kontrolle autoimmuner und neoplastischer Manifestationen mit ein.**

Institut
Medizinische Klinik, Universität Tübingen

Korrespondenz
Prof. Dr. Peter A. Berg · Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
Medizinische Klinik, Universität Tübingen · Otfried-Müller-Straße 10 · 72076 Tübingen

eingereicht: 15.9.2003 · **akzeptiert:** 17.6.2004

Bibliografie
DOI: 10.1055/s-2004-829005
Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 1631–1634 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

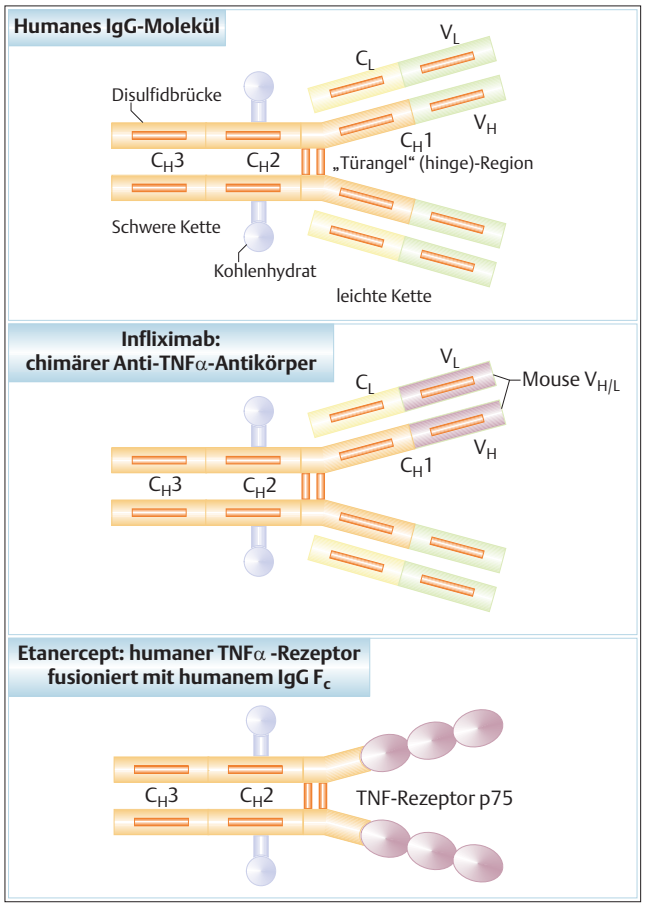

Abb. **1** Die Abbildung zeigt die Struktur eines IgG-Moleküls mit seinen schweren und leichten Ketten im Vergleich zu Infliximab und Etanercept. Das variable Fragment (V) wird von schweren und leichten Ketten (V_H, V_L), das konstante Fragment (C) von der schweren Kette gebildet. Infliximab ist der chimäre („humanized") anti-TNFα-Antikörper, der zu 75% aus humanem Anteil (konstantes Fragment C_H3, C_H2, C_H1) und zu 25% aus dem variablem Maus-Fragment (V_H, V_L) besteht.

TNF alpha-Blocker

Zwei Agenzien mit unterschiedlichem Wirkungsprinzipien sind im Handel zugelassen: Infliximab für den Morbus Crohn, die rheumatoide Arthritis und die ankylosierende Spondylitis (letztere seit 15.5.2003); Etanercept für die rheumatoide Arthritis, die juvenile rheumatoide Arthritis und die Arthritis psoriatica (FDA Approval). Zahlreiche Studien unterstreichen eindrucksvoll ihre Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen. (13, 17, 30, 36, 45). Auch bei anderen entzündlichen Krankheiten wie dem Morbus Behçet, dem Morbus Wegener, der Polymyositis/Dermatomyositis, der Sarkoidose, dem Morbus Sjögren und dem Morbus Still sowie der Polymyalgia rheumatica liegen in der Zwischenzeit Studien oder Einzelberichte vor (29, 39).

