

► **Sonderdruck**

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

► **Therapie der rheumatoiden Arthritis: Wie wird das Risiko für Infektionen und Malignome beeinflusst?**

Therapy of rheumatoid arthritis:
what influences the risk of infections and
malignant neoplasms?

C. Fiehn

Therapie der rheumatoiden Arthritis: Wie wird das Risiko für Infektionen und Malignome beeinflusst?

C. Fiehn

Rheumatologie

Schlüsselwörter

- ▶ rheumatoide Arthritis
- ▶ Risikoeinschätzung
- ▶ Infektionen
- ▶ Malignome

Keywords

- ▶ rheumatoid arthritis
- ▶ risk assessment
- ▶ infections
- ▶ malignant diseases

Was ist neu?

- ▶ **Einflüsse der Therapie und der Krankheitsaktivität auf das Infektionsrisiko – ein Risikoscore zur digitalen Berechnung:** Eine Glukokortikoidtherapie kann einen deutlich negativen Einfluss auf das Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) haben. Wird dagegen die Krankheitsaktivität und/oder der Glukokortikoidbedarf der RA durch „disease modifying anti-rheumatic drugs“ (DMARD) oder Biologika reduziert, kann dies zu einer Verminderung des Risikos führen. Dies kann nun in einem digital zugänglichen Risikoscore berechnet werden.
- ▶ **Zulassung von Tofacitinib in Europa abgelehnt: Fragen der Sicherheit sind entscheidend:** Tofacitinib ist das erste Medikament aus der Gruppe der JAK-Inhibitoren, für das die Zulassung zur Behandlung der RA beantragt wurde. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat die Zulassung von Tofacitinib aber überwiegend wegen Sicherheitsbedenken abgelehnt
- ▶ **Malignomrisiko und Biologikatherapie:** Ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen unter einer Therapie mit TNF-Inhibitoren wurde immer wieder diskutiert. Große Metaanalysen und Auswertungen von Registern zeigen aber, dass lediglich die Rate von malignen Melanomen, nicht aber anderer Tumorerkrankungen oder maligner Lymphome durch eine TNF-Inhibitor-Therapie erhöht wird. Generell spielt bei der Biologikatherapie von RA-Patienten mit einer Malignomvorgeschichte weiterhin Rituximab eine besondere Rolle.

Einleitung

Sicherheitsaspekte spielen bei der individuellen Auswahl der Therapie des Patienten eine zunehmende Rolle. Gleichzeitig sind sie aber auch Gegenstand intensiver Untersuchungen, insbesondere in Registern oder Langzeit-Nachbeobachtungen von klinischen Studien. Aspekte der Sicherheit können auch eine wesentliche Rolle dabei spielen, ob neue, innovative Medikamente überhaupt den Entwicklungsprozess beenden und zur Therapie rheumatischer Erkrankungen, und auch der rheumatoiden Arthritis (RA), zugelassen werden. Bei den Sicherheitsaspekten gilt dem Risiko für Infektionen, wie aber auch demjenigen für Malignome besonderes Augenmerk. Aktuelle Daten zu diesen beiden Aspekten sollen deswegen hier besprochen werden.

