

**Diplomarbeit**

**Der kritische Vergleich zwischen JAK-Inhibitoren und  
Biologicals in der Therapie der chronischen Polyarthritits**

eingereicht von

**Sebastian Miocinovic**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> phil. Dr.<sup>in</sup> h.c. Irmgard Lippe**

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 05.09.2022*

*Sebastian Miocinovic eh.*

## Vorwort

Die chronische Polyarthrititis, oder auch Rheumatoide Arthritis, ist eine der wohl bekanntesten Autoimmunerkrankungen weltweit. Die Therapie dieser Erkrankung stellt sich als überwiegend problematisch dar und eine endgültige Heilung ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich. Dennoch werden laufend neue Therapieformen und Abläufe erforscht und evaluiert. In dieser Diplomarbeit sollen einerseits altbekannte Medikamente hinsichtlich Ihrer Sicherheit und Effektivität beurteilt werden und andererseits soll diese Arbeit auch einen Überblick über die Entwicklung aktuellster Wirkstoffe liefern. Im Zentrum aktuellster Forschungen stehen die neuartigen Janus-Kinase-Inhibitoren, welche schon bemerkenswerte Ergebnisse in der Therapie der chronischen Polyarthrititis ergeben haben. Sie stehen in enger Konkurrenz mit konventionellen synthetischen Disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) und biologischen Disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs). Die Therapie ist und bleibt sehr individuell. Ein Wirkstoff, der bei einer Patientin oder einem Patienten wunderbare Ergebnisse geliefert hat, kann durchaus bei anderen Erkrankten Gegenteiliges bewirken. Bezüglich des Drahtseilakts der „idealen“ Therapie der chronischen Polyarthrititis soll diese Diplomarbeit einerseits einen soliden Überblick über alle zur Verwendung stehenden Medikamente liefern und andererseits diese Medikamente hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen kritisch beurteilen. Die aktuell zur Verfügung stehenden Janus-Kinase-Inhibitoren sind bereits ein fester Bestandteil in der Therapie autoimmunreaktiver Erkrankungen. Mithilfe dieser neuartigen Medikamentengruppe wird es möglich sein, effektive Therapieansätze für Betroffene zu entwickeln. Im Mittelpunkt stehen weiterhin jene Medikamente, die als erste Generation der Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) gelten. Dazu zählen die bereits häufig in Verwendung stehenden Mittel Tofacitinib und Baricitinib. Der neueste Vertreter der Janus-Kinase-Inhibitoren ist Fedratinib, ein semiselektiver JAK-2 Inhibitor, welcher zwar aktuell nur bei Krebspatienten eingesetzt wird, jedoch bald die Zulassung als RA-Medikament erlangen könnte. In klinischer Erprobung zur Behandlung einer RA befinden sich noch die vielversprechenden Itacitinib und Ruxolitinib. Es fehlen jedoch weiterhin Langzeitstudien, um alle möglichen potentiell positiven und negativen Wirkungen zu objektivieren. Allerdings kann man anhand der vorhandenen Erfahrungen und verfügbaren Daten den Janus-Kinase-Inhibitoren gegenüber durchaus positiv eingestellt sein.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während des Schreibens dieser Diplomarbeit und während meines gesamten Studiums unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> phil. Dr.<sup>in</sup> h.c. Irmgard Lippe, die meine Diplomarbeit betreut hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner ganzen Familie bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Abschließend bedanke ich mich herzlichst bei all meinen Freunden, die mich auf meinem Weg begleitet haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Rheumatoide Arthritis.....	1
1.2 Methoden .....	1
1.3 Epidemiologie .....	2
1.4 Ätiologie und Pathogenese .....	2
1.5 Morphologie .....	4
1.6 Klinisches Erscheinungsbild .....	5
1.7 Diagnostik.....	7
<b>2 Therapieansätze der chronischen Polyarthrit</b> .....	<b>10</b>
2.1 Basiswissen .....	10
2.2 Physikalische Therapie .....	11
2.3 Pharmakologische Therapie .....	12
2.3.1 Nichtopioid Analgetika .....	12
2.3.2 Glucocorticoide.....	14
2.3.2.1 Wirkmechanismus.....	15
2.3.2.2 Nebenwirkungen.....	16
2.3.2.3 Einsatz in der Therapie der RA .....	16
2.3.3 Konventionelle Disease-modifying antirheumatic drugs.....	17
2.3.3.1 Basiswissen .....	18
2.3.3.2 Methotrexat (MTX) .....	18
2.3.3.3 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik .....	19
2.3.3.4 Ergänzung mit Folsäure oder Folinsäure.....	21
2.3.3.5 Nebenwirkungen von Methotrexat .....	21
2.3.3.6 Einsatz in der Therapie der chronischen Polyarthrit .....	26
2.3.4 Biologicals / biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs .....	27
2.3.4.1 Tumor Nekrose Faktor alpha - Hemmer .....	28
2.3.4.2 Andere Biologicals.....	30
2.3.4.3 Biosimilars .....	32
2.3.4.4 Letztlinientherapie .....	33
2.3.5 Janus – Kinase – Inhibitoren (JAKi) .....	34
2.3.5.1 Basiswissen .....	34
2.3.5.2 Nebenwirkungen.....	37
2.3.5.3 Spezifische Nebenwirkungsprofile der Janus Kinase Inhibitoren.....	39

2.3.5.4	Einsatz in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis.....	40
<b>3</b>	<b><i>Leitlinien</i></b> .....	<b>41</b>
3.1	Leitlinie zur Behandlung der chronischen Polyarthritits im deutschsprachigen Raum.	41
3.2	Leitlinie zur Behandlung der chronischen Polyarthritits im englischsprachigen Raum	46
3.3	Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Leitlinien .....	49
<b>4</b>	<b><i>Therapie Empfehlungen bei gebärfähigen Frauen</i></b> .....	<b>50</b>
4.1	Einführung .....	50
4.2	Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Rheumatoider Arthritis .....	51
4.3	Pathophysiologie .....	52
4.4	Komorbiditäten.....	54
4.5	Beratung vor der Empfängnis .....	54
4.6	Geschlecht als Prädiktor für das klinische Ansprechen bei einer RA - Erkrankung .....	55
4.7	Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft.....	56
4.8	Geschlechtsspezifische Behandlungsstrategien bei RA .....	57
4.9	Einschränkungen bei der Anwendung von RA-Therapien während der Schwangerschaft .....	59
4.10	Einschränkungen bei der Anwendung von RA-Therapien während der Stillzeit.....	61
4.11	Einschränkungen in der Verwendung von RA-Therapien in Zusammenhang mit Fertilität und Sterilität .....	61
<b>5</b>	<b><i>Besondere Patientinnen und Patientengruppen</i></b> .....	<b>62</b>
5.1	Kinder und Jugendliche .....	62
5.2	Seniorinnen und Senioren .....	65
5.3	Fehlendes Ansprechen auf Therapien.....	67
5.4	Vorhergehende Therapien .....	68
<b>6</b>	<b><i>Präferenzen der Patientinnen und Patienten in der Behandlung der chronischen Polyarthritits</i></b> .....	<b>69</b>
<b>7</b>	<b><i>Zukunftsaussichten und Diskussion</i></b> .....	<b>74</b>
<b>8</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>77</b>

# Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Proteine
ACR-/EULAR	American College of Rheumatology / European League against Rheumatism
AICAR	Aminoimidazolcarboxamidribonukleotid
AMH	Anti Müller Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
bdMARDs	biologische Disease-modifying anti-rheumatic drugs
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSRBR-RA	British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis
CDAI	Clinical Disease Activity Index
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-Reaktives Protein
csDMARDs	konventionelle synthetische Disease-modifying anti-rheumatic drugs
CysC	Cystatin C
D2T RA	difficult to treat rheumatoid arthritis
DAS28	Disease Activity Score in 28 Gelenken, Disease Activity Score 28
DHFR	Dihydrofolat Reductase
DHT	Dihydrotestosteron
EMA	European Medicines Agency
FLS	Fibroblast-Like Synoviozyten
GCC	Glucocorticoide
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	humane Leukozytenantigene
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IgG	Immunglobulin G
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
JAK	Janus Kinase
JAKi	Janus Kinase Inhibitoren
JAK-Inhibitoren	Janus-Kinase-Inhibitoren
KIM-1	Nierenverletzungsmarker-1
mg	Milligramm
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MHC	Hapthistokompatibilitätskomplex
MTXGlu	Methotrexat Polyglutamat
nRTKs	nicht Rezeptor Tyrosin Kinasen
NSAIDs	nicht steroidale Antirheumatika
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
OAT3	organische Anionentransporter 3
p.o.	per oral
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTX	Pentoxifyllin
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktoren
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SS	Schwangerschaft
STATs	Signaltransduktion und Aktivatoren der Transkription
T2T	Treat to Target
tsDMARDs	targeted synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drugs
TTP	Time to pregnancy
TYK2	Tyrosinkinase 2
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Darstellung des physiologischen JAK/STAT Signalweges plus deren Inhibierung durch JAK-Inhibitoren .....	36
---	----

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien 2010 .....	9
--	---

## Zusammenfassung

Jährlich erkranken rund 2% der Weltbevölkerung an Rheumatoider Arthritis. Dieser beträchtliche Teil an Erkrankten benötigt im Idealfall auch eine an die Person angepasste Therapie, beginnend bei nicht steroidalen Antirheumatika über Glucocorticoide bis hin zu verschiedenen Varianten von Immunsuppressiva. Eine inadäquate Therapie führt letztendlich nicht nur zum verfrühten Exitus, sondern zusätzlich auch zu einer massiven Lebenseinschränkung aufgrund physischer und psychischer Folgen. Das Ziel einer Remission ist heutzutage kein Wunschdenken mehr, sondern tatsächlich greifbare Realität für viele Betroffene. Wichtig sind jedoch Geduld und ein breitgefächertes Wissen über alle Therapiemöglichkeiten. Die Leitlinien zur Therapie genauso wie die Medikamente entwickeln sich laufend weiter. Auf dem neuesten Stand zu sein ist oftmals schwierig, da in naher Zukunft durch die Einführung und immer mehr in Verwendung kommenden Janus-Kinase-Inhibitoren die Leitlinien möglicherweise grundlegend geändert werden könnten. Seit Jahren stehen schon sehr effektive Medikamente zur Verfügung, welche die Therapie der Rheumatoiden Arthritis diktiert haben. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Methotrexat und dessen Vertreter. Weiteres wurde mithilfe der Biologika ein ganz neuer Ansatzpunkt geschaffen, welcher eine zielgerichtete Therapie ermöglicht hat. Mit der Einführung der Janus-Kinase-Inhibitoren wurde diese Spezifität um ein Vielfaches erhöht. In dieser Diplomarbeit wurden durch eine ausführliche Literaturrecherche neue Erkenntnisse in der Therapie der chronischen Polyarthritits zusammengefasst. Dabei wurden die aktuellste Fachliteratur, neuste Studien und internationale Leitlinien berücksichtigt. Die Schwierigkeit, eine auf alle an chronischer Polyarthritits leidenden Patientinnen und Patienten angepasste, medikamentöse Therapie zu finden, besteht weiterhin. Bedingt durch unerwünschte Wirkungen und hohe Arzneimittelkosten kommt es oft unweigerlich zu häufigen, für den Therapieerfolg nicht förderlichen, Therapiewechseln. Es entsteht ein Teufelskreis aus Besserung und Verschlechterung der Krankheitsaktivität, welcher oft nur schwer zu durchbrechen ist. Die somatischen Beschwerden, einerseits durch die Therapie selbst und andererseits durch das unweigerliche Voranschreiten der Erkrankung, führen zu massiven psychischen Belastungen für die Betroffenen und deren Umfeld. Dennoch besteht ein gewisser Grad an Hoffnung, denn mit Hilfe der Janus-Kinase-Inhibitoren kann eine grundsätzlich zielgerichtete, nebenwirkungsarme Therapie für die Betroffenen erreicht werden. Es befinden sich zurzeit mehrere Vertreter dieser Arzneimittelgruppe in klinischer Anwendung und noch viele weitere wartend auf ihre Zulassung in klinischen Studien.

## Abstract

Every year approximately 2% of the world's population develops rheumatoid arthritis. This considerable proportion of sufferers requires therapy tailored to the individual. Therapy ranges from non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids to various types of immunosuppressant. Inadequate therapy can lead not only to a reduced quality of life due to physical and psychological effects, but also to premature death. Nowadays, the goal of remission is no longer wishful thinking, but actually a tangible reality for many patients. However, patience and a comprehensive knowledge of all therapy options are important. The guidelines for therapy, as well as the drugs, are constantly evolving. It is often difficult to be up to date because the introduction and increasing use of Janus kinase inhibitors may result in the guidelines being fundamentally changed in the near future. For years, very effective drugs have been available that have dictated the treatment of rheumatoid arthritis. These are mainly methotrexate and its derivatives. Furthermore, with the help of biological disease modifying antirheumatic drugs, a completely new method of treatment has been created that makes targeted therapy possible. With the introduction of Janus kinase inhibitors, this specificity has been increased. An extensive literature search was conducted for this thesis and the new findings in the therapy of chronic polyarthritis are summarized in this study. Problems in the treatment of chronic polyarthritis persist and a basic therapy applicable to all patients is still not available. Undesirable side effects and excessive drug costs often lead to frequent therapy changes. The result is a vicious circle, between improvement and flare ups of symptoms, which is often difficult to break. The somatic complaints, on the one hand caused by the therapy itself and on the other hand by the inevitable progression of the disease, lead to a massive psychological burden for the patients and their relatives. Nevertheless, there is a certain degree of hope, because with the help of Janus kinase inhibitors, a fundamentally targeted therapy with few side effects can be achieved for those affected. Several active substances are already in clinical use and even more examples of this type are currently in the clinical test phase.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Rheumatoide Arthritis**

Die Rheumatoide Arthritis bzw. chronische Polyarthritits gehört zur Gruppe der chronisch entzündlichen Systemerkrankungen. Im Falle der Rheumatoiden Arthritis (RA) kann es bedingt durch die Entzündung der Gelenkshaut zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis kommen. Im Rahmen der Erkrankung bestehen häufig extraartikuläre Manifestationen wie beispielsweise Rheumaknoten. Die typischen Merkmale sind eine Manifestation an Finger-, Zehengrund- und -mittelgelenken, wobei die Endgelenke meist ausgespart bleiben. Der symmetrische Gelenksbefall genauso wie ein schubweiser Verlauf sind ebenfalls kennzeichnend für die Erkrankung. Der entscheidende Aspekt in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis ist der medikamentöse, da sich durch eine adäquate pharmakologische Therapie invalidisierende Gelenksdestruktionen und Exitus vermeiden bzw. hinauszögern lassen. (1,2)

## **1.2 Methoden**

Durch eine ausführliche Literaturrecherche, wobei sich nicht nur auf die neueste Literatur fokussiert, sondern auch ältere Werke mit einbezogen wurden, wurden die älteren bzw. teilweise noch aktuellen Therapieansätze kritisch bewertet. Um den besonderen Neuigkeitswert zu gewährleisten erfolgte eine systemische Literaturrecherche aus anerkannten Datenbanken, wie zum Beispiel PubMed, genauso wie das Studium diverser Fachzeitschriften, Papers und Publikationen aus internationalem Raum. Insbesondere der Vergleich internationaler Leitlinien brachte interessante Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Therapie der chronischen Polyarthritits hervor. Am Ende dieser Erhebung kam nochmals eine ausführliche Online Recherche zum Tragen um den neuesten Stand der Dinge in die Diplomarbeit zu inkludieren, wobei laufend neue Erkenntnisse und Empfehlungen veröffentlicht wurden und diese auch weitestgehend berücksichtigt worden sind.