Etanercept, die dimere Form des löslichen TNF alpha p75-Rezeptors (TNFR2), bindet vor allem die trimere Form von TNF alpha und reagiert bevorzugt mit der löslichen Form. Dagegen kann Infliximab, ein chimärer („humanized") monoklonaler Antikörper sowohl die monomere wie trimere Form binden und reagiert sowohl mit dem löslichen als auch mit dem membran-gebundenen TNF (**Abb. 1**).

Im Gegensatz dazu handelt es sich beim Etanercept um eine Fusionierung zwischen dem humanen konstanten IgG Fragment (C) und dem humanen dimeren Rezeptor TNFα R II (p75).

Infliximab besitzt eine hohe Avidität für die monomere wie auch die trimere Form von TNF alpha, d.h. die erhöhte Bindungsfähigkeit geht möglicherweise auch mit einer stärkeren Beeinflussbarkeit von TNF-Funktionen einher. Unklar ist, ob damit auch das unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil beider Substanzen erklärt werden kann. Inflixmab zum Beispiel scheint häufiger mit der Aktivierung einer latenten Tuberkulose assoziiert zu sein (32), während Etanercept eher mit neurologischen Symptomen einhergeht. (14). Der nachhaltige Effekt von Infliximab in der Behandlung eines Steroid-refraktären Morbus Crohn wird zum Beispiel mit seiner Eigenschaft in Zusammenhang gebracht, die Apoptose der in der Darmmukosa lokalisierten und für die Entzündung verantwortlichen T-Lymphozyten zu steigern (40). Dieser Effekt ist für Etanercept nicht gegeben, obwohl beide Agenzien TNF alpha neutralisieren können (43). Diese spezifischen Bindungskapazitäten könnten also erklären, warum beide Blocker sich in ihrer therapeutischen Wirksamkeit in Abhängigkeit der jeweiligen entzündlichen Organmanifestation unterscheiden und warum nicht alle Patienten gleich gut auf dieses Therapieprinzip ansprechen (27). Etwa 10–30% der behandelten Patienten scheinen Non-Responder zu sein (13). Die Gründe dafür sind unklar. Denkbar ist, dass die unterschiedliche Expression von TNF an Targetstrukturen wie zum Beispiel der Synovia oder den T Zellen die Wirksamkeit dieser anti TNF-Blocker beeinflusst, d. h. eine verminderte Dichte von TNF bedingt eine geringere Response-Fähigkeit. Aber auch der gesamte immunologische „background" mit der Aktivierung des Spektrums proinflammatorischer (Il-1,IL-2 IL6,IL12, IFN g) und antiinflammatorischer Zytokine (IL4, IL10,Il13) muss dabei in Betracht gezogen werden (28).

kurzgefasst: **Infliximab wie Etanercept sind zwei biologische „response modifier", deren Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn und therapierefraktärer rheumatoider Arthritis eindrucksvoll dokumentiert ist. Die Bindungskapazität für die lösliche und membrangebundene Form ist für Infliximab wesentlich höher als für Etanercept, das nur mit der löslichen Form und der trimeren Form reagiert. Infliximab kann die TNF-vermittelte Apoptose unterdrücken und damit nicht nur die von T-Zellen abhängigen entzündlichen Prozesse, sondern auch die Regulation autoimmuner Prozesse beeinflussen und zwar möglicherweise über die Veränderung der TH1/TH2 Balance. TNF-Blockade bedeutet also nicht nur eine Gefahr im Hinblick auf die Aktivierung infektiöser oder tumoröser Prozesse, sondern kann, je nach entzündlicher Ausgangssituation, positiv wie negativ auf autoaggressive Mechanismen einwirken.**