Das erhöhte Infektionsrisiko bei der rheumatoiden Arthritis (RA) ist seit langem bekannt. Bereits vor der Ära der Biologika war festgestellt worden, dass die Rate von schweren Infektionen, die zur Hospitalisierung führen, im Vergleich zu einer Kontrollpopulation zweifach erhöht ist [4]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die vermehrte Sterblichkeit bei RA nicht nur auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko [8] zurückzuführen ist, sondern dass zu den drei häufigsten Todesursachen auch Infektionen zählen [13, 20]. Für dieses erhöhte Infektionsrisiko spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, die durch die RA selbst, durch die Therapie und auch durch Begleiterkrankungen bestimmt werden [11]. Die RA selbst beeinflusst das Infektionsrisiko durch die Aktivität der Erkrankung. Je aktiver die Entzündung und je schwerer die funktionellen Einschränkungen durch die RA, umso höher ist das Risiko an einer schweren Infektion zu erkranken. Beeinträchtigungen von Schlüsselfunktionen des Immunsystems durch den inflammatorischen Prozess wie auch der negative Effekt der Immobilisierung auf die Infektionsabwehr mögen dabei eine Rolle spielen. Immunmodulierende Therapien können ebenfalls das Infektionsrisiko erhöhen. Dabei wurde festgestellt, dass Glukokortikoide, vor allem in höheren Dosen, besonders problematisch sind [17]. Aber auch konventionelle DMARD und Biologika beeinflussen auf unterschiedliche Weise diesen Prozess. Einerseits supprimieren sie die Immunantwort und haben daher das Potenzial, das Infektionsrisiko zu erhöhen, andererseits kann ihr Netto-Effekt sogar positiv sein, wenn sie auch die Entzündungsaktivität der Grunderkrankung reduzieren, da sie damit indirekt das Infektionsrisiko reduzieren. Schließlich werden auch den Komorbiditäten eine wesentliche Rolle beim Infektionsrisiko der rheumatischen Erkrankungen zugeschrieben. Die Einflussfaktoren auf das Infektionsrisiko sind also sehr vielseitig und es ist nicht einfach vorherzusagen wie sich die verschiedenen Parameter am Ende tatsächlich auf das Risiko des individuellen Patienten auswirken.

Einflüsse der Therapie und der Krankheitsaktivität auf das Infektionsrisiko – ein Risikoscore zur digitalen Berechnung

In einer kürzlich publizierten Arbeit von Zink et al. [21] wurde ein Risikoscore vorgestellt, mit dem es möglich ist, bei individuellen Patienten mit RA das Risiko für eine schwere Infektion zu berechnen. Durch digitale Eingabe verschiede-

Institut

ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1359998
Dtsch Med Wochenschr 2014;
139: 268–271 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. C. Fiehn
ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden
Rotenbachtalstr. 5
76530 Baden-Baden
Tel. 07221/352401
Fax 07221/352490
eMail
c.fiehn@acura-kliniken.com

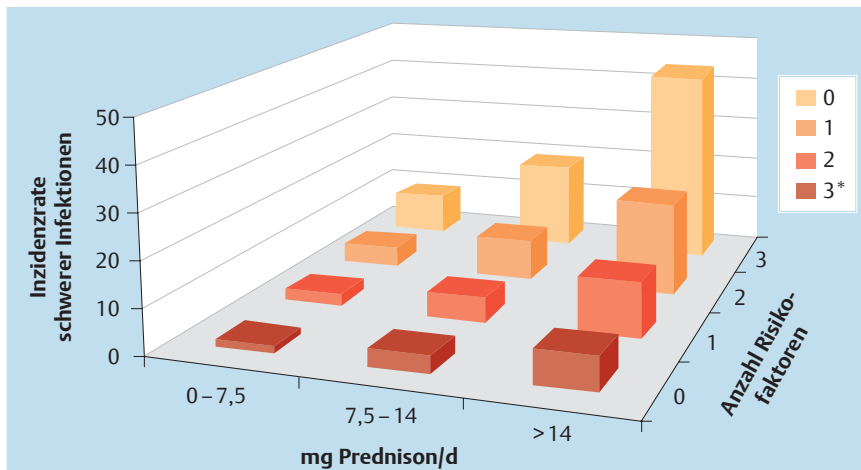


Abb. 1 Das Risiko für schwere Infektionen bei Patienten mit RA unter einer Therapie mit einem TNF-Inhibitor (Basisrisiko ca. 1,7 im Vergleich zu DMARD-Therapie). Die Inzidenzrate schwerer Infektionen steigt mit der Prednisondosis/d sowie der Anzahl der Risikofaktoren bis auf über das 40fache an. Als Risikofaktoren wurde gewertet: Alter > 60 Jahre, chronische pulmonale Erkrankung, Nierenerkrankung und hohe Rate an RA-Therapieversagen. * 2 Risikofaktoren plus Vorgeschichte einer schweren Infektion (nach Daten von [11, 17]).