### **1.3 Epidemiologie**

Die allgemeine Prävalenz pendelt sich bei knapp <1% ein und steigt ab dem 55 Lebensjahr auf bis zu 2% an, wohingegen die Prävalenz der etablierten RA global schätzungsweise bei 0,24% liegt. Der Manifestationsgipfel liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr, dabei sind Frauen bis zu 3x häufiger betroffen. Leichte Schwankungen bestehen zwischen „polaren“ (z.B. Russland, Norwegen, Schweden, Finnland und Kanada) und niedrigeren tropischen Ländern (z.B. Bahamas, Costa-Rica, Dominikanische Republik, Kuba, Mexiko, Argentinien, Brasilien, Kolumbien und Venezuela). Einige asiatische und afrikanische Gebiete sind auch von einer unzureichenden Dokumentation betroffen, wodurch sich geringere Fallzahlen ergeben. Die Prävalenz in Europa lässt sich dagegen genauer ermitteln, variiert jedoch auch je nach Land relativ stark. Meist wird aber eine Prävalenz zwischen 0,3% und 1,0% angegeben. Die Prävalenz der RA in Amerika variiert von 0,6 % in den USA und 0,9 % in Kanada bis zu sehr hohen Schätzungen bei indigenen Völkern (z. B. 5,3 % bei den Pima, 6,8 % bei den Chippewa und 2,4% bei den Qom). In afrikanischen Ländern wurde eine Prävalenz von 0,13 in Algerien, 0,9 im Kongo, 0,2 in Ägypten, 0,9 in Südafrika und weniger als 0,5 in Nigeria ermittelt. Es handelt sich hierbei um sehr heterogene Ergebnisse, die zum Teil auf methodische Unterschiede der Dokumentation zurückzuführen sind, und zum Teil durch geografische oder regionale Unterschiede beeinflusst wurden. In Asien wurde eine Krankheitsprävalenz von 0,75 % in Indien, 0,142 %, in Karachi (Pakistan), 0,26% in Südkorea und 0,6% - 1% in Japan ermittelt. Die Unterschiede zwischen der Prävalenz in China und Japan (jeweils 0,2% - 0,3%) könnten wohl möglich auf ein unterschiedliches genetisches Risikoprofil für RA hindeuten. Diese regionalen Unterschiede in der RA-Prävalenz können durch genetische und umweltbedingte Faktoren erklärt werden. Allgemein zuverlässige Daten sind jedoch bei solchen Studien nicht immer aussagekräftig, da sich die Methoden der Datengewinnung länderspezifisch stark unterscheiden. Nichtsdestotrotz zeigen die Daten, dass die Manifestation der Rheumatoiden Arthritis je nach Ort stark variiert. (2,3)

### **1.4 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie bzw. die genaue Ursache der RA ist bis dato noch Gegenstand fortlaufender Forschungen, jedoch wird ein multifaktorielles Geschehen auf Basis einer

Autoimmunreaktion durch Infekte vermutet. Im Gegensatz dazu ist die Pathogenese schon besser erforscht aber ebenfalls noch lückenhaft. Mehrere zelluläre Komponenten, lösliche Mediatoren, Adhäsionsmoleküle und Autoantikörper tragen zur Entstehung von Entzündungen und strukturellen Veränderungen der Gelenke und inneren Organe bei. Das eine genetische Disposition eine Rolle spielen muss, wird vermutet, da genetisch prädisponierte Personen durch gewisse Trigger mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Autoimmunreaktion wie die Rheumatoide Arthritis entwickeln können. Einer der bekanntesten allgemeinen Trigger ist das Nikotin. Eine Assoziation mit bestimmten humanen Leukozytenantigen - Typen (HLA – Typen) wurde ebenfalls schon bewiesen. (1,2) Der wichtigste genetische Risikofaktor für die RA-Entwicklung, die Shared-Epitope-Allele, befinden sich im Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) Klasse II Region. Diese Shared Epitop Allele werden häufig in Verbindung mit schwerer Rheumatoider Arthritis gebracht und eine Kausalität ist definitiv gegeben, jedoch ist die genaue Rolle dieser Epitope weiterhin unklar. (4) Gemeinsame Epitop-Allele prädisponieren jedoch nur für die Entwicklung einer Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) positiven RA. Grundsätzlich steht im Zentrum der Erkrankung eine entzündliche Infiltration der Gelenksschleimhaut, wo man unter anderem Dendritische Zellen, Plasmazellen, B-Lymphozyten und T-Helferlymphozyten findet. Durch ein bisher unbekanntes Antigen kommt es dann zur Entzündungsreaktion. Kennzeichnend für die Entstehung der RA ist eine Interaktion von Lymphozyten und Monozyten, welche dann im Rahmen dieser Interaktion proinflammatorische Zytokine produzieren. Dabei sind Interleukin 1, Interleukin 6, Interleukin 15 und Tumornekrosefaktor – alpha besonders hervorzuheben. Zusätzlich bilden sich Autoantikörper gegen das Fc-Fragment des IgG und es entsteht eine Citrullinierung humaner Peptide mit Bildung von Antikörpern. Häufig kann man bei adipösen Personen und / oder Rauchern diese Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid schon vor einer Manifestation der Erkrankung nachweisen. ACPA sind hochspezifisch für RA, während Rheumafaktoren (RF / Autoantikörper gegen das Fc-Fragment des IgG) auch bei gesunden (älteren) Patientinnen und Patienten mit anderen Autoimmunkrankheiten oder Infektionen gefunden werden können. In Folge dieser immunologischen Reaktion kommt es zur Bildung von Pannus durch Proliferation der Synovialis und zur Zerstörung von Faser- und hyalinem Knorpel. Die extraartikulären Manifestationen, zum Beispiel die Beteiligung der inneren Organe, lassen sich auf eine Immunkomplexvaskulitis zurückführen. Insbesondere genetische und epigenetische Studien sollen es ermöglichen, weitere Mechanismen zu

identifizieren, die die Krankheitsentstehung erklären. Dadurch soll die Entwicklung neuer und spezifischerer krankheitsmodifizierender Therapien ermöglicht werden. (1,2,5,6)

## **1.5 Morphologie**

Die Erkrankung betrifft hauptsächlich die Articularis, Tendines, Vaginae Tendines und die umliegenden Weichteile. Makroskopisch erkennt man eine Schwellung und Rötung an mehreren Gelenken, aber in Ausnahmefällen kann auch nur ein Gelenk betroffen sein. Mikroskopisch bzw. histopathologisch zeichnet sich eine proliferative Synovialitis ab, die Synovialzellschicht erscheint gewuchert und in der Membran der Gelenkhaut zeigen sich sowohl im akuten als auch im frühen Stadium neutrophile Granulozyten. Im Verlauf werden diese durch Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Mastzellen und Lymphfollikel verdrängt. Möglicherweise sind auch Fibrinablagerungen und fibrinoide Nekrosen sichtbar. In Folge dessen kommt es zu einer Verdickung der Gelenkhautmembran mit Ausbildung ödematöser, gefäßreicher Zotten. Der typische Oberflächenpannus besteht aus Granulationsgewebe. Im Verlauf der Erkrankung kommt es dann zu einer weiteren Destruktion des Gelenksknorpels und Knochens, was durch die Ausschüttung von Enzymen (z.B. Kollagenasen) und Zytokinen (Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha) verursacht wird. Der Nachweis eines Rheumatoiden Granuloms ist erforderlich, um eine Rheumatoide Arthritis histopathologisch zu bestätigen, ansonsten ist nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose möglich. Als Spätsymptom zeigen sich eine fibröse oder knöcherne Ankylose und Deformation. Die typischerweise vorkommenden Rheumaknoten finden sich häufig an druckbelasteten Stellen wie Ellenbogen, können aber ebenfalls an inneren Organen wie zum Beispiel dem Herzen vorkommen. Diese bis zu 2cm großen Knoten bestehen aus Fibrin, Kollagenabbauprodukten und eingelagerten Granulozyten und ihre Größe schwankt von stecknadelkopfgroß bis hin zu Tischtennisballgröße. Zentral befindet sich eine fibrinoide Nekrose, welche von pallisadenartig angeordneten Histiozyten umgeben ist. Als ursächlich für die Entstehung von Rheumaknoten werden Traumata mit Mikroblutungen und das Auftreten von Immunkomplexen vermutet. Diese Immunkomplexe aktivieren Makrophagen, die durch die Ausschüttung von Proteinasen und Kollagenosen eine Nekrose initiieren. (7,8) Die an gelenksnahen und besonders druckbelasteten Stellen auftretenden Rheumaknoten liegen subkutan und sind häufig ein Zeichen für einen fulminanten Verlauf. (8)

## **1.6 Klinisches Erscheinungsbild**

Die Symptome der chronischen Polyarthritiden sind vielfältig und erfordern, um die Verdachtsdiagnose zu stellen, ein genaues Wissen über die Erkrankung. Grundlegend unterscheidet man zwischen unspezifischen, spezifischen und extraartikulären Organmanifestationen. Die unspezifischen Allgemeinsymptome erinnern an die B-Symptomatik und setzen sich aus Abgeschlagenheit, nächtlichem Schwitzen, Myalgien und eventuell auftretenden subfebrilen Temperaturen zusammen. Die typischen Gelenksymptome, welche kennzeichnend für die RA sind, präsentieren sich zu Beginn der Erkrankung als eine oligoartikuläre, asymmetrische Polyarthritiden inklusive Sehnenscheidenentzündungen und Schleimbeutelentzündungen. Die Polyarthritiden manifestiert sich hauptsächlich an den kleinen Fingergelenken, jedoch können auch andere Gelenke, wie beispielsweise das Kniegelenk oder das Kiefergelenk, betroffen sein. Die Fingergrundgelenke und die körpernahen Interphalangealgelenke sind dabei besonders prädisponierte Stellen. Schmerzen in Ruhe, bei Belastung, Schwellungen und die meist länger als 30 Minuten andauernde Morgensteifigkeit sind oft belastende Symptome. Innerhalb von einigen Monaten bzw. teilweise auch nach Wochen tritt eine typische, gleichseitige, periphere Arthritis auf. Als eine häufige Komplikation wird das Karpaltunnelsyndrom beobachtet, bei dem es zu einer Komprimierung des Nervus Medianus, hervorgerufen durch eine Entzündung der Sehnenscheiden unter dem Retinaculum musculorum flexorum manus, kommt. Typisch für das Karpaltunnelsyndrom sind schmerzhaft-parästhetische Symptome beim Einschlafen und eine im Verlauf auftretende Taubheit der Finger 1-4. Bei einem langanhaltenden Verlauf kommt es zu einer makroskopischen Thenaratrophy, welche den Faustschluss erschwert und eine Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Daumens begünstigt. Diagnostisch sind abseits von Sonographie, Magnetresonanztomographie und Neurographie das Phalen Zeichen und der Hoffmann-Tinel-Test wegweisend. Neben dem Karpaltunnelsyndrom als typisches Engpasssyndrom kann es ebenfalls zu einem Sulcus-ulnaris-Syndrom kommen. Dabei handelt es sich äquivalent um eine Kompression des Nervus ulnaris im Ellenbogen. Weiteres kann es zu rezidivierenden Kniegelenksergüssen kommen. Dabei sackt die Kniegelenkshöhle durch den erhöhten Druck in die Kniekehle ab und in Folge dessen kann es zu einer Ruptur der Baker Zyste kommen. Möglich ist auch ein Austritt von Synoviaflüssigkeit in die Unterschenkelmuskulatur, was sich dann als Unterschenkelvenenthrombose präsentiert

kann. In 20% der Fälle lassen sich Rheumaknoten objektivieren, welche vorwiegend streckseitig subkutan oder direkt an den Sehnen, wie zum Beispiel am Ellenbogen, auftreten. Da die chronische Polyarthrititis nicht auf einzelne Körperabschnitte beschränkt ist, sondern es sich hierbei um eine Systemerkrankung handelt, sind extraartikuläre Organmanifestation nicht unüblich. Betroffen sind in der Regel Herz, Lunge, Leber, Nieren, Augen und Gefäße. Beim Herzen kann es unter Umständen zu einer Perikarditis, Herzklappenveränderung oder einer granulomatösen Myokarditis kommen. Im Falle der Lunge wird ein häufigeres Auftreten von COPD, Pleuritis und interstitiellen Lungenerkrankungen beobachtet. Es gibt derzeit keine formalen Empfehlungen für das Screening auf Lungenerkrankungen bei chronischer Polyarthrititis. Eine frühzeitige Untersuchung auf interstitielle Lungenerkrankungen, entweder mit physiologischen Basistests oder mittels einer Computertomographie im Rahmen des Lungenkrebscreenings für Hochrisikopatientinnen und Patienten, könnte sinnvoll sein, um interstitielle Lungenerkrankungen oder frühe Veränderungen der Atemwege zu erkennen. Die Leber bleibt meist ausgespart, jedoch kann es zu unspezifischen Leberenzym erhöhungen sowie sehr selten zu einer periportal Fibrose kommen. Eine Schädigung der Niere lässt sich am ehesten auf medikamentöse Nebenwirkungen zurückführen, selten kommt es zu einer fokalen membranösen Glomerulonephritis. Augenerkrankungen äußern sich durch eine Keratokonjunctivitis sicca, (Epi-)Skleritis und Ulcus corneae. Eine Sicca Symptomatik im Rahmen eines sekundären Sjögren – Syndroms kann beobachtet werden. In Bezug auf Gefäße äußert sich das Krankheitsbild einer Rheumatoiden Arthritis in einer Digitalen Vaskulitis, subungualen Blutungen, Polyneuropathien durch eine Vaskulitis der Vasa nervorum und eine früh eintretende Arteriosklerose. Der Verlauf ist dabei keinesfalls progredient, sondern fluktuierend mit zwischenzeitlich eintretenden Remissionen. Dennoch bleiben typische Veränderungen, wie zum Beispiel die Ulnadeviation, Schwanenhals und Knopflochdeformität, bestehen. (1,2,9) Die Zehen präsentieren sich als Hammerzehen oder Krallenzehen und die Halswirbelsäule wird durch eine Lockerung des Ligamentum transversum und durch ein „Anfressen“ des Dens Axis derart instabil, dass durch ruckartige Bewegungen letale Verläufe möglich sein können. (1) Das Endstadium präsentiert sich mit einer Sekundärarthrose und Ankylose. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind ein verspäteter Therapiebeginn, spätes Erkrankungsalter, weibliches Geschlecht, Nikotinabusus und hohe Entzündungsparameter bzw. hohe RF Marker, damit sind insbesondere erhöhte Werte von CRP, BSG, RF und Anti-CCP-AK gemeint. Nicht außer Acht zu lassen ist ebenfalls der sozioökonomische Status, da Patientinnen und Patienten mit niedrigem