Tuberkulose: Die häufigste Infektion unter TNF alpha-Blockade

In letzter Zeit wurden der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zahlreiche Fälle von zum Teil schwer verlaufenden pulmonalen und insbesondere tuberkulösen Prozessen gemeldet, die den Nebenwirkungs-Ausschuss der Kommission veranlasst haben, sich intensiv mit dem Risiko-Nutzen-Profil dieser Substanzen zu be-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

schäftigen. Kürzlich hat auch der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen seine Richtlinien zur Infliximab-Therapie der rheumatoiden Arthritis ergänzt, unter Hervorhebung der damit verbundenen Risiken (1). Auch der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA liegen in der Zwischenzeit zahlreiche Berichte über das Auftreten einer Tuberkulose unter einer Infliximab-Therapie vor. Keane und Mitarbeiter haben in der Zeit von 1998 bis Mai 2001 die an das FDA „Adverse Event Reviewing System" (AERS) gemeldeten Fälle analysiert, basierend auf Angaben über 76000 behandelter Mobus Crohn-Patienten und 45000 behandelter Patienten mit rheumatoider Arthritis. Interessant ist, dass unter den beobachteten Infektionen die Tuberkulose an erster Stelle genannt wurde: Unter den 70 TB-Patienten (61 unter Infliximab- und neun unter Etanercept-Therapie) hatten 40 extrapulmonale, 17 disseminierte und elf Lymphknoten-Manifestationen, gefolgt von zwölf Patienten mit einer Listeriose, neun mit einer Pneumocystis carinii-Infektion, sieben mit einer Histoplasmose, sechs mit einer Aspergillose und sieben mit einer Candida-Infektion. Man darf daraus folgern, dass gerade die wichtige Funktion einer TNF gesteuerten Granulombildung bei gramnegativen Prozessen durch die Neutralisation der TNF alpha-Aktivität beeinträchtigt ist (15,34). In einer kürzlich publizierten Studie aus Spanien, in der 1578 mit Infliximab und 1540 mit Etanercept behandelte Patienten auf ihr Tuberkulose-Risiko über einen Zeitraum von 2 Jahren ausgewertet wurden, konnten in der Infliximab-Gruppe 17 vorwiegend exprapulmonale Tuberkulose-Fälle beobachtet werden. Die Analyse bezog sich auf 840 Patienten, die ein Jahr und auf 106 Patienten, die über 2 Jahre verfolgt werden konnten. Dabei handelte es sich in der Überzahl der Fälle um Patienten mit RA (1265 Patienten). Die Autoren schließen auf ein erhöhtes TB-Risiko unter Infliximab-Therapie. Bezüglich Etanercept wurden wegen kleiner Fallzahlen keine Aussagen gemacht (20). Allerdings weist auch die FDA in ihrem Bericht vom März 2003 darauf hin, dass die bisherigen Etanercept-Studien eine erhöhtes TB-Risiko nicht erkennen lassen (22). Ähnliche Ergebnisse liegen auch aus der Mayo Clinic vor (11). Unter den 500 wegen Morbus Crohn mit Infliximab behandelten Patienten hatten 8,2% infektöse Manifestationen, und zwei Patienten starben an einer Sepsis. Weitere Analysen sind abzuwarten, um sichere Aussagen über das TB-Risiko und die TB-Häufigkeit bei mit Infliximab und Etanercept behandelten RA-Patienten machen zu können (47). Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die Spontanerfassung unerwünschter Nebenwirkungsreaktionen unter der Infliximab-Therapie aus dem Paul-Ehrlich Institut (PEI) in Langen (3). Unter den bis zum 25.9.2002 dem PEI und der Arzneimittelkommission gemeldeten 413 Verdachtsfällen mit schwerwiegenden Nebenwirkungen dominierten Tuberkulose und Sepsis mit 8,5%. Kürzlich wurden auch zwei Fälle mit Listeria-monocytogenes-Infektionen unter Infliximab in Deutschland beobachtet (19).