dener Parameter über die Internet-Seite des RABBIT-Registers des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) (www.biologika-register; Risikoscore) lassen sich jeweils verschiedene Therapiemöglichkeiten durchspielen; so kann die Option bestimmt werden, die das jeweils niedrigste Risiko für eine schwere Infektion hat. Dabei ist ganz wichtig, dass eine hohe Krankheitsaktivität, ein schlechterer Funktionsstatus wie auch die Glukokortikoiddosis wesentliche Faktoren für das Infektionsrisiko sind [11, 17]. So erhöht ein Anstieg des DAS28 um 0,6 das Risiko für eine Infektion um ca. 30%, und eine dadurch reduzierte Funktion wirkt sich wohl sogar noch stärker aus. Für die Glukokortikoidtherapie wurde gezeigt, dass ab einer täglichen Dosis von 7,5 mg/d Prednison das Risiko ebenfalls deutlich auf das 2,1-Fache und ab 14 mg/d auf das 4,7-Fache steigt – dies aber nur ohne weitere Risikofaktoren. Als weitere Risikofaktoren wurde folgende erkannt: 1. Alter > 60 Jahre 2. chronische Lungenerkrankung 3. chronische Nierenerkrankung 4. eine hohe Rate an Therapieversagen der RA. Mit diesen zusätzlichen Faktoren steigt das Risiko noch erheblich höher an.

► **Abb. 1** zeigt die Einflüsse der Therapie sowie der Komorbiditäten auf das Risiko, eine schwere Infektion zu erleiden [11, 17]. Dargestellt sind die Risiken bei Patienten mit RA, die TNF-Inhibitoren erhalten. Bemerkenswert ist, dass bei Vorliegen von 3 der Risikofaktoren und einer

Glukokortikoiddosis über 14 mg/d bei Patienten, die TNF-Inhibitor erhalten, bis zu 45-fache Erhöhungen des Risikos zu finden sind. Bei DMARD-behandelten Patienten steigen die Risiken ebenfalls, sie erreichen aber nur maximal das 25-Fache [11, 17]. Die Rolle der DMARD und TNF-Inhibitor-Therapie im Zusammenhang mit dem Infektionsrisiko ist differenziert zu bewerten. Da besonders schwer kranke Patienten TNF-Inhibitoren bekommen, besteht ein Bias zu einem hohen Infektionsrisiko, der beachtet werden muss. Nach Listing et al. [11] und Strangfeld et al. [17] ist das Risiko durch TNF-Inhibitoren, eine Infektion zu bekommen, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne diese Medikamente um 40–80% erhöht. Dieses generelle Risiko unterscheidet sich nicht von anderen Biologika wie Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab. Am höchsten ist es zwischen den Monaten 3 und 6 nach Therapiebeginn (Anstieg auf ca. das 4-Fache einer Kontrollpopulation). Wenn diese Phase des höheren Infektionsrisikos vorbei ist, nivelliert sich das Infektionsrisiko auf ein nicht mehr messbar erhöhtes Maß. Dabei spielt aber auch ein statistischer Effekt eine Rolle, da die Patienten, die eine Infektion bekommen haben, auf eine andere Medikation umgesetzt werden und danach für die Analyse ausscheiden [17].

Mit dem digitalen Risikoscore des DRFZ lassen sich beim individuellen Patienten die verschiedenen Einflüsse so berechnen, dass die therapeutischen Maßnah-

men bezüglich ihrer Auswirkung auf die Infektionsrate bewertet werden können. So hat z.B. ein Patient mit einer aktiven RA abhängig von den genannten Faktoren ein bestimmtes Risiko. Die Gabe von TNF-Inhibitoren würde dies zu Beginn der Therapie noch etwas erhöhen. Fällt durch diese Therapie aber die Krankheitsaktivität der RA ab und wird dadurch auch eine Reduktion der Prednisondosis möglich, so kann sich dieser Effekt umkehren und tatsächlich ein protektiver Effekt der TNF-Inhibitoren auf das Infektionsrisiko entstehen.