Bildungsniveau und erhöhtem Körpergewicht ein deutlich schlechteres Therapieansprechen zeigen. Durch die der Erkrankung bedingten invalidisierenden Veränderungen werden knapp 50% der Betroffenen nach 10 Jahren arbeitsunfähig. Die Mortalität erhöht sich im selben Zeitraum ebenfalls um etwa 50% und die einzige Möglichkeit dies zu verhindern ist eine frühzeitig angepasste Therapie. Zu den häufigsten Ursachen eines letalen Verlaufs zählen der Myokardinfarkt sowie Apoplex. Durch eine geeignete Therapie lässt sich kaum ein Unterschied bezüglich der Morbidität und Mortalität gegenüber der gesunden Bevölkerung feststellen. (1,2,9) Die problematischste Manifestation einer Rheumatoiden Arthritis ist die interstitielle Pneumonie/Alveolitis. Eine solche Komplikation gilt als dramatisch und beeinträchtigt das Leben der Patientinnen und Patienten enorm. Eine multidisziplinäre Diagnose und Behandlung ist entscheidend für die Optimierung der Patientinnen- und Patientenergebnisse, insbesondere angesichts der geringen Datenlage für Behandlungsentscheidungen. (10)

## **1.7 Diagnostik**

Um eine Rheumatoide Arthritis zu diagnostizieren zählen die Anamnese und die körperliche Untersuchung als wichtigstes diagnostisches Mittel. Mithilfe der EULAR/ACR Kriterien wird eine frühe Diagnosestellung ermöglicht. Ein Standardinstrument der Diagnostik, bei dem eine Reihe unterschiedlicher Parameter festgestellt werden, ist die medizinische Labordiagnostik. Hierbei werden nicht nur erhöhte Entzündungsparameter wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-Reaktives Protein (CRP) gemessen, sondern alle Parameter eines großen Blutbildes berücksichtigt. Im Blutbild findet man neben einer Leuko- und Thrombozytose auch häufig eine chronische Entzündungsanämie, die einen Indikator für die klinische Aktivität bzw. Schwere des Verlaufs darstellt. Rheumafaktoren sind bei ca. 70% der Patientinnen und Patienten erhöht, jedoch handelt es sich hierbei um einen unspezifischen Parameter, der bei anderen Erkrankungen genauso wie bei älteren Menschen physiologisch auftreten kann. Erkrankungen, bei denen häufig erhöhte RF nachgewiesen werden, sind jene aus der Gruppe der Kollagenosen. Eine deutlich höhere Spezifität von fast 95%, weisen die Bildung von Antikörpern gegen das citrullinierte zyklische Peptid (CCP-Antikörper) auf. Diese lassen sich labordiagnostisch schon im frühen Stadium nachweisen und deuten auf einen erosiven und besonders aggressiven Verlauf hin. Eine therapeutische Entscheidung darf nicht alleine anhand der CCP-AK Werte fallen, sondern man muss stets das Gesamtbild der klinischen Befunde interpretieren. Ein

labordiagnostischer Nachweis von Rheumafaktoren und CCP-AK bietet allerdings eine Spezifität von fast 100%. Im Zuge der Diagnose wird ebenfalls auf bildgebende Verfahren zurückgegriffen. Im Aufwind befindet sich die Arthrosonografie, welche auf dem Prinzip einer Duplexsonografie beruht, da dadurch Synovialitis, Tendinitis, Tendovaginitis und Bursitis frühzeitig nachgewiesen werden können. Gleichmaßen ist die MRT-Untersuchung fester Bestandteil der bildgebenden Untersuchung, wobei zunehmend Kontrastmittel zum Einsatz kommen. Dadurch können Erosionen und Ödeme bis zu 2 Jahre früher als im konventionellen Röntgen dargestellt werden. Eine Kombination beider Verfahren erlaubt eine Aussage über die aktuelle Aktivität der Erkrankung. Das klassische Röntgen dient hauptsächlich der Verlaufseinschätzung und Diagnosebestätigung, da es als diagnostisches Tool im Frühstadium ungeeignet ist. In 80% der Fälle können keine pathologischen Veränderungen objektiviert werden, eventuell sind nur eine Weichteilschwellung oder ein Knochenschwund sichtbar. Im späteren Verlauf treten dann Knorpel- und Knochenschädigungen im Zuge einer Gelenkspaltverschmälerung und Erosion auf. Das Röntgen erfolgt an Händen und Vorfüßen beidseitig in 2 Ebenen in Inklinations- und Reklinationsstellung. Bei einem längeren Verlauf darf auf keinen Fall die Halswirbelsäule außer Acht gelassen werden, da sich folgende pathologische Veränderungen entwickeln können: einerseits eine Erosion des zweiten Halswirbels inklusive einer möglichen Verschiebung des zweiten Halswirbels in das große Loch (Foramen Magnum) des Hinterhauptbeins mit der Gefahr einer Rückenmarkskompression, andererseits besteht die Gefahr einer Instabilität des ersten und zweiten Halswirbels, wodurch es dann durch eine Rückverlagerung derer zu einer Irritation des Rückenmarks kommen kann. Die Knochenszintigrafie ist besonders in Frühstadien sinnvoll, da eine besonders hohe Empfindlichkeit auf arthritische Gelenke gegeben ist. Die Gelenkpunktion bzw. Synovialanalyse spielt prinzipiell nur eine untergeordnete Rolle, da nur Rheumafaktoren etwas früher nachgewiesen werden können und eine Unterscheidung zwischen einem degenerativen und entzündlichen Erguss ermöglicht wird. Meist ist die Leukozytenzahl mit einem hohen Anteil an Granulozyten erhöht, ein Nachweis von Rhagozyten ist möglich, Komplement ist erniedrigt und die Synovia ist im Normalfall bakteriologisch frei. Um nun die Diagnose einer Rheumatoiden Arthritis als solche zu bestätigen, wurden Klassifikationskriterien eingeführt. Die bekanntesten und am häufigsten angewandten sind hierbei die American College of Rheumatology / European League against Rheumatism (ACR-/EULAR) Klassifikationskriterien 2010, dargestellt als Tabelle 1.

Tabelle 1 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien 2010

Gelenksbeteiligung	Immunologie	Entzündungswerte	Zeit	Punkte
1 großes Gelenk	RF und CCP negativ	CRP plus BSG normal	< 6 Wochen	0
2-10 große Gelenke		CRP oder BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1-3 kleine Gelenke	RF oder CCP niedrigtitrig positiv			2
4-10 kleine Gelenke	RF oder CCP hochtitrig positiv			3
>10 Gelenke, mind. 1 kleines Gelenk				5

Quelle: In Anlehnung an Herold, 2020, S.663 (2)

Bei einer Punkteanzahl von  $\geq 6$  Punkten plus einer gesicherten Synovitis in einem typischen Gelenk ohne bekannte Ursache sowie bei Nachweis von Usuren kann man von einer chronischen Polyarthrits sprechen. Der ursprüngliche Anstoß zur Schaffung neuer Rheumatoider Arthritis Klassifizierungskriterien war es, Patientinnen und Patienten im frühesten Krankheitsstadium zu erfassen, weil jene am meisten von der Einleitung einer wirksamen Therapie profitieren. Der größte Unterschied zu den davor geltenden 1987 ARA Kriterien ist, dass Biomarker (ACPA und RF) zu den Kriterien hinzugefügt wurden. Das ACPA ist dabei das Relevanteste, da es schon in frühen Stadien nachgewiesen werden kann und bei Erhöhung auf einen destruktiven bzw. schwereren Verlauf hindeutet. Durch diese neuen Klassifikationskriterien wird es möglich, die Entwicklung von strukturellen Schäden früh zu erkennen und mit einem rechtzeitigen Therapiebeginn zu verhindern bzw. auszubremsen. Die 2010 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für RA erweitern die Anwendbarkeit dieser Kriterien auf Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsdauer von <6 Wochen. Das heißt eine Früherkennung wird gefördert und ist von besonderer Wichtigkeit, da ein zeitgerechter medikamentöser therapeutischer Start maßgeblich zur Remission beiträgt. (1,2,11,12)

## **2 Therapieansätze der chronischen Polyarthrit**

### **2.1 Basiswissen**

Das wissenschaftliche Ziel in der Erforschung der Rheumatoiden Arthritis ist es, eine effektive, langfristige und krankheitsmodifizierende Therapie unter Berücksichtigung der spezifischen Nebenwirkungen auf das menschliche Immunsystem zu finden bzw. zu entwickeln. Die Rheumatoide Arthritis ist eine der bekanntesten und am häufigsten auftretenden Autoimmunerkrankungen weltweit. Laut epidemiologischen Daten sind rund 1% der Weltbevölkerung betroffen, was hinsichtlich einer Autoimmunerkrankung einen großen Anteil der Bevölkerung ausmacht. Im Mittelpunkt neuester Forschungen stehen zurzeit Janus - Kinase (JAK) – Inhibitoren, welche laut aktuellsten klinischen Studien bemerkenswerte Ergebnisse in der Therapie der chronischen Polyarthrit liefern. Sofort nach der Diagnosesicherung muss eine effektive Therapie eingeleitet werden, da diese den Krankheitsverlauf maßgeblich entscheidet. Die verschiedenen Therapieoptionen reichen von physikalischen, über medikamentöse bis hin zu operativen Therapiemöglichkeiten. Die Basis einer erfolgreichen Therapie stützt sich vor allem auf jene der medikamentösen. Es stehen eine Vielzahl von verschiedenen Medikamentengruppen zur Verfügung, wobei die Akuttherapie durch die Gabe von Glucocorticoiden, Coxiben und NSARs (Nicht steroidalen Antirheumatika) gekennzeichnet ist und in weiterer Folge auf Disease-Modifying-Anti-Rheumatic-Drugs (DMARDs) umgestiegen wird. Zu den wichtigsten Vertretern der DMARDs zählen verschiedene Gruppen von Immunsuppressiva, Biologicals und TNF-alpha-Blockern. Ziel ist es nach Remission die Therapie optimal zu deeskalieren (Step – Down – Therapie) um Nebenwirkungen wie z.B. erhöhte Infektanfälligkeit zu vermeiden. Jedoch gibt es hierzu keine eindeutige Leitlinie, sodass das Absetzen der Medikamente oft eine Gratwanderung bedeutet und individuell unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientin oder des Patienten entschieden werden muss. Besonders beachtenswert sind der Verlauf und die Therapie bei Frauen, da hier die Therapie deutlich komplizierter ist als beim männlichen Geschlecht. Im Falle einer Schwangerschaft (SS) fallen gezwungenermaßen viele medikamentöse Therapieoptionen aufgrund fruchtschädigender Einflüsse weg. Die hormonellen Veränderungen, die Frauen während der Schwangerschaft erleben und wodurch in Studien beobachtete spontane Remission ausgelöst werden können, sind Gegenstand der Forschung und könnten womöglich neue hormonelle Therapieaspekte zum Vorschein

bringen. Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis leben im Schnitt 3-12 Jahre kürzer als die gesunde Vergleichspopulation. Die erhöhte Mortalität lässt sich insbesondere auf das mit der Erkrankung einhergehende vermehrte Auftreten von Komorbiditäten erklären. (1,2,13)

## **2.2 Physikalische Therapie**

Die Kryotherapie, Hydrotherapie, Krankengymnastik und Ergotherapie stellen die wichtigsten konservativen Behandlungsmöglichkeiten dar. Vorsicht ist geboten bei Wärmetherapien, da diese im Falle von entzündeten und schmerzhaften Gelenken erfahrungsgemäß eher kontraproduktiv sind. Deutlich besser ist die Anwendung einer Kältetherapie, wo meist 3-minütige Aufenthalte in Ganzkörperkältekammern mit einer Temperatur von -110 Grad Celsius empfohlen werden. Diese Therapie verringert Schmerzen bzw. die Gelenksschmerzen der Betroffenen, zeitlich begrenzt auf Stunden, deutlich. (2) Im Verlauf einer Rheumatoiden Arthritis kommt es zu massiven Bewegungseinschränkungen und die Lebensqualität wird dadurch stark beeinträchtigt, weswegen eine adäquate und gezielte Krankengymnastik unbedingt erforderlich ist. Abseits dessen kann Krankengymnastik dabei helfen den Patientinnen und Patienten neue Bewegungsabläufe bei schon bestehender Invalidisierung zu lehren und die noch vorhandene Bewegungsfähigkeit zu erhalten. In akuten Phasen der Erkrankung wird in der Therapie auf Zugübungen und passives Bewegen gesetzt, wohingegen bei Stagnation der Erkrankung auf Mobilisierung und Stabilisation geachtet wird. Die Ergotherapie konzentriert sich vor allem darauf, die bestehenden Fertigkeiten aufrechtzuerhalten bzw. zu fördern. Häufig eingesetzte Hilfsmittel sind eigens angepasste orthopädische Schuhe, Schienen und auch Manschetten. In besonderen Fällen werden auch Halskrawatten verordnet um Dens-Brüche zu verhindern. Obwohl manche Übungen als schmerzhaft empfunden werden, sind sie unabdingbar, da bei unzureichender Mobilisierung Kontrakturen und Muskelschwund drohen. Wenn eine konventionelle Verbesserung nicht mehr möglich ist, kann auf die orthopädische Rheumachirurgie zurückgegriffen werden. Es stehen eine Vielzahl von verschiedenen Operationsmethoden zur Verfügung, wobei besonders häufig eine Synovektomie bei rezidivierender Synovitis indiziert ist und dadurch die verdickte Synovialis und der Pannus chirurgisch entfernt werden können. Im Endstadium können durchaus auch eine Gelenksversteifung bzw. ein Gelenkersatz sinnvoll sein. (1,2) Diätologisch wird eine