kurzgefasst: **Unter den bedrohlichen Nebenwirkungsreaktionen steht die (extrapulmonale) Tuberkulose und die Sepsis an erster Stelle, wobei derartige Beobachtungen vorwiegend aus der Analyse von mit Infliximab behandelten Patienten stammen.**

TNF-Blockade und Alteration der immunologischen Homöostase

Die zentrale Bedeutung von TNF alpha als ein wichtiger Faktor in der Kontrolle der immunologischen und biologischen Homöostase (Allostase) legt nahe, dass eine zu langanhaltende Intervention via TNF-Blocker, wie sie zur Hemmung entzündlicher Prozesse eingesetzt werden, systemische und organbezogene Krankheitsprozesse auslösen bzw. präzipitieren können. Die Analyse des jeweiligen Nebenwirkungsprofil ermöglicht ferner Rückschlüsse zu ziehen auf die verschiedenen, immer noch nicht vollständig aufgedeckten biologischen Funktionen dieses wichtigen Zytokins. So sprechen manche Nebenwirkungsreaktionen nicht nur für die gestörte Abwehrreaktion gegenüber infektiösen Agenzien, sondern auch für eine Störung regulativer und protektiver Prozesse bei der immunologischen Kontrolle autoimmuner Erkrankungen. Die Food and Drug Administration database analysierte kürzlich 18 mit Etanercept und zwei mit Infliximab behandelte RA Patienten, bei denen vorübergehend Symptome eines demyelinisierenden Prozesses (Multiple Sklerose, Optikus-Neuritis und Guillain-Barré-Syndrom) auftraten (41). Über ähnliche Erfahrungen berichteten Mohan et al. (33). Ebenfalls wurden Lupus-ähnliche Symptome und eine verstärkte Autoantikörperbildung unter einer anti-TNF alpha-Therapie beobachtet, was auf die Bedeutung von TNF zum Schutz autoaggressiver Prozesse hinweist. (16,26,38,44). Auch kardiale Reaktionen, wie oben schon ausgeführt, werden mit der anti-TNF alpha-Therapie in Zusammenhang gebracht, so dass von der Behandlung der Patienten mit NYHA Klasse III–IV CHF (linksventrikuläre Auswurffraktion <35%) gewarnt wird (9). Diese Beobachtungen sprechen zugleich auch für die neuro- und kardioprotektive Funktion von TNF (31). Über das vermehrte Auftreten von Lymphomen oder Neoplasien liegen bisher keine aussagekräftige Berichte vor (3). Die FDA analysierte kürzlich Patienten mit Morbus Crohn und rheumatoider Arthritis im Hinblick auf diese Fragestellung. Bei 18 Etanercept- und acht Infliximab-behandelten Patienten wurden Lymphome vorwiegend vom non Hodgkin-Typ (81%) beobachtet (7). Es fehlen aber Kontroll-Untersuchungen über die Spontanentstehung solcher Tumoren bei nicht behandelten Patienten.

kurzgefasst: **Das Spektrum der systemischen und organbezogenen Nebenwirkungsreaktionen einer TNF-Blockade reflektiert die große biologische Bedeutung von TNF, nicht zuletzt im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase. Berichte über das Auftreten von Lupus erythematodes-ähnlichen oder anderen organbezogenen autoimmunen Manifestationen sowie über die Induktion von Autoantikörpern sprechen für die Beeinflussbarkeit autoreaktiver Vorgänge durch diese Zytokin-Therapie.**

Ausblick

Die Zukunft wird zeigen, inwieweit neue Strategien der Immun-Intervention auf der Zytokin-Ebene Wirksamkeit und Sicherheit dieses Therapie-Prinzips zu verbessern in der Lage sind. In Erprobung sind ein voll „humanisierter" monoklonaler anti-TNF-Antikörper, Adalimunab (45,46), aber auch andere Formen einer antinflammatorischen Zytokin-Therapie, die via monoklonaler Antikörper IL1- oder Il6-Rezeptoren blockieren, oder direkt die Funktion von NFkappaB beeinflussen (antisense Oligonukleotide gegen NFkappaB p65) (23). Interessant sind auch Studien, in denen Substanzen eingesetzt werden, die den cholinergen anti-inflammatorischen „pathway" stimulieren und dadurch die Synthese und Freisetzung von TNF aus Makrophagen unterdrücken (6,24). Über den Einsatz derartiger Substanzen, die mit dem Acetylcholin-Rezeptor an Makrophagen interagieren (Nikotin-Rezeptor), wurde