Klinische Relevanz

Therapeutische Maßnahmen wie z.B. der Beginn einer DMARD- oder einer TNF-Inhibitor-Therapie bei einem Patienten mit RA können sich, je nach Wirkung auf die Krankheitsaktivität und den Prednisonbedarf, auf das Infektionsrisiko sehr unterschiedlich auswirken. Dies lässt sich durch einen Score berechnen, bei dem man digital die entsprechenden individuellen Krankheitsdaten eingibt.

Zulassung von Tofacitinib in Europa abgelehnt: Fragen der Sicherheit sind entscheidend

Die Frage der Medikamentensicherheit, zu der der Punkt Infektionsrisiko ganz wesentlich gehört, war auch der wichtigste Grund, warum Tofacitinib in Europa zur Behandlung der RA nicht zugelassen worden ist. Tofacitinib ist der erste JAK-Inhibitor, der zur Behandlung der RA entwickelt wurde, und für den in den USA die Zulassung unter dem Namen Xeljanz® bereits erfolgt ist. Zu Tofacitinib, einem „small molecule“, dass im Gegensatz zu anderen Biologika per oral gegeben werden kann, gibt es gute Daten für die klinische Wirksamkeit, die zeigen, dass dieses Medikament den TNF-Inhibitoren zumindest ebenbürtig zu sein scheint. Dies wurde u.a. in einer Vergleichsstudie mit dem TNF-Inhibitor Adalimumab gezeigt [19], in der Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) entweder Tofacitinib oder Adalimumab zusätzlich zu ihrer Therapie mit MTX erhielten. Beide Gruppen hatten im Vergleich mit einer Patientengruppe, die MTX unverändert fortführte, ein signifikant besseres klinisches Ansprechen nach 6 Monaten. Bei Patienten, die Tofacitinib und Adalimumab erhielten, war

das Ansprechen ähnlich. Auch bei RA-Patienten die vorher schon TNF erhalten hatten, zeigte sich ein gutes klinisches Ansprechen unter Tofacitinib [2]. Schließlich wurde Tofacitinib auch in einer Studie zur Colitis ulcerosa getestet, bei der es im Vergleich zu Placebo ebenfalls ein signifikant besseres Ergebnis zeigte [15].

Die Auswertung aller klinischer Studien mit Tofacitinib hat aber auch gezeigt, dass Herpes-zoster-Infektionen mit einer Häufigkeit von 4,31/100 Patientenjahre auftraten [7]; darunter waren auch schwere Verläufe. Diese Rate ist um das 2–3-Fache höher als in Studien und Registern für andere Biologika [18]. Subanalysen zeigten jedoch, dass diese hohe Rate vor allem durch asiatische Patienten der global durchgeführten Studien bedingt war [7], so dass die Generalisierbarkeit der Daten für Europäer ungewiss ist. Darüber hinaus wurden bei rund 50% der Patienten unter Tofacitinib moderate bis schwere Lymphopenien gefunden, die aber nicht sicher einem erhöhten Infektionsrisiko zugeordnet werden konnten [7]. Schließlich blieben Zweifel, ob eine Induktion von Malignomen durch eine Therapie mit Tofacitinib wirklich ausgeschlossen werden kann. Präklinische Untersuchungen bei Ratten, wie auch die Ergebnisse kleinerer Studien zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen, hatten Hinweise darauf gegeben, dass evtl. maligne Lymphome induziert werden könnten [7]. In den bisherigen Auswertungen der klinischen Studien zur Behandlung der RA konnte dies allerdings nicht mehr nachgewiesen werden und diese Ereignisse waren unter oraler Gabe von 2×10 mg aufgetreten, und nicht in der bei der Zulassung angestrebten Dosis von 2×5 mg. Trotzdem hatten diese Besorgnisse schon 2012, bei der Zulassung durch die US-amerikanische Federal Drug Administration (FDA), den Anstoß gegeben, spezielle Maßnahmen der Pharmakovigilanz und einen „*Risk Management Plan*“ zu fordern. Die European Medicines Agency (EMA) hatte nun 2013 überwiegend wegen dieser Sicherheitsbedenken die Zulassung in der europäischen Union verweigert, und dies auch nach einem Einspruch des Herstellers beibehalten [5]. Neben den Sicherheitsbedenken spielte eine Rolle, dass in der Dosis von 2×5 mg/d p.o. der Zusatznutzen in der Zielgruppe der Patienten, die auf vorangegangene TNF-Inhibitoren nicht mehr angesprochen hatten, als nur