Arachidonsäurearme / fleischlose Mischkost mit Ergänzung von Omega-3-Fettsäuren empfohlen. (1) Dennoch ersetzen physikalische und diätologische Maßnahmen keinesfalls eine medikamentöse Therapie. Sie dienen lediglich zur Unterstützung und Verbesserung der Lebensqualität. (1,2)

## **2.3 Pharmakologische Therapie**

### **2.3.1 Nichtopioid Analgetika**

Zur Gruppe der Nichtopioid – Analgetika, die in der Therapie der chronischen Polyarthritiden verwendet werden, zählen unter anderem die Nichtsteroidalen Antirheumatika, Paracetamol und Coxibe. Nichtsteroidale Antirheumatika besitzen einen vergleichsweise geringen Stellenwert in der Therapie der chronischen Polyarthritiden und werden prinzipiell nur in der Akutphase der Erkrankung eingesetzt, um die Symptome der Entzündung und die damit einhergehenden Schmerzen zu verringern. Eine Verhinderung der Progression der Erkrankung ist aber natürlich keinesfalls möglich. NSAR besitzen eine antiphlogistische Wirkung, die vor allem im Bereich akuter und chronisch entzündlicher Erkrankungen wünschenswert ist. Um eine ausreichende antiphlogistische Wirkung zu erzielen, muss die Dosierung bedeutend höher sein als die üblicherweise verwendeten Dosen von 0,5-3g täglich. Im Falle von Acetylsalicylsäure (ASS) sind Dosierungen von über 4 Gramm pro Tag erforderlich. Die Anwendung erfolgt in der Regel systemisch, jedoch wirken NSAR meist nur symptomlindernd und nicht wie erhofft positiv auf den Krankheitsverlauf, da diese weder in der Lage sind Entzündungsvorgänge zu unterbrechen noch die in weiterer Folge auftretenden Gelenksschäden zu stoppen. Zum Einsatz kommen sowohl unselektive Cyclooxygenase (COX)-1/2 Inhibitoren sowie auch selektive COX-1/2 Inhibitoren. Die nicht selektiven COX-Hemmstoffe mit antiphlogistischer Wirkung sind auch unter dem Namen saure Analgetika bekannt. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen. Alle sauren Analgetika besitzen eine gerinnungshemmende Wirkung und werden in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis oral eingenommen. Die wichtigste Kontraindikation aller sauren Analgetika ist die Einnahme im dritten Schwangerschaft Trimester, da die Chance eines Aborts, Hemmung der Wehentätigkeit oder der vorzeitige Verschluss des Ductus Botalli deutlich erhöht ist. (14–17).

Das nicht zur Gruppe der NSAR zugehörige Paracetamol, welches bis zum Ende der Schwangerschaft eingenommen werden darf, vorausgesetzt die empfohlene Tageshöchstdosis wird nicht überschritten, ist das Mittel der Wahl um eine antipyretische und analgetische Wirkung zu erzeugen. (18) Bei Paracetamol, welches fälschlicherweise oft zu den NSAR gezählt wird, handelt es sich um ein nichtsaures antipyretisches Analgetikum, welches zwar eine ähnliche schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung wie Acetylsalicylsäure aufweist, jedoch mit bedeutend weniger Nebenwirkungen einhergeht. Die ausgeprägte fiebersenkende Wirkung entsteht durch eine rein im ZNS stattfindende Hemmung der Cyclooxygenase und die analgetische Wirkung wird vermutlich durch einen Effekt auf den TRPA1-Kanal von Rückenmarksneuronen erreicht, jedoch ist der komplette Wirkungsmechanismus noch immer nicht abschließend geklärt. (19)

Das vermehrte Auftreten von gastrointestinalen Ulzera und das erhöhte Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR plus oralen Antikoagulantia oder Glucocorticoiden zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen. Zusätzlich zu der erhöhten Blutungsgefahr besteht das Risiko der Entwicklung einer ASS-Asthma. Betroffen sind Asthmapatientinnen und -patienten die auf die ASS Einnahme mit einem Asthmaanfall reagieren. Der Mechanismus dahinter lässt sich über eine gesteigerte Leukotriensynthese nach Hemmung von COX-1 erklären. Der Hauptvertreter dieser Medikamentengruppe ist die allseits bekannte Acetylsalicylsäure. Acetylsalicylsäure hemmt im Vergleich zu allen anderen Vertretern COX-1 und COX-2 irreversibel. ASS besitzt eine schmerzstillende, fiebersenkende, entzündungshemmende und gerinnungshemmende Wirkung und hat damit eine Sonderstellung in dieser Medikamentengruppe. Die Wirkungen und Nebenwirkungen sind stark an die Dosierung gekoppelt, daher darf die Tageshöchstdosis von 6 Gramm pro Tag nicht überschritten werden. Um in der Therapie der RA eine ausreichend entzündungshemmende Wirkung zu erzeugen, werden Dosierungen von 4-6 Gramm pro Tag benötigt. Zu beachten ist, dass aufgrund der gerinnungshemmenden Wirkung zumindest 7 Tage vor einer Operation keine ASS Präparate eingenommen werden dürfen. Ein Missbrauch mit ASS führt zu toxischen Zentralnervensystem (ZNS)-Wirkungen wie Nausea, Erbrechen, Tinnitus, Verwirrtheit, Taubheit, Delir, Stupor und/oder Koma. Durch die Störung des Säuren-Basen-Haushaltes kommt es bedingt durch die Stimulation des Atemzentrums zu einer respiratorischen Alkalose. Mithilfe der Hyperventilation versucht der Körper das durch die oxidative Phosphorylierung gesteigerte Kohlenstoffdioxid auszuscheiden und mit

Hydrogenkarbonat zu kompensieren. Im schlimmsten Fall kann es zu einer Atemdepression kommen, welche eine respiratorische / metabolische Azidose verursacht. Ein solcher Zustand gilt als lebensbedrohlich und wird mit Aktivkohle und Natriumbikarbonat therapiert. Grundsätzlich sind NSAR unverzichtbar in der Therapie der RA, da sie die Akuttherapie unterstützen bzw. die Lebensqualität der Betroffenen deutlich steigern. (14–17)

Ein großer Vorteil der selektiven COX-2-Inhibitoren ist die deutlich bessere Magenverträglichkeit, welche durch eine selektive Hemmung der COX-2 erreicht wird. Wenn es zu Entzündungen kommt, werden Prostaglandine vorwiegend über den COX-2 Weg gebildet, wohingegen konventionelle NSAR vor allem COX-1 inhibieren. Dies führt unweigerlich zu einem deutlich erhöhten Risiko von Magenunverträglichkeiten und einem erhöhten Blutungsrisiko. Aufgrund dessen wurden COX-2 Inhibitoren entwickelt um diesen Problemen entgegenzusteuern. Nebenwirkungen der Coxibe sind jedoch nicht unproblematisch und so wurden einige in den Markt eingeführte Coxibe wie Valdecoxib und Lumiracoxib wieder zurückgerufen. Bei jenen Medikamenten wurde ein gehäuftes Auftreten von arteriellen Thrombosen, schweren allergischen Hautreaktionen, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Hepatotoxizität festgestellt. Zum Einsatz in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis kommen das gut verträgliche Celecoxib (Tagesdosis 2x 200mg) und Etoricoxib (Tagesdosis 60 – 90mg). (2,19)

### **2.3.2 Glucocorticoide**

Glucocorticoide (GCC) sind essenzieller Bestandteil in der Therapie der chronischen Polyarthritiden. Abseits ihrer symptomlindernden Funktion hinsichtlich Schmerzen, Schwellung und Steifigkeit der Gelenke sind sie besonders wichtig als Überbrückungsmedikament bis es zu einem Wirkungseintritt der Basistherapeutika kommt. Sie wirken relativ rasch und bieten sich sowohl als „Akutphase - Medikament“ als auch als längerfristiges krankheitsmodifizierendes Therapeutikum an. Eine überlegte Dosierung und gut geplante Einnahmezeit ist unbedingt erforderlich, um erwartete Nebenwirkungen zu vermeiden. Es gilt das Prinzip, dass die Therapie möglichst kurz und mit einer möglichst geringen Dosierung erfolgen sollte. (1,2)

### 2.3.2.1 Wirkmechanismus

Bei Glucocorticoiden handelt es sich um Steroidhormone die unerlässlich für einen funktionierenden Organismus jedes Menschen sind. Die Produktion erfolgt in der Nebennierenrinde und stellt sowohl als endogen produzierte Substanz als auch exogen zugeführtes Pharmakon einen essentiellen Bestandteil des Immunsystems dar. (20) Eine synthetische Veränderung dieser Pharmaka ist möglich, dadurch können bedeutende pharmakokinetische Eigenschaften, wie die Resorption, Metabolisierung, Ausscheidung und Potenz, verändert werden. Die Andockung erfolgt an allen Zellen des Körpers auf den gleichen Rezeptoren, was zu einer großen Problematik bezüglich systemischer Nebenwirkungen führt. Glucocorticoide binden an ihren spezifischen Rezeptor, welcher sich inaktiv im Zytosol einer Zelle befindet. Dieser Rezeptor ist inaktiv an das Hitzeschockprotein HSP 90 gebunden und wenn es nun zu einer Bindung an diesen Rezeptor kommen sollte, dissoziiert dieses Protein und es kommt zu einer Dimerisierung mit einer Translokation in den Zellkern. Dort bindet es an Glucocorticoid-responsive Elemente der Desoxyribonukleinsäure und es kommt dadurch zu einer Veränderung der Transkriptionsrate von 50-100 Genen. Es werden nicht nur Enzymproteine synthetisiert, sondern auch andere Proteine inhibiert. Durch die Abschaltung dieser Proteine kommt es zu einer entzündungshemmenden, anti-allergischen und immunsuppressiven Wirkung. Im Falle der chronischen Polyarthritiden ist die entzündungshemmende Wirkung der Glucocorticoide von besonderem Interesse. Die antiinflammatorische Wirkung der Glucocorticoide ist beispiellos und beruht auf mehreren Mechanismen. Makrophagen und auch andere Entzündungszellen produzieren Zytokine wie Interleukin-1 oder Tumornekrose Faktor alpha, welche durch Glucocorticoide gehemmt werden und auch die Synthese von degradierenden Enzymen wird gestoppt. Die Prostaglandinproduktion wird auf mehreren Ebenen blockiert, genauso werden auch Interleukin-1, Interferon gamma und COX-2 unterdrückt. Die Hemmung der Bildung von Phospholipase A2 führt zu einer verringerten Freisetzung von Arachidonsäure, die die Ausgangssubstanz für Prostaglandine und Leukotriene darstellt. Äquivalent wird auch die Bildung von Stickstoffmonoxid verhindert. Die einzelnen molekularen Mechanismen, die einen antiinflammatorischen Effekt erzeugen, sind vielfältig und noch immer nicht vollständig geklärt. Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass es zu einer Synthesehemmung von Zytokinen, proinflammatorischen Enzymen, Zellinteraktionsmolekülen, MHC-Molekülen und einer Ausschüttung präformierter Mediatoren kommt. (19)

### **2.3.2.2 Nebenwirkungen**

Um einen adäquaten antiphlogistischen Effekt zu erzeugen, müssen Glucocorticoide in hohen Konzentrationen verabreicht werden. Exogen zugeführtes Cortisol bringt das physiologische Gleichgewicht des sensiblen Hormonhaushaltes des Körpers derart durcheinander, dass unerwünschte Nebenwirkungen praktisch nicht vermeidbar sind. Die Variabilität dieser Nebenwirkungen ist jedoch durch die Dosis, Einnahmedauer und Art der Verabreichung limitiert. Zu den gängigen Nebenwirkungen zählen eine Verringerung der Knochendichte, Entwicklungsstörungen bei Kindern, Störungen des Zuckerhaushaltes im Rahmen eines Diabetes Mellitus und die besondere Gefahr der Entwicklung von gastrointestinalen Geschwüren bei gleichzeitiger Einnahme von Nicht-steroidalen Antirheumatika. Weiteres betroffen sind der Blutdruck und pathologische Veränderungen des Salz- und Wasserhaushalts. Unter Umständen kann auch ein grauer Star entstehen, genauso wie Akne, Thrombosen und neurologische bzw. psychiatrische Störungen. Ein zirkadianer Verabreichungsrhythmus muss unbedingt adäquat befolgt werden, da ansonsten eine absolute Nebenniereninsuffizienz droht. (19) Die auftretenden Nebenwirkungen sind weiterhin nicht vollkommen verstanden, jedoch kann man anhand der bisherigen Erfahrungswerte davon ausgehen, dass in naher Zukunft „selektiv“ wirkende Cortisonpräparate in der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen Anwendung finden werden. (21)

### **2.3.2.3 Einsatz in der Therapie der RA**

Typischerweise wird bei einer aktiven RA Prednisolon mit einer Tagesdosis von knapp 20mg pro Tag verwendet. Diese Dosis sollte man aber auf jeden Fall stufenweise reduzieren bzw. das Medikament komplett absetzen, sobald die Basistherapeutika ihre Wirkung entfalten. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit über einen längeren Zeitraum Prednisolon niedrig dosiert einzunehmen. Die empfohlene Dosis liegt hier bei 2,5 – 5mg pro Tag und ist genauso krankheitsmodifizierend wie ein Basistherapeutikum. Diese Medikamentenkombination gilt als besonders effektiv, jedoch sollte bei einer längeren Einnahme die tägliche Dosis von >5mg pro Tag niemals überschritten werden. Eine intraartikuläre Gabe ist unter aseptischen Bedingungen ebenfalls möglich und ermöglicht eine Schmerzlinderung von einigen Wochen bis zu einem Jahr. Um präventiv einige Komplikationen zu vermeiden, wird bei

gleichzeitiger Einnahme von Glucocorticoiden eine Osteoporoseprophylaxe mittels Calcium (1g pro Tag) und Vitamin D3 (800-2000 IE pro Tag) empfohlen. (1,2) Die Empfehlungen hinsichtlich eines langfristigen Einsatzes von Glucocorticoiden in der Therapie der chronischen Polyarthritiden ist noch immer nicht abschließend geklärt. Einerseits wird empfohlen bei vollkommener Umstellung auf Basistherapeutika die Glucocorticoide komplett abzusetzen und auf der anderen Seite haben schon mehrere Studien gezeigt, dass eine adäquate Therapie von <5mg pro Tag an Prednisolon die Krankheitsaktivität positiv beeinflusst. Für das Argument des Absetzens sprechen die Risiken unerwünschte Steroidnebenwirkungen zu entwickeln, dagegen spricht die extrem niedrige Dosierung, aufgrund derer problematische Nebenwirkungen kaum zu erwarten sind. Sehr niedrig dosierte GC haben ein ausgezeichnetes Nutzen-Risiko-Verhältnis und bieten eine gute Ergänzung für Patientinnen und Patienten mit chronischer Polyarthritiden. Die aktuellen EULAR-Leitlinien von 2016 besagen jedoch, dass Glucocorticoide nur dann zum Einsatz kommen sollten, wenn sie notwendig sind und dabei in der niedrigstmöglichen Dosis und für die kürzestmögliche Zeit (< 6 Monate). Die Argumente sprechen für sich, daher sind definitiv weitere placebokontrollierte Studien notwendig, um eine einheitliche Richtlinie zu schaffen. Ob Glucocorticoide nur in der Anfangszeit, Umstellungszeit oder Akuttherapie zum Einsatz kommen oder ob es tatsächlich sinnvoll ist, diese als eine dauerhafte Ergänzung zu Basistherapeutika hinzuzufügen, liegt weiterhin im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des Arztes. (22,23)