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

kürzlich anhand einer Phase II-Studie bei Patienten mit Morbus Crohn berichtet (24). So führte CNI-1493, ein Guanylhydrazon, zu einer vollständigen Abheilung der entzündeten Darmschleimhaut.

Auf der Grundlage obiger Ausführungen ändert sich allerdings nichts an der kritischen Einstellung gegenüber jeder Form einer immunologischen Intervention, die vor allem Funktionen des so wichtigen unspezifischen Zellsystems (Makrophagen, NK-Zellen, Granulozyten) schwächt und bei längerer Therapiedauer das gesamte immunologische Kontrollsystem alteriert. Die akute und zeitlich begrenzte Intervention bleibt daher die Domäne dieser immunologischen „Proben" vor allem in Situationen, in denen andere Therapie-Strategien versagen, oder es darum geht, die schwer zu beeinflussende entzündliche Aktivität auf ein Niveau zu drücken, das dann den erfolgreichen Einsatz bisher erprobter Therapie-Konzepte wieder möglich macht.

Fazit

Die Kenntnis der Funktionen von biologischen „response modifiers" sowie der Mechanismen Zytokin-vermittelter Abwehrreaktionen ist eine wichtige Voraussetzung für die Indikationsstellung einer Therapie mit TNF-Blockern. Sie ermöglicht, die Gefahren einer solchen Therapie besser erkennen zu können und ist hilfreich bei der Evaluierung und Abschätzung relevanter Risikofaktoren (z.B. latente Infektion, autoimmun-allergische Disposition oder Manifestation, Immunabwehrschwäche und bedrohliche psychische Stressoren sollten berücksichtigt werden). Die Wirksamkeit dieser beiden TNF-Blocker – Etanercept und Infliximab – ist in zahlreichen kontrollierten Studien überzeugend dokumentiert, besonders in der Gruppe von Patienten, die an schwer zu beeinflussenden entzündlichen Darm- und Gelenkerkrankungen leiden.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