gering angesehen wurde. Bereits die FDA hatte das Label „Hemmung der strukturellen Veränderung“ durch die, nach Ansicht der FDA, nicht überzeugenden Daten zur Hemmung der radiologischen Progression in der o.g. Patientenpopulation nicht vergeben [6].

Klinische Relevanz

Tofacitinib wird, nachdem auch eine Beschwerde des Herstellers gegen den Entscheid abgelehnt wurde, in nächster Zeit innerhalb der europäischen Union nicht zur Behandlung der RA zugelassen werden. Die neue Wirkstoffklasse der JAK-Inhibitoren steht also in Deutschland derzeit nicht zur Behandlung der RA zur Verfügung.

Malignomrisiko und Biologikatherapie

Das individuelle Risiko für Infektionen ist eines der Probleme, das bei der Auswahl der Therapie der Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Rolle spielt. Ein anderes ist das Risiko für maligne Erkrankungen. Die 2012 auf den neuesten Stand gebrachten Empfehlungen [16] für den Einsatz von DMARD und Biologika bei der RA haben diesem Thema eines von 4 Kapiteln gewidmet. Die Autoren sind zu dem Schluss gekommen, dass nur sehr wenig über die Risiken für Patienten bekannt ist, die in den 5 Jahren vor Gabe eines Biologikums ein Malignom hatten. Dies ist überwiegend dadurch bedingt, dass solche Patienten im Allgemeinen aus klinischen Studien der Biologikatherapie ausgeschlossen werden. Eine Ausnahme bildet Rituximab: Für den Antikörper gegen das B-Lymphozyten-Antigen CD20 liegen durch den Einsatz bei malignen Lymphomen schon seit Ende der 1990er-Jahre langjährige Erfahrungen vor. Die Empfehlungen lauten daher, dass Patienten, die in den letzten 5 Jahren an einem soliden Malignom oder einem nicht-melanotischen Hauttumor erkrankt sind, mit Rituximab behandelt werden sollen, und nicht einem anderen Biologikum, insbesondere nicht mit einem TNF-Inhibitor. Bei malignen lymphoproliferativen Erkrankungen oder aber Melanomen empfehlen die Experten sogar einen dauerhaften Verzicht auf alle Biologika mit der Ausnahme von Rituximab auch nach dieser 5-Jahres-Frist. Es liegen nun neue epidemiologische Daten vor, die das Risiko von Malignomen durch

TNF-Inhibitoren untersuchen. In einer Metaanalyse [10] wurden alle verfügbaren Registerdaten und Daten aus Langzeitverlängerungsstudien mit Biologika zum Auftreten maligner Tumoren und nicht-melanotischer Hauttumoren ausgewertet. Es fand sich kein signifikant erhöhtes Risiko dieser Tumoren in der Gruppe der mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten im Vergleich zu der Gruppe der mit konventionellen DMARD behandelten Patienten. Das Entscheidende bei diesen Untersuchungen ist, dass der Einfluss der Krankheitsaktivität der RA auf das Risiko von Malignomen bei der Auswertung berücksichtigt werden muss. Die lange Zeit aktive RA geht mit einer erhöhten Anzahl von Malignomen, insbesondere malignen lymphoproliferativen Erkrankungen einher [1]. Da besonders die schwer betroffenen Patienten Biologika erhalten, entsteht ein Bias von höheren Zahlen an Malignomen bei den Patienten, die Biologika erhalten. So war in der Vergangenheit immer wieder der Eindruck entstanden, dass die Biologikatherapie mit einem erhöhten Risiko für Lymphome einhergeht. Wird jedoch für die Schwere und Krankheitsaktivität der RA adjustiert, ist dies nicht mehr der Fall. Etwas anders scheint es mit dem Risiko für das maligne Melanom zu sein. In einer populationsbasierten Kohortenstudie [14], die das schwedische Register für ambulante Patienten und das schwedische Biologikaregister nutzt, wurde bei über 50 000 Patienten mit RA und über 15 000 Kontrollpersonen das Risiko von Melanomen unter einer Therapie mit TNF-Inhibitoren bestimmt. Es zeigt sich wiederum, dass das Gesamtrisiko für Malignome durch eine Therapie mit TNF-Inhibitoren nicht erhöht wird. Wohl besteht aber ein um ca. 50% erhöhtes Risiko für ein invasives Melanom unter einer Therapie mit TNF-Inhibitoren, während dieses Risiko bei nicht mit Biologika behandelten Patienten mit RA gegenüber einer Kontrollpopulation ohne RA nicht erhöht ist.

Diese Ergebnisse passen zu früheren Verdachtsfällen, bei denen das Wiederauftreten von zuvor in Remission befindlichen malignen Melanomen nach Beginn einer Therapie mit TNF-Inhibitoren beobachtet wurde [3]. Sie sollten Anlass dazu sein, dass Patienten unter TNF-Inhibitoren dazu aufgefordert werden, regelmäßig hautärztliche Vorsorgeuntersuchungen durchführen zu lassen. Darüber hinaus sind die Empfehlungen des ACR

[16] zum Einsatz von Biologika bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Malignomen weiterhin gültig. Erste Registerdaten der französischen Rheumatologen sprechen dafür, dass das Ausweichen auf Rituximab als Biologikum bei diesen Patienten mit RA sinnvoll ist. Diese stellten bei 272 Patienten mit einer Vorgeschichte von Tumorerkrankungen, die zur Behandlung ihrer rheumatischen Erkrankung Rituximab bekamen, kein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv des Tumors oder eine Tumorneuerkrankung nach 3 Jahren fest [9]. Dies sind zwar erst vorläufige Ergebnisse, scheinen aber das bisher empfohlene Vorgehen zu bestätigen.

Klinische Relevanz

Das Risiko für Melanome ist unter einer TNF-Inhibitortherapie leicht erhöht. Die Patienten sollten deswegen regelmäßige hautärztliche Screeninguntersuchungen durchführen lassen. Die Auswahl eines Biologikums bei einem Patienten mit RA und einer Vorgeschichte eines Malignoms sollte sich an den aktuellen Empfehlungen orientieren.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er Vortragshonorare von Pfizer und Roche erhalten hat.

Literatur

- Baecklund E, Ekblom A, Sørensen P *et al.* Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998; 317: 180–181
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C *et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 451–460
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M *et al.* Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 755–763
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR *et al.* Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294–2300
- European Medicines Agency (EMA). Refusal of the marketing authorisation for Xeljanz (tofacitinib) EMA/460814/2013. 26.07.2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002542/WC500146629.pdf
- FDA. FDA news release: FDA approves Xeljanz for rheumatoid arthritis. 06.11.2012; <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm>
- FDA. FDA-Advisory Committee Meeting: Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis NDA 203214. 09.05.2012; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf>
- Fiehn C. Rheumatoide Arthritis: das kardiovaskuläre Risiko ist hoch, aber beeinflussbar. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 202–204
- Gottenberg J-E, Duzanski MO, Bardin T *et al.* Tolerance of rituximab in patients with a history of cancer: data from the registry air. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (Suppl. 10): S564
- Le Blay P, Mouterde G, Barnetche T *et al.* Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 756–764
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2013; 52: 53–61
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2013; 52: 53–61
- Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA *et al.* Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 994–999
- Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M *et al.* Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013; 346: f1939
- Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616–624
- Singh JA, Furst DE, Bharat A *et al.* 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625–639
- Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M *et al.* Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1914–1920
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P *et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301: 737–744
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S *et al.* Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 508–519
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT *et al.* The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481–494
- Zink A, Manger B, Kaufmann J *et al.* Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2013; Jun 28. [Epub ahead of print]



Prof. Dr. med. C. Fiehn
ACURA-Rheumazentrum
Baden-Baden