### **2.3.3 Konventionelle Disease-modifying antirheumatic drugs**

Der Name DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) bezieht sich auf ihre gewünschte Funktion, nämlich die Fähigkeit das Voranschreiten der Rheumatoiden Arthritis zu verlangsamen oder sogar aufhalten zu können. Zur Gruppe der konventionellen DMARDs zählen unter anderem Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid und das besonders wichtige Methotrexat. Diese konventionellen DMARDs zeichnen sich jedoch durch einen stark verzögerten Wirkungseintritt von rund 6-12 Wochen aus. Bis dahin muss die Therapie mit Glucocorticoiden und / oder NSAR überbrückt bzw. unterstützt werden. (24)

### **2.3.3.1 Basiswissen**

Sulfasalazin wird vor allem bei leichtem, nicht erosivem Verlauf oder als Kombinationstherapie mit anderen DMARDs eingesetzt. Die empfohlene Dosis liegt bei 2-3 Gramm pro Tag, wobei die Therapie niedrig dosiert (500mg pro Tag) begonnen und erst im Verlauf langsam (wöchentlich um 500mg) gesteigert wird. Hydroxychloroquin hat die gleiche Indikationsstellung bei chronischer Polyarthrit wie Sulfasalazin. Der Einsatz ist allerdings aufgrund eines erhöhten Aufkommens an Retinopathien umstritten. Regelmäßige augenärztliche Kontrollen sind obligat, zusätzlich besteht bei gleichzeitiger Einnahme von QT-Zeit-verlängernden Medikamenten ein deutlich erhöhtes Risiko Arrhythmien zu erleiden. Die Dosis beläuft sich üblicherweise auf 200-400mg pro Tag bzw. 5mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. (2)

Methotrexat (MTX), ein Folsäure Antagonist, ist ein Wirkstoff, der in der Lage ist, die DNA - Synthese, DNA - Reparatur und zelluläre Replikation zu hemmen. Zusätzlich inhibiert MTX inflammatorische Reaktionen und wirkt immunmodulierend. Besonders bei früh erkrankten RA Patientinnen und Patienten konnte, im Vergleich zu anderen biologischen DMARDs, eine solide Remission in der Erkrankung erzielt werden. Eine Kombinationstherapie mehrerer DMARDs verstärkt nochmals deutlich die Wirkung. Durch diese Erkenntnisse entwickelte sich MTX allmählich als „First-Line“ Medikament in der Behandlung einer RA. Die Empfehlung der EULAR besagt, dass die „First-Line“ Therapie unter anderem aus einem konventionellen synthetischen DMARD, beispielsweise MTX, plus einem gering dosierten Glucocorticoid bestehen sollte. Besondere Vorteile von MTX sind, dass die Effektivität bei einer zusätzlichen bDMARDs Therapie steigt und dadurch dann vergleichsweise geringe Dosen von MTX nötig sind. Der Hauptgrund, eine MTX Therapie nicht fortzuführen, ist weniger die Wahrscheinlichkeit, dass MTX nicht den gewünschten Therapieerfolg bringt, sondern die Wahrscheinlichkeit, problematische Nebenwirkungen zu entwickeln. (25)

### **2.3.3.2 Methotrexat (MTX)**

Das 1988 erstmals zugelassene Medikament dient noch immer als Maßstab zur Behandlung der RA. Methotrexat ist ein Folsäurederivat mit zytotoxischer Wirkung, das im Rahmen

einer angepassten Dosierung bei der Therapie der chronischen Polyarthrit auf dem Prinzip einer Adenosinfreisetzung beruht. Dabei kommt es zu einer Hemmung der FH4-Enzyme im Bindegewebe und dadurch zu einer gesteigerten Bildung und Freisetzung von Adenosin. Durch dieses freigesetzte Adenosin kommt es zu einer Entzündungshemmung und einer Blockade der Lymphozytenproliferation. Prinzipiell ist der Wirkmechanismus von Methotrexat von der eingesetzten Dosis abhängig und im Gegensatz zur Tumorthherapie werden zu Beginn nur geringe Dosen von 15mg per oral oder subkutan einmal wöchentlich verabreicht. Um unerwünschte Wirkungen wie Lebertoxizität, Übelkeit und Stomatitis zu unterbinden, wird ca. 24 Stunden nach der Methotrexatgabe Folsäure verabreicht. Da, wie bereits erwähnt, ein Wirkungseintritt erst nach 6-12 Wochen zu erwarten ist, muss eine Kombinationstherapie gleich zu Beginn der Diagnose mit Glucocorticoiden erfolgen. Klassischerweise werden dazu 30mg Prednisolon per oral pro Tag empfohlen. Die Anfangsdosis der GCC wird dann selbstverständlich verringert, um unter der Cushing-Schwelle zu bleiben, dabei ist es das Ziel, sich auf eine Dosis von 5-7,5 mg pro Tag einzupendeln. Die Kombination dieser Präparate wirkt nachgewiesenermaßen hervorragend, dennoch sollte eine Reevaluierung nach 3 Monaten Therapie erfolgen, um gegebenenfalls eine Dosierungsanpassung vorzunehmen. Die orale Bioverfügbarkeit sinkt mit steigender Dosis und die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren. Bei gleichzeitiger Einnahme von sauren Analgetika oder Penicillinen ist Vorsicht geboten, da die Ausscheidung über die gleichen Transporter erfolgt und dadurch gefährlich hohe Plasmaspiegel erreicht werden können. Wechselwirkungen bestehen mit Probenecid und mit Hemmstoffen der Dihydrofolatreduktase. Von einer gleichzeitigen Einnahme von Alkohol oder hepatotoxischen Arzneistoffen wird dringend abgeraten, da das Risiko hepatozelluläre Schäden zu entwickeln deutlich erhöht ist. Vorsicht ist auch bei Theophyllin und Koffein geboten, da die erwünschte entzündungshemmende Wirkung reduziert wird. (14,16,24)

### **2.3.3.3 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik**

Ein allgemeines Verständnis der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik ist unabdingbar, um medikamenteninduzierte Nebenwirkungen zu erkennen. Die Wirkmechanismen von MTX sind vielfältig, wobei die wichtigsten die Unterdrückung von Transmethylierungsreaktionen mit Anreicherung von Polyaminen, Hemmung der Purin- und Pyrimidinsynthese, Förderung der Adenosinfreisetzung mit Adenosin-vermittelter

Unterdrückung von Entzündungsreaktionen und Reduktion der Antigen-abhängigen T-Zell-Proliferation sind. Die entzündungshemmende Wirkung ist wahrscheinlich eine Kombination all dieser genannten Mechanismen. Der Eintritt in die Zelle erfolgt über reduzierte Folat Carrier, wo der Wirkstoff eine Polyglutamation über Folylpolyglutamat-Synthetase durchläuft. In der Zelle, so der allgemein akzeptierte Mechanismus, hemmt MTX die Aminoimidazolcarboxamidoribonukleotid (AICAR) Transformylase, wodurch ein erhöhter AICAR-Spiegel verursacht wird und dadurch eine Akkumulation und erhöhte Freisetzung von Adenosin induziert. Die so aktivierten Adenosinrezeptoren induzieren die Ausschüttung von antiinflammatorischen Stoffen. Eine andere Theorie ist, dass durch die Unterdrückung der Dihydrofolat Reductase (DHFR) die Tetrahydrofolat-Cofaktoren reduziert werden und dadurch eine Hemmung der DNA-Synthese entsteht und die Zelle abgebaut wird. Mehrere Enzyme wie DHFR und Thymidylat Synthase, die in der Purin Biosynthese eingebunden sind, werden durch eine Akkumulation des MTX Polyglutamat und Dihydrofolat geblockt. Zusätzlich ist MTX nicht nur im Stande die Aktivität der T-Zellen zu hemmen, sondern auch die der Fibroblast-Like Synoviozyten (FLS), was in einer Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivität resultiert. MTX wird üblicherweise intramuskulär (i.m.) oder peroral (p.o.) mit einer Dosis von 7.5mg-25mg pro Woche verabreicht. Die Resorption bei p.o. Gabe findet hauptsächlich im proximalen Jejunum statt und die Höchstkonzentration im Serum wird sowohl i.m. als auch p.o. nach ca. 1 1/2 Stunden erreicht, wobei eine i.m. Applikation zu bevorzugen ist, da sie meist zu weniger Nebenwirkungen wie zum Beispiel Übelkeit führt. Die Bioverfügbarkeit beträgt je nach Individuum zwischen 50-80% und MTX verteilt sich besonders in Leber, Nieren und der Synovialflüssigkeit. Der Transport in die Zelle erfolgt entweder passiv über Membrandiffusionen oder als aktiver Transport durch einen Folat - Oberflächenrezeptor. Vor allem der reduzierte Folat Carrier 1 (RFC1) spielt eine bedeutende Rolle bei der Aufnahme von MTX in die Zielzellen. Der organische Anionentransporter 3 (OAT3) ist besonders wichtig bei der renalen Ausscheidung. Zu den Abbauwegen des MTX zählen die Metabolisierung zu 4-Amino-4-desoxy-N10-Methylptéronsäure durch Darmbakterien (>5%), eine Hydroxilierung zu 7-Hydroxymethotrexat (7-OH-MTX) (>10%) und in etwa 20-70% der Fälle erfolgt eine Bindung an Albumin. Die Halbwertszeit beträgt rund 7-10 Stunden, wobei die Metabolisierung hauptsächlich in der Leber stattfindet und die Elimination über die Nieren erfolgt. Wenn es aufgrund einer verringerten glomerulären Filtrationsrate zu einer unzureichenden Entfernung des MTX aus dem Körper kommt, kann dies zu einem akuten Nierenversagen, ZNS- oder Lebertoxizität führen. (25)

#### **2.3.3.4 Ergänzung mit Folsäure oder Folinsäure**

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 zeigte, dass eine Supplementierung mit täglicher Gabe von Folsäure oder wöchentlicher Gabe von Folinsäure das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen verringerte, erhöhte Serumtransaminasewerte ausblieben und es zu einer geringeren Therapieabbruchrate gekommen ist. (26) Mittlerweile wird immer öfters ein Wechsel von Folsäure zu Folinsäure gewagt, um Nebenwirkungen weiter zu reduzieren. Es gibt jedoch keine eindeutigen Hinweise darauf, dass Folinsäure in dieser Hinsicht der Folsäure überlegen ist. Folsäure wird im Gegensatz zur wöchentlichen Folinsäure täglich verabreicht und konkurriert nicht mit der zellulären Aufnahme von Methotrexat über den reduzierten Folatträger. Folsäure wird in der Regel wöchentlich am selben Tag wie Methotrexat verabreicht, jedoch etwa 10-12 Stunden zeitverschoben, um eine ungehinderte Resorption von Methotrexat zu ermöglichen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Supplementierung mit Folsäure die Toxizität verringert, jedoch die Wirksamkeit von Methotrexat nicht einschränkt. (27) Die schützende Wirkung von Folsäure bzw. Folinsäure ist unumstritten. Die signifikante Verringerung von Transaminasenerhöhungen, der Rückgang gastrointestinaler Nebenwirkungen, das Ausbleiben einer Stomatitis sowie die deutlich geringere Therapieabbruchrate bei Patientinnen und Patienten sprechen für sich. (26) Methotrexat ist und bleibt voraussichtlich weiterhin das Basismedikament in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis. Ein nennenswertes Forschungsziel ist es, im Voraus jene Patientinnen und Patienten zu identifizieren, welche eben von einer MTX Therapie profitieren, und jene, bei denen MTX mehr Schaden als Nutzen verursacht. (27)

#### **2.3.3.5 Nebenwirkungen von Methotrexat**

Nahezu 20-30% der RA Patientinnen und Patienten brechen ihre MTX Therapie im ersten Behandlungsjahr aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen ab. Die Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen zu erleiden ist vor allem in den ersten 6 Behandlungsmonaten gegeben, deswegen ist eine langfristige Beobachtung bei allen auftretenden Nebenwirkungen notwendig, um eventuell auftretende Langzeitschäden zu vermeiden. (25)

Im Allgemeinen unterscheidet man die zytotoxischen Nebenwirkungen bei Immunsuppressiva von den speziell bei Methotrexat auftretenden Nebenwirkungen.

Typischerweise werden bei zytotoxischen Immunsuppressiva vermehrt Nausea, Emesis, Cephalaea, Diarrhoe und Appetitlosigkeit aber auch genauso häufig Entzündungen und Ulzera beobachtet. Ebenfalls kann das Knochenmark betroffen sein, wobei hier insbesondere der Zustand einer Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie gefährlich werden kann. Die Immunantwort ist geschwächt und die Patientin oder der Patient ist anfälliger für Infektionen. Zusätzlich kann es zu einer reversiblen Alopezie und Wundheilungsstörungen kommen. Zytotoxische Immunsuppressiva stehen ebenfalls im Verdacht, Tumorerkrankungen zu induzieren, genauso wie Fibrosen der Lunge und Keimdrüsendysfunktionen. (14) Rund 20%-70% der Patientinnen und Patienten erleiden unter einer MTX Therapie in den ersten 1-2 Behandlungsjahren gastrointestinale (GIT) Nebenwirkungen. Die häufigsten Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen und Gewichtsabnahme. Die Symptome sind dosisabhängig, jedoch veranlassen sie 13-28% der Patientinnen und Patienten dazu, die Einnahme abzubrechen. Die GIT Nebenwirkung stehen im Zusammenhang mit dem veränderten Homocystein Plasmaspiegel. (25) Aus einer portugiesischen Studie ging hervor, dass ein gewisses Allel (SLC19A1 80G) zu häufigeren GIT Nebenwirkungen führt. (28) Zudem wird bei empfindlichen Patientinnen und Patienten die parenterale Verabreichung bevorzugt, da im Gegensatz zur oralen weniger Nebenwirkungen auftreten. (25)

MTX bedingt ebenfalls oft Leberfunktionsstörungen, wie eine Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Bilirubin, Fettleber, Fibrose bis hin zur Cirrhose. Nahezu 70% der Patientinnen und Patienten weisen in den ersten 2-4 Jahren hepatische Schäden auf. Leberbiopsien haben gezeigt, dass Patientinnen und Patienten eine Ito Zell Hypertrophie, Steatose und Leberfibrosen entwickeln können. Erhöhte Leberwerte (ALT/AST) wurden ebenfalls bei 14-35% der Patientinnen und Patienten beobachtet, die genaue Pathogenese dieser pathologischen Veränderungen der Leber sind jedoch unklar. Eine mögliche Theorie ist eine Ito Zell Aktivierung, die sich über Leberschäden zu Myelofibroblasten umwandelt und dadurch vermehrt Kollagen und andere Matrixproteine produzieren. Weiteres wird eine Akkumulation von Methotrexat und Methotrexat Polyglutamat (MTXGlu) in der Leber diskutiert. Risikofaktoren wie Alkohol, familiäre Lebererkrankungen, Übergewicht, Diabetes Mellitus und Hyperlipidämie können ebenfalls die Lebertoxizität fördern. (14,25)

Speziell auf Methotrexat bezogen finden sich als Nebenwirkung häufig die interstitielle Pneumonitis und Alveolitis. In diesem Fall muss die MTX Therapie sofort abgesetzt und

auf Glucocorticoide umgestellt werden. Rund 25% der RA Patientinnen und Patienten klagen in den ersten 2-4 Behandlungswochen der MTX Therapie über Keuchen, Husten, Belastungsdyspnoe und /oder andere Lungensymptome. Bedingt sind diese wahrscheinlich durch eine idiosynkratische Immunreaktion und nicht wie sonst üblich durch eine dosisabhängige Toxizität. Die pulmonale Toxizität manifestiert sich meist als Lungenfibrose, interstitielle Pneumonie oder diffuse alveolar Schädigung. Bevor es zu bleibenden Schäden kommt, sollte man möglichst frühzeitig eine spezifische Diagnostik einleiten. Es gibt mehrere Hypothesen wie es zu diesem Pathomechanismus kommen könnte, allerdings gibt es bis dato noch keine tatsächliche Erklärung. Laut einer Hypothese könnten die T-Zellen möglicherweise die Pneumonitis verursachen, eine andere macht ein vermehrtes Ausschütten von Zytokinen für die Alveolitis verantwortlich, jedoch wird eine idiosynkratische Reaktion auf MTX angenommen. (14,25) Bei einer Studie an Mäusen wurden langfristig niedrige Dosen von MTX verabreicht, wobei eine Verletzung des alveolaren Epithels beobachtet wurde, welche letztendlich zu einer Lungenfibrose führte. (29) Basierend auf einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie, wurde eine Reihe von Risikofaktoren untersucht, einschließlich Alter, Diabetes Mellitus, Hypalbuminämie und vorherige Therapien mit DMARDs. (30) Unklar ist dennoch, ob die pulmonalen Nebenwirkungen durch die Therapie mit MTX hervorgerufen wurden oder durch die Erkrankung RA selbst. Daher wird empfohlen, Patientinnen und Patienten unter MTX Therapie bei auftauchenden pulmonalen Nebenwirkungen streng zu beobachten. Bei RA Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen muss bei pulmonalen Komplikationen MTX abgesetzt und mit Kortikosteroiden ein Auswaschverfahren durchgeführt werden. Eine Wiederaufnahme der MTX Therapie wird dann nicht mehr empfohlen. (14,25)

Methotrexat induzierte hämatologische Erkrankungen wie Myelosuppression, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie und Megaloblastenanämie sind bei RA Patientinnen und Patienten nicht unüblich. Diese hämatologischen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel die Panzytopenie, entwickeln sich schleichend und gehören zwar nicht zu den häufigsten Komplikationen aber definitiv zu den gefährlichsten. Rund 3%-4% der Patientinnen und Patienten erleiden eine Thrombozytopenie, insbesondere jene Patientinnen und Patienten, die zusätzlich NSAR einnehmen. Bei einer Leukopenie sollte eine möglichst intensive Beobachtung stattfinden, da sich unter gewissen Umständen bei rechtzeitiger Intervention das Knochenmark wieder regenerieren könnte. Der genaue

pathophysiologische Wirkmechanismus ist bis dato nicht geklärt, aber man vermutet, dass ungebundenes extrazelluläres Methotrexat toxisch wirken könnte. Nicht zu vernachlässigen sind auch einige andere Faktoren wie Alter, Infektionen, Folsäuremangel, Serum Albuminspiegel, Hypoalbuminämie und / oder andere begleitende Therapien. Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer verminderten Nierenfunktion eine Dialyse erhalten, sind besonders gefährdet eine Panzytopenie mit fatalem Ausgang zu erleiden. Den Betroffenen wird empfohlen, regelmäßig ihr mittleres korpuskuläres Volumen labordiagnostisch mit Hilfe der direkten Impedanzänderung zu überprüfen. Am besten wäre es jedoch ein vollständiges Blutbild 3 Monate vor der Therapie sowie alle vier bis zwölf Wochen während einer MTX Therapie durchzuführen. (25)

Methotrexat ist bekannt für seine Nephrotoxizität und sollte daher bei Patientinnen und Patienten, die an einer Nierenfunktionsstörung leiden, nur mit Bedacht eingesetzt werden. Da mehr als 90% des MTX renal eliminiert werden, führt eine Nierenfunktionsstörung unausweichlich zu einer verzögerten Elimination und in weiterer Folge zu einer Akkumulation des MTX im Körper. Dies resultiert in höheren MTX Plasmakonzentrationen, ineffektiven Leucovrin (Folinsäure) Rescue Mechanismen und anderen Komplikationen. Noch ist unklar, ob MTX direkt toxisch auf die Nierentubuli wirkt oder ob dies erst im Zuge von MTX Ablagerungen auftritt. (25) Eine Studie hat gezeigt, dass MTX eine Schwellung der Nierentubuluszellen sowie Apoptosen induzieren kann, die möglicherweise für das MTX-induzierte Nierenversagen verantwortlich sind. (31) Die Löslichkeit von MTX ist in einer sauren pH-Umgebung gering, jedoch ist die seiner Metaboliten 7-OH-MTX nochmal sechs- bis zehnmal niedriger. Zusätzlich spielen die Nieren-OATs eine Rolle bei der MTX-induzierten Nephrotoxizität durch Aufnahme von MTX in proximale Tubuluszellen der Niere. Dadurch kann MTX aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in saurem Urin in den Nierentubuli ausfallen, was letztendlich zu Nierenschäden führt. Klinische Symptome fehlen meist am Anfang, daher wird eine tägliche Überwachung des Plasmas sowie des Serumkreatinins bei beeinträchtigter Nierenfunktion empfohlen. Mögliche Biomarker um Nierenfunktionsstörungen aufzudecken sind Nierenverletzungsmarker-1 (KIM-1) und Cystatin C (CysC). (25) Studien haben gezeigt, dass es empfehlenswert ist, die MTX Dosis auf die Hälfte zu reduzieren, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kleiner als 30 ml/min ist. (32) Zusätzlich ist es möglich, durch eine Alkalisierung des Harns, den sauren pH-Wert von pH=6,0 auf pH=7,0, zu erhöhen. Dadurch könnte die Löslichkeit von MTX auf

das fünf- bis achtfache gesteigert werden. Im Falle einer Nierenfunktionsstörung sollte die MTX Therapie abgesetzt bzw. die Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden. (25)

MTX wurde anhand mehrerer Fallberichte mit verschiedenen Krebsarten, insbesondere mit Lymphomen und Pseudolymphomen, in Verbindung gebracht. Jedoch gibt es keine bestätigten Hinweise bezüglich eines onkogenen Effekts von MTX. Dies hat damit zu tun, dass aufgrund der Autoimmunpathogenese von RA sowieso gehäuft maligne Neoplasien auftauchen. (25) In vielen Studien wurde ein Anstieg des Lymphomrisikos unter einer MTX Therapie bestätigt, besonders lymphoproliferative Erkrankungen wurden häufig beobachtet. (33–35) Jedoch erfuhren Betroffene nach Absetzen der MTX Therapie eine spontane Remission der malignen Neoplasien bzw. wurde ein Rückgang des bestehenden Tumors beobachtet. (35)

Da die Rheumatoide Arthritis selbständig immunologische Störungen hervorruft, ist es bis dato unklar, ob die gehäuften Infektionen auf die Erkrankung selbst oder auf die verabreichten Medikamente zurückzuführen sind. Vor allem im ersten Erkrankungsjahr entwickeln sich besonders bei schwer erkrankten RA Patientinnen und Patienten vermehrt Infektionen. (25) Regelmäßig werden bakterielle, opportunistische sowie Herpes Zoster Infektionen beobachtet. Zusätzlich treten auch Infektionen wie Kryptokokkose, Cytomegalievirus-Pneumonie, Herpes-simplex-Hepatitis, Nocardia-Asteroiden, Nocardia brasiliensis und Pneumocystis carinii Pneumonie auf. (25,36,37) Eine gleichzeitige Anwendung von MTX mit anderen Immunsuppressiva, wie z.B. traditionellen DMARDs, sollte sorgfältig abgewogen werden, da das Infektionsrisiko signifikant erhöht wird. Es wird Patientinnen und Patienten empfohlen, auf Impfstoffe, außer gegen Influenza und Pneumokokken, zu verzichten. Eine strenge Beobachtung hinsichtlich des Infektionsrisikos ist jedoch nicht notwendig. (25) Durch die durch SARS-CoV-2 herbeigeführte weltweite Pandemie standen besonders jene Menschen im Mittelpunkt, welche eine immunmodulierende Therapie erhalten haben. Bei Methotrexat, das besonders häufig bei chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird, war die Befürchtung groß, einem erhöhten Infektionsrisiko bezüglich SARS-CoV-2 ausgesetzt zu sein. Es wurden jedoch weder ein erhöhtes Infektionsrisiko noch ein vermehrtes Auftreten von schweren Verläufen mit SARS-CoV-2 beobachtet. Inwiefern die Wirksamkeit der Impfung gegen SARS-CoV-2 durch MTX beeinträchtigt wird, ist weiterhin Gegenstand von Studien. (38,39)

Als Kontraindikationen von MTX sind vor allem Leberfunktionsstörungen und Nierenfunktionsstörungen anzusehen, genauso wie eine Immundefizienz, schwere Infektionen, hämatologische Erkrankungen, gemischte Einnahme von Cotrimoxazol und Schwangerschaft bzw. Stillzeit. (2,14)

### **2.3.3.6 Einsatz in der Therapie der chronischen Polyarthritis**

Eine sorgsame Untersuchung der Patientinnen und Patienten vor Therapiebeginn ist obligat. Ziel ist es, hierbei eine passende Dosierung von MTX zu bestimmen, Wirksamkeit und Optimierung zu steigern, sowie ein rechtzeitiges Erkennen von Nebenwirkungen zu gewährleisten. Eine Remission mit oralen MTX Therapie kann jedoch nur bei rund 30% der Patientinnen und Patienten erreicht werden, daher werden immer öfters bDMARDs wie Abatacept, Rituximab oder Tumornekrosefaktor-alpha Inhibitoren (TNFi) zusätzlich zur MTX Therapie verordnet. Insbesondere TNFi sind hierbei das Mittel der Wahl, wobei eine alleinige Gabe von TNFi weniger effektiv ist, als wenn sie in Kombination mit MTX verabreicht werden. Zusätzlich erhöhen sich die Kosten bei den teureren bDMARDs enorm, daher wird weiterhin empfohlen mit einer oralen MTX zu beginnen und erst in weiterer Folge bei Bedarf auf besser wirksames subkutan verabreichtes MTX umzusteigen und erst am Ende bDMARDs hinzuzuziehen. Besonders bei einer gering dosierten Langzeit - MTX Therapie sollte eine Prophylaxe mit Folsäure erfolgen, um hepatische und gastrointestinale Symptome zu verringern. Bei weiterhin unzureichender Folsäuresättigung kann auf die reduzierte Form Folinsäure umgestiegen werden. Jedoch ist eine zu intensive Folinsäuresubstitution ebenfalls nicht zielführend, da es unter Umständen zu einer verringerten Wirksamkeit von MTX kommen kann. Daher wird empfohlen die Folsäuresubstitution zwischen 12 und 48 Stunden nach der MTX - Einnahme durchzuführen. (25) Eine italienische Studie beschrieb den idealen Zeitpunkt mit 24 Stunden nach der wöchentlichen MTX - Einnahme. (40) Bezüglich der Substitution mit Folsäure liegt die empfohlene Dosis bei 5-27,5mg pro Woche und bei Folinsäure zwischen 1 und 5 mg pro Woche. Die zu erwartenden Nebenwirkungen variieren bei unterschiedlichen Applikationsmethoden deutlich, daher ist die subkutane Injektion zu bevorzugen, da nicht nur die Wirksamkeit signifikant steigt, sondern auch deutlich weniger hepatische und gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet werden. Weitere Empfehlungen sind

beispielsweise eine bei niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten angewandte Therapie mit Cholestyramin oder Aktivkohle, um bei einer MTX Vergiftung den enterohepatischen Kreislauf zu durchbrechen. RA Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum sollten ihre Trinkmenge auf 14 Einheiten (140 Milliliter reiner Alkohol) pro Woche beschränken. Bei einer auftretenden Lungentoxizität wird empfohlen Glucocorticoide allein oder mit Zugabe von Azathioprin oder Cyclophosphamid einzunehmen. (25) Bei MTX induzierter interstitieller Pneumonie wird eine Gabe von Ulinastatin, einem Protease Inhibitor, empfohlen. (41,42) Eine auftretende Thrombozytopenie kann mit Hilfe von antioxidativen Supplementen, wie z.B. Vitamin E und C, behandelt werden. Die niedrig dosierte MTX-induzierte Nephrotoxizität kann, um die Gewebsverletzungen an der Niere abzuschwächen, durch Pentoxifyllin (PTX), Curcumin und Garlic Aqueous Extract behandelt werden. Andere Behandlungsmöglichkeiten bei MTX-induzierter Nephrotoxizität sind Peroxisomenproliferator Aktivatorrezeptor, Silymarin, Quercetin, Propolis, Carboxypeptidase G2 (CPDG2) und die Hochfluss-Hämodialyse. Die Wirksamkeit wurde nur bei hoch dosiertem MTX beobachtet und konnte nicht auf gering dosiertes MTX übertragen werden. Bei besonders schweren und langanhaltenden Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion oder sogar das Pausieren der Therapie notwendig sein. Begonnen wird eine RA Therapie üblicherweise mit einer therapeutischen Dosis von 15mg MTX per oral pro Woche. Bei unzureichenden Ergebnissen kann die Dosierung auf 25-30mg / Woche, mit einer Steigerung von 5mg pro Monat, erhöht werden. Bei einem Wiederaufflammen der Erkrankung nach Pausierung kann die Therapie einschleichend wieder aufgenommen werden, jedoch sollten eine Dosis- und Frequenzanpassung erfolgen. (25)

#### **2.3.4 Biologicals / biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs**

Die Biologicals oder auch bDMARDs genannte Medikamentengruppe fasst rekombinierte Antikörper, Antikörper-Fragmente und Fusionsproteine in einer Gruppe zusammen. Das Prinzip all dieser Medikamente ist die Blockade entzündlicher immunologischer Vorgänge. Die Nebenwirkungen beim Eingreifen in komplexe immunologische Vorgänge können erwartungsgemäß vielfältig sein, jedoch überwiegt der Nutzen definitiv die möglichen Risiken. Zum Einsatz kommen sie eigentlich nur bei überaus schweren Verlaufsformen bzw. nach einer unzureichenden vorherigen Therapie mit konventionellen DMARDs. Dennoch

sollten diese Medikamente, bis auf Tocilizumab, immer als Ergänzung zur vorherigen DMARDs Therapie dienen. Tocilizumab gilt als Ausnahmemedikament dieser Gruppe, da es hervorragende Ergebnisse auch als Monotherapeutikum erzielt, ein sicheres Nebenwirkungsprofil besitzt und zusätzlich sogar bei schwererkrankten RA Patientinnen und Patienten erstaunlich Ergebnisse hinsichtlich der verlangsamten Progression und verbesserten Lebensqualität liefert. (2,43)

#### **2.3.4.1 Tumor Nekrose Faktor alpha - Hemmer**

Das aus 157 Aminosäuren bestehende Zytokin TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor alpha) ist einer der zentralen Mediatoren in verschiedenen Immun- und Entzündungsprozessen. Kennzeichnend für diesen Signalstoff ist, dass er einerseits die Produktion von Zytokinen und Prostaglandinen fördert und andererseits die Aktivierung von B- und T- Zellen induziert sowie die Endothelzellproliferation hemmt. (19)

TNF-alpha Hemmer gehören zur Gruppe der gentechnisch hergestellten Proteine, die in der Lage sind, den Signalstoff Tumornekrosefaktor - alpha zu antagonisieren. Die wichtigsten Vertreter dieser Medikamentengruppe sind Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-Pegol und Etanercept. (14) Infliximab ist ein monoklonaler Immunglobulin G (IgG) Antikörper gegen TNF-alpha. Durch die gentechnische Herstellung entfallen ca. 70% des Proteins auf die FC-Region vom Menschen und 30%, überwiegend lokalisiert auf die Fab-Fragmente von Mäusen. Infliximab dockt durch seine sehr hohe Affinität an freies und membrangebundenes TNF-alpha an und neutralisiert es dadurch. TNF-alpha findet man überwiegend membrangebunden an Entzündungszellen wie beispielsweise Makrophagen, T-Lymphozyten, Granulozyten oder Mastzellen. Gleichermaßen wirken auch Adalimumab und Golimumab. (14) Auf der anderen Seite gilt dies für Certolizumab-Pegol nicht, denn bei diesem Wirkstoff fehlt das FC-Fragment. Daher enthält dieser Antikörper nur das antigenbindende F-Fragment und anders als sonst werden keine TNF-alpha Moleküle lysiert, mit dem Ergebnis, dass eine T-Zell vermittelte Zytotoxizität ausbleibt. (44) Etanercept hingegen bindet vor allem an freies TNF-alpha und lässt gar nicht erst zu, dass membrangebundene TNF-alpha Rezeptoren ihre Wirkung entfalten. (14)

Infliximab wird i.v. (intravenös) über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht, dabei werden Dosierungen von 3-5mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Der Zeitraum umfasst die Wochen 0,2 und 6 und danach alle 8 Wochen. Die anderen Vertreter werden subkutan injiziert und die Dosierungen variieren von 40mg alle zwei Wochen bei Adalimumab, 50mg pro Monat bei Golimumab bis hin zu 200mg alle zwei Wochen bei Certolizumab-Pegol. (14) Diese Medikamente bzw. aus pharmakologischer Sicht Proteine fluten relativ schleppend an und breiten sich nur in kleinen Verteilungsräumen aus. Die Elimination erfolgt, unabhängig von der Leber und Nierenfunktion, relativ langsam, nur Certolizumab-Pegol wird renal ausgeschieden und bei Einsatz dieses Proteins sollte der Plasmaspiegel regelmäßig überwacht werden. Ein weiterer Vorteil dieser Medikamentengruppe ist das nur seltene (0,01-0,1%) bis gelegentliche (0,1-1%) Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Einzig infusionsbedingte Reaktionen wie beispielsweise Fieber, Schüttelfrost, Cephalaea, Nausea oder Hautausschläge werden bei ca. 1/5 der Patientinnen und Patienten beobachtet. Zu den seltenen bis gelegentlichen Nebenwirkungen zählen die Reaktivierung latenter Infektionen wie z.B. Tuberkulose und die allgemein erhöhte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten durch die herabgesetzte Immunantwort. Eine latente Tuberkulose muss mit Hilfe des Interferon Gamma Release Assay und einer zusätzlichen Checkliste, die Thorax Röntgen und eine ausführliche Anamnese beinhaltet, unbedingt ausgeschlossen werden. Zusätzlich konnten eine myelosuppressive Wirkung, eine Steigerung der Leberenzymwerte und die Ausbildung von Autoantikörpern beobachtet werden. Das Lymphom-Risiko ist geringgradig erhöht und bei regelmäßiger Gabe kann es zur Ausbildung von Antikörpern gegen oben genannte Wirkstoffe kommen. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Infusionsreaktionen deutlich erhöht, genauso wie die verringerte Wirksamkeit der Medikamente. Jedoch wird bei gleichzeitiger Einnahme von Methotrexat in therapeutischer Dosis von 7,5mg-25mg-einmal wöchentlich p.o., das Risiko der Ausbildung von Antikörpern deutlich reduziert und die Wirksamkeit der Medikamentenkombination deutlich gesteigert. Zu den wichtigsten Kontraindikationen zählen schwere Infektionen, Tuberkulose, Herzinsuffizienz der Klasse NYHA III/IV und Multiple Sklerose. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen, z.B. gegen Mumps, Masern und Röteln, kann unter der Therapie mit TNF-alpha Blockern erfolglos bleiben. (14,24) Es besteht die Möglichkeit TNF-alpha Hemmer bei MTX Unverträglichkeit auch als Monotherapie einzusetzen. (24)

Die Entwicklung und Einführung dieser Medikamentengruppe war ein Meilenstein in der Therapie chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen. Der Ansatz, den

verantwortlichen Entzündungsmediator zu hemmen, führte zu hervorragenden Ergebnissen und sehr guten Remissionsraten. Es wurde möglich, bei unzureichendem Ansprechen auf eine MTX Therapie die Progression der zerstörerischen Aktivität der Erkrankung schnell und effektiv zu stoppen. Das Erreichen einer Remission stellt mithilfe dieser Substanzen ein durchaus realistisches Therapieziel dar. Das Absetzen jener Medikamente bei vorheriger Einnahme und nach Eintreten einer Remission ist weiterhin problematisch und Gegenstand aktueller klinischer Forschungen. (19,24,45)

### **2.3.4.2 Andere Biologicals**

Zur Gruppe der Antagonisten von Mediatoren oder Rezeptoren des Immunsystems in der Behandlung der chronischen Polyarthritiden gehören Anakinra und Tocilizumab. (2)

Anakinra ist ein humaner Interleukin 1 (IL-1) Rezeptor Antagonist. Die Aktivität von Interleukin 1, das neben TNF-alpha das potenteste proinflammatorische Zytokin ist, wird durch Anakinra neutralisiert und dadurch wird eine entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung erzielt. Die Verabreichung erfolgt in Kombination mit Methotrexat subkutan, die Halbwertszeit ist vergleichsweise kurz und die Niereninsuffizienz gilt als absolute Kontraindikation, da es aufgrund der verminderten renalen Elimination zu gefährlich hohen Plasmaspiegeln kommen kann. Eine Kombination von Anakinra und TNF-alpha Blockern ist unbedingt zu vermeiden, da das Risiko, schwere Infektion zu erleiden, massiv erhöht ist. (14) Des Weiteren zählt Anakinra nicht zu den Medikamenten der ersten Wahl, da die Wirkung oft nicht zufriedenstellend ist. Als Kombinationspräparat mit MTX bietet es dennoch eine solide Möglichkeit die chronische Polyarthritiden zu behandeln. (46)

Tocilizumab ist im Gegensatz zu Anakinra ein monoklonaler Antikörper, der gegen Interleukin 6 wirkt. Interleukin 6 ist maßgeblich an der Aktivierung von Entzündungszellen wie T- und B- Zell Lymphozyten, Makrophagen und CRP, genauso wie an der Prostaglandinsynthese beteiligt. Die Wirkung von Tocilizumab beruht auf der Verhinderung des Andockens von Interleukin 6 (IL-6) an seinen Rezeptor. Eine Kombination mit MTX wurde in klinischen Studien als positiv gewertet und verbessert das Outcome bei der Behandlung der frühen und auch bereits etablierten chronischen Polyarthritiden. (14) Tocilizumab zeigte sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit anderen

Präparaten nicht nur sehr gute Ergebnisse hinsichtlich klinischer Symptome, radiologischer Manifestationen und einer deutlichen Verbesserung bezüglich der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten, sondern auch ein hervorragendes Sicherheitsprofil. Der größte Vorteil besteht darin, dass das Medikament selbständig subkutan einmal wöchentlich injiziert werden kann. Tocilizumab bietet eine hervorragende medikamentöse Behandlungsalternative für Patientinnen und Patienten, die an einem schweren Verlauf leiden und unzureichend auf eine konventionelle DMARDs Therapie reagiert haben. (43) Unbedingt zu beachten ist, dass durch die Hemmung des IL-6 bei Laboruntersuchungen Infektionen aufgrund eines ausbleibenden Anstiegs der CRP – Werte verschleiert werden können. (2)

Ebenfalls zur Gruppe der Biologicals gehört das rekombinierte Fusionsprotein Abatacept (CTLA4-Ig-Fusionsprotein), das in der Lage ist, selektiv eine Hemmung der T-Zell Kostimulation herbeizuführen. Patientinnen und Patienten, die an einem schweren Verlauf leiden, profitieren von einer subkutanen oder auch intravenösen Gabe enorm, zusätzlich ist es in Kombination mit Methotrexat sehr wirksam und kann die klinische Aktivität der Erkrankung deutlich verringern. Die Remissionsraten und langandauernden beschwerdefreien Intervalle waren ebenfalls deutlich länger als mit einer alleinigen Methotrexattherapie. Die Nebenwirkungen hielten sich in Grenzen, daher stellt Abatacept eine durchaus gute Behandlungsalternative dar. (2,47)

Im Falle des Scheiterns einer Anti-TNF-alpha Therapie stellt der monoklonale Antikörper gegen das Transmembranprotein CD20 auf B-Lymphozyten (anti CD20-Ak) Rituximab eine hervorragende Behandlungsalternative dar. Zum Einsatz kommt Rituximab vor allem dann, wenn eine vorhergehende Anti-TNF-alpha Therapie nicht die gewünschten Ergebnisse erzielt hat. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Depletion von B-Zellen. Dabei werden alle B-Zellen vorübergehend eliminiert und eine Verringerung autoreaktiver Antikörper induziert. Der Mechanismus beruht auf drei Prinzipien. Durch die Bindung des Antikörpers an CD-20 kommt es zur Aktivierung der Komplementkaskade und einer komplementabhängigen Zytotoxizität. Zweitens wird über FC-gamma Rezeptoren eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität induziert. Drittens wird eine direkte Apoptose der B-Zellen eingeleitet. Rituximab wird in Dosen von 2x 1.000 mg intravenös im Abstand von 2 Wochen infundiert und die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 20 Tage. Abseits von klassischen Infusionsreaktionen wie Urtikaria, Fieber und Schüttelfrost sind

schwerwiegende Komplikationen wie eine massive Freisetzung von Zytokinen, die lebensbedrohlich sein kann, möglich. Diese Zytokinfreisetzungsreaktion manifestiert sich durch einen niedrigen Blutdruck, Verkrampfung der Atemwege und ein Quincke Ödem. Ein Tumorlyse Syndrom genauso wie hämatologische Veränderungen im Rahmen einer Neutropenie und Lymphopenie werden ebenfalls beschrieben. Relativ häufig treten aufgrund der herabgesetzten Immunantwort virale und bakterielle Infektionen auf; ganz selten kann es auch zu einer multifokalen Leukenzephalopathie kommen. Vor Therapiebeginn muss der Impfstatus aktualisiert werden und ein Screening auf Hepatitis B erfolgen. (2,19) Die Erfahrung hat gezeigt, dass Rituximab bei der Mehrzahl der RA Patientinnen und Patienten eine wirksame Behandlung mit langanhaltender Wirkung darstellt. Ob eine grundlegende Überlegenheit gegenüber TNF-alpha Blockern herrscht, ist statistisch noch nicht abschließend geklärt. Jedoch profitieren vor allem jene Patientinnen und Patienten, welche nicht auf eine Anti-TNF-alpha Therapie ansprechen, enorm. Obwohl Rituximab nicht als teratogen gilt, sollte 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft die Therapie abgesetzt werden. Erfahrungen und Studien sind sehr vielversprechend, jedoch werden erst zukünftige Studien zeigen, inwiefern eine Rituximab Therapie auf eine große Bandbreite von Rheumapatientinnen und -patienten angewendet werden kann. (48)

### **2.3.4.3 Biosimilars**

Da zurzeit viele Biologika ihren Patentschutz verlieren, kommen immer mehr Biosimilars auf den Markt, was jedoch öfters zu einer Verwirrung hinsichtlich Effektivität und Sicherheit führt. (2) Die Abneigung gegenüber Biosimilars war in Expertenkreisen groß, doch seit der Einführung dieser im Jahre 2004 wurde intensiv an ihnen geforscht und bis zum Jahr 2019 wurden 91 Zulassungen erteilt. (49) Biologika sind nicht nur ein Meilenstein in der Therapie immunvermittelter Krankheiten, sondern stellen auch eine enorme finanzielle Belastung für Gesundheitssysteme dar. Durch die Produktion von Biosimilars konnten die Kosten um nahezu 50% gesenkt werden. (50) Vor allem im Gebrauch bei Rheumatoider Arthritis sind Biosimilars von Infliximab, Etanercept, Rituximab und Adalimumab im Einsatz. Sie unterscheiden sich von ihrem Original nicht durch die Aminosäuresequenz sondern durch die Proteinkonformation und das Glykolisierungsmuster. Daher dürfen Biosimilars keinesfalls mit Generika, welche den exakt gleichen Wirkstoff aufweisen, verwechselt werden. (2,50) Um eine Zulassung für Biosimilars zu erhalten, muss es dem Originalprodukt

in puncto klinischer Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität ident sein. Die hergestellten Biosimilars, welche nun intensive Überprüfungen durchmacht haben, erhalten sogar denselben Wirkstoffnamen wie das Original. Es wurden in klinischen Studien keine Biosimilar-spezifischen Nebenwirkungen nachgewiesen, jedoch wurde schon öfters ein Noceboeffekt beobachtet. (50) Der Placeboeffekt beschreibt das Phänomen, wenn eine Substanz, ohne nachgewiesene medizinische Wirkung eine positive Wirkung auslöst, während der Noceboeffekt gleichermaßen eine negative Wirkung beschreibt. (51) In Bezug auf Biosimilars kann dies so erklärt werden, dass durch eine nicht ausreichende Aufklärung bzw. durch die Unsicherheit der Patientinnen und Patienten ein solcher Noceboeffekt induziert wird. Arzneimittelwechsel und Deeskalationstherapien befeuern dieses Phänomen und verursachen dadurch genau das Problem, welches man vermeiden wollte, nämlich enorm erhöhte Kosten. Es ist auch nicht gesichert, dass Patientinnen und Patienten ohne weiteres das Biosimilar vertragen, daher muss die Option, auf das Originalprodukt zurückzuwechseln, möglich sein. (50)

#### **2.3.4.4 Letztlinientherapie**

Bei massiven Verläufen mit lebensbedrohlichem Organbefall können Azathioprin, Ciclosporin A oder Cyclophosphamid zum Einsatz kommen. Hierbei handelt es sich um den letztmöglichen Therapieversuch nach einem Scheitern und der Ausschöpfung aller anderen Therapiemöglichkeiten. Bei Azathioprin handelt es sich um ein Purin Analogon, dass durch den Einbau eines falschen Nukleosids in die DNA, einen immunsuppressiven und zytostatischen Effekt auslöst. Die Nebenwirkungen sind an die Dosis gekoppelt, wobei die Hepatitis, Pankreatitis und die Myelosuppression zu den Bedenklichsten zählen. Cyclophosphamid stört durch eine Alkylierung der DNA und RNA die Transkription, was in einem immunsuppressiven Effekt resultiert und ebenfalls zu einer Myelosuppression führen kann. Eine Hemmung der Interleukin-2 Produktion und in Folge dessen verminderter Aktivierung von zytotoxischer T-Zellen wird durch Ciclosporin A erreicht. Die Nebenwirkungen reichen von Neurotoxizität und Nephrotoxizität bis hin zu einem erhöhten Risiko maligne Neoplasien und nicht kontrollierbare Infektionskrankheiten zu entwickeln. Kumulative Dosen von über 30g sollten vermieden werden, da die Nebenwirkungen, wie ein erhöhtes Risiko für Urothel Karzinome und therapieinduziertes Myelodysplastisches Syndrom, verheerend sein können. (2,19)

### **2.3.5 Janus – Kinase – Inhibitoren (JAKi)**

Die unter den Namen targeted synthetic DMARDS (tsDMARDS) bekannten Janus-Kinase-Inhibitoren, auch umgangssprachlich als „Therapie der Zukunft“ bezeichnet, spielen aufgrund ihrer Funktion in der Blockierung der Janus-Kinase-Signalwege eine immer wichtigere Rolle bei der Behandlung chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen. Der wichtigste Vertreter in der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist das Tofacitinib. Die Ansprechrates und das Nebenwirkungsprofil ähnelt jenen der Biologika, ist aber noch spezifischer hinsichtlich der Hemmung von Zytokinen über intrazelluläre Signalwege. (2,52)

#### **2.3.5.1 Basiswissen**

Die Janus Kinase Gruppe besteht aus vier Isoenzymen. Dazu gehören Januskinase 1,2 und 3 (JAK1 / JAK2 /JAK3) sowie Tyrosinkinase 2 (TYK2). Januskinasen (Proteine) setzen sich aus sieben homologen Teilen, JH1 bis JH7, zusammen. Januskinasen, die der Gruppe der Tyrosin Protein Kinasen angehören, stehen in Verbindung mit den intrazellulären Bereichen von Typ-I und Typ-II Zytokinrezeptoren und sind somit Teil der „nicht Rezeptor Tyrosin Kinasen“ (nRTKs). Der erste Teil, JH1, dient als Kinaseabschnitt, weist eine katalytische Aktivität auf und dient auch als jene Stelle, wo Janus-Kinase-Inhibitoren andocken. Dort befindet sich auch die Pseudokinase JH2. Die JH2 hat zwar keine katalytische Funktion, jedoch fungiert sie als regulierende Einheit. Bestätigt wurde diese Annahme, da Punktmutationen in diesem Bereich gehäuft bei Patientinnen und Patienten mit Polycythaemia vera, essenzieller Thrombozytämie oder idiopathischer Myelofibrose aufgetreten sind. JH5, JH6 und JH7 vermitteln die Interaktion mit den Zytokinrezeptoruntereinheiten, die auch als FERM – Abschnitt bezeichnet werden. Inmitten zwischen FERM und Pseudokinaseabschnitt liegt der Src-Homologie-2-Abschnitt, der die Interaktion mit den verschiedenen Zytokinrezeptoren ermöglicht. (53,54)

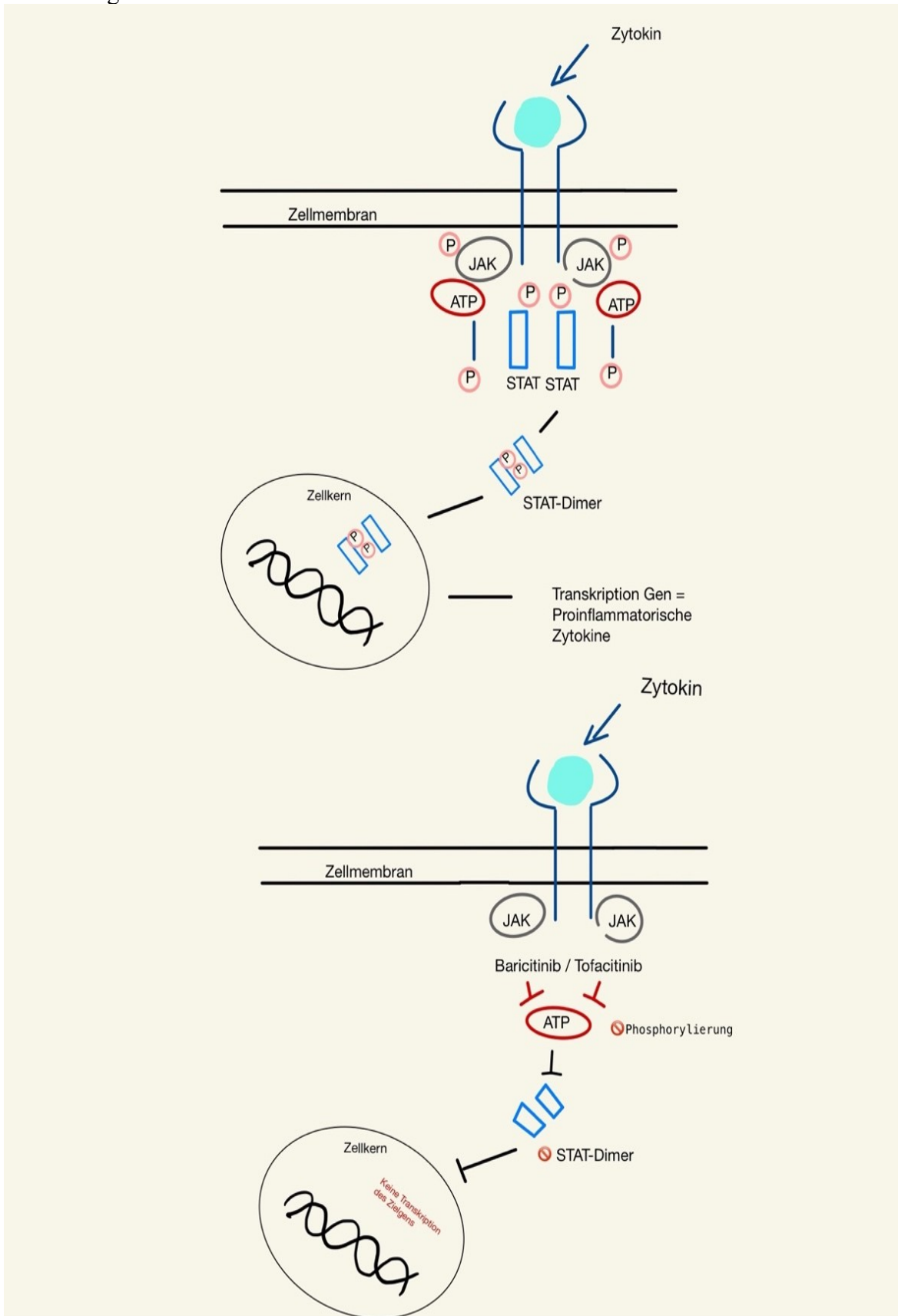
Die Januskinasen befinden sich im Zytosol in unmittelbarer Umgebung zur Zellmembran. Dort sind sie in Typ I und II Zytokinrezeptoren eingebettet. (53) Ausgelöst wird die Signalkaskade durch die Bindung eines Zytokins an einen der oben genannten Rezeptoren. Daraufhin dimerisiert der Rezeptor und die Januskinasen verbinden sich. Es kommt zu einer

gegenseitigen Trans- und Autophosphorylierung der Januskinasen und dann zu einer Trans- und Autophosphorylierung der in der Zelle befindlichen Tyrosinreste. An jenen Stellen kommt es zu einem Andocken vom SH2 Abschnitt von Mitgliedern der Gruppe von „Signaltransduktion und Aktivatoren der Transkription“ (STATs). Zu dieser Gruppe gehören sieben Mitglieder, die sogenannten STAT Proteine, nämlich STAT1-4, STAT5A, STAT5B und STAT6. Im Zuge der Phosphorylierung werden diese aktiviert und bilden nach Ablösung vom Rezeptor entweder Homodimere oder Heterodimere. Abschließend bewegen sich die STAT-Dimere in den Zellkern und inhibieren die Transkription von Genen. (53,54) Die schematische Darstellung des physiologischen JAK/STAT Signalweges und dessen Inhibierung durch Tofacitinib / Baricitinib ist bei Abbildung 1 ersichtlich.

Zytokine sind Proteine, die als Botenstoffe fungieren, und benötigen, um ihre Wirkung zu entfalten, entsprechende Zytokinrezeptoren. Zur Gruppe der Zytokine gehören Interleukine, Chemokine, Interferone, Tumornekrosefaktoren usw. Um sie als diese Botenstoffe zu kategorisieren, orientiert man sich am ehesten an den Rezeptoren, an die sie binden. Die Typ I und Typ II Rezeptorfamilien weisen eine Affiliation mit Januskinasen auf. (53) Jene Zytokine, die an diese Rezeptoren binden, lösen einen JAK/STAT Signalweg aus. Bis dato sind 29 Faktoren bekannt, die Typ-I Zytokinrezeptoren und 28 Faktoren die Typ-II Zytokinrezeptoren, aktivieren. (53,55) Um nun eine Signalübermittlung zu gewährleisten, werden entweder ein einzelnes oder mehrere Isoenzyme der JAK-Familie benötigt. Alle Typ I und Typ II Rezeptoren sind abhängig von JAK 1 oder JAK2. TYK2 tritt dagegen nur in Kombination mit JAK1 oder JAK2 auf und JAK3 ist vergleichsweise sehr selten. (53)

Das Konzept der Hemmung der Signalwege über JAK bzw. STAT bietet ganz neue Möglichkeiten, Autoimmunerkrankungen zu behandeln. (55) Tofacitinib, der wichtigste Janus-Kinase-Inhibitor in der Therapie der chronischen Polyarthritits, erhielt 2017 die EU-Zulassung. Weitere Janus-Kinase-Inhibitoren befinden sich derzeit in klinischen Studien. Bis dato sind 5 Medikamente zugelassen worden, nämlich Tofacitinib, Baricitinib, Ruxolitinib, Upadacitinib und Filgotinib. Der größte Unterschied zu Biologika ist, dass die JAK-Inhibitoren die Aktivität einzelner oder mehrerer JAK-Isoformen reversibel hemmen. Biologika inhibieren hingegen den JAK-Signalweg komplett. Die Produktion erfolgt chemisch und eine orale Verabreichung ist obligat, wohingegen Biologika im Normalfall intravenös oder subkutan verabreicht werden müssen. (56)

Abbildung 1 Darstellung des physiologischen JAK/STAT Signalweges plus deren Inhibierung durch JAK-Inhibitoren



Quelle: Eigene Darstellung

### 2.3.5.2 Nebenwirkungen

JH1 stellt den Hauptansatzpunkt von JAK-Inhibitoren dar, durch die eine kompetitive Hemmung der Adenosintriphosphatase induziert wird. Durch die große Varianz der JAK-Isoformen wirken JAK-Inhibitoren zwar selektiv, aber nicht spezifisch. Die Hemmung erfolgt je nach Dosierung, Zelltyp, Gewebsdurchgängigkeit und Genetik unterschiedlich stark. (56) Durch dieses Phänomen kommt es zu einer großen Bandbreite an unterschiedlichen unerwünschten Wirkungen, die sich anhand der Hemmung der bekannten Zytokine erklären lassen. Die früheren JAK-Inhibitoren haben noch deutlich unselektiver gewirkt und wurden deshalb auch pan-JAK-Inhibitoren genannt. Mittlerweile