1 Bekanntmachungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung: Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien: Infliximab bei rheumatoider Arthritis (z.B. Remicade®). Dtsch Ärzteblatt 2002; 99: C2238–C2239
2 Adorini L. Cytokine-based immunointervention in the treatment of autoimmune diseases. Clin Exp Immunol 2003; 132: 185–192
3 Andus T, Stanger EF, Höffler D, Keller-Stanislawski B. Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen nach Infliximab (Remicade®) aus Deutschland. Med Klin 2003; 98: 429–436
4 Armitage RL. Tumor necrosis receptor superfamily members and their ligands. Curr Opin Immunol 1994; 6: 407–413
5 Baker SJ, Reddy EP. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. Oncogene 1998; 17: 3261–3270
6 Bernik TR, Friedman SG, Ochani M et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Exp Med 2002; 195: 781–788
7 Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2003; 48: 2389
8 Butler DM, Malfait AM, Mason LJ et al. DBA/1 mice expressing the human TNF(-transgene develop a severe erosive arthritis. J Immunol 1997; 159: 2867–2876
9 Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF-Therapy against congestive heart failure investigators. Circulation 2003; 107: 3133–3140
10 Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002; 420: 885–891
11 Colombel JF, Jr. Loftus EV, Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease the Mayo clinic experience in 500 patients. Gastroenterology 2004; 126: 19–31
12 Feldman AM, McTiernan C. Is there any future for tumor necrosis factor antagonists in chronic heart failure? Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4: 11–19
13 Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nature reviews 2002; 2: 364–371
14 Fleischmann R, Igbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. Drug Safety 2002; 25: 173–197
15 Flynn JL, Golstein MM, Chan J et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobaterium tubrculosis in mice. Immunity 1995; 2: 561–572
16 Garcia-Planella E, Domènech E, Esteve-Comas M et al. Development of antinuclear antibodies and its clinical impact in patients with Crohn's disease treated with chimeric monoclonal anti-TNF(antibodies (infliximab). Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 351–354
17 Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002; 61: 793–798
18 Ghezzi P, Mennini T. Tumor necrosis factor and motoneuronal degeneration: an open problem. Neuroimmunomodulation 2001; 9: 178–182
19 Glück T, Linde HJ, Schölmerich J, Müller-Ladner U, Fiehn C, Boland P. Anti-tumor necrosis factor therapy and Listeria monocytogenes infection: report of two cases. Arthritis Rheum 2002; 46: 2255–2257
20 Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. Arthritis Rheum 2003; 48: 2122–2127
21 Haas HS, Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology. Prog Neurobiol 1997; 51: 195–222
22 Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: What rheumatologists need to know. Arthritis Rheum 2003; 438: 2085–2091
23 Hibi T, Inoue N, Ogata H, Naganuma M. Introduction and overview: recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2003; 38: 36–42
24 Hommes D, Van den Blink B, Plasse T et al. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: 7–14
25 Keane J, Gershon S, Pharm D et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor (α-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098–1104
26 Klapman JB, Ene-Stroescu D, Becker MA, Hanauer SB. A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 176–178
27 Klareskog L, McDevitt H. Rheumatoid arthritis and its animal models: the role of TNF-(and the possible absence of specific immune reactions. Current Opinion Immunology 1999; 11: 657–662
28 Krakauer T, Vilcek J, Oppenheim JJ. Proinflammatory cytokines: TNF and IL-1 families, chemokines, TGF-β, and others. 4th ed (Hrsg). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, In: Paul WE; Fundamental Immunology. 1999: 775–829
29 Lamprecht P, Arbach O, Voswinkel J et al. Remissionsinduktion mit Infliximab bei therapierefraktärer Wegenerscher Granulomatose – Verlaufsbeobachtung. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 1876
30 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41: 1552–1563
31 Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. Circ Res 2002; 91: 988–998
32 Mikuls TR, Moveland LW. Benefit-rich assessment of infliximoAb in the treatment of rheumatoid arthritis. Drug Safety 2003; 26: 23–32
33 Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 2001; 44: 2862–2869
34 Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. J Immunol 2002; 168: 4620–4627
35 Rook GAW, Lightman SL, Heijnen CJ. Can nerve damage disrupt neuroendocrine immune homeostasis? Leprosy as a case in point. Trends Immunol 2002; 23: 18–22
36 Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimize not immunize. Gastroenterology 2003; 124: 1140–1144
37 Sandor M, Weinstock JV, Wynn TA. Granulomas in schistosome and mycobacterial infections: a model of local immune responses. Trends Immunol 2003; 24: 44–52
38 Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. Lancet 2002; 359: 579–580
39 Stockes DG, Kremer JM. Potential of tumor necrosis factor neutralization strategies in rheumatologic disorders other than rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2003; 33: 1–18
40 ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJH. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. Gut 2002; 50: 206–211
41 Jr. Thomas CW, Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor α therapy with infliximab for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 28–31
42 Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. Anesth Analg 2003; 97: 944–949
43 van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR et al. Infliximab but not Etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphozytes from patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2003; 124: 1774–1785
44 Vermeire S, Noman M, van Assche G et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor α treatment in Crohn's disease: a prospektive cohort study. Gastroenterology 2003; 125: 32–39
45 Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340: 253–259
46 Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid aarthritis in patients taking concomitant methotrexate. Arthritis Rheum 2003; 48: 35–45
47 Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004; 50: 327–329

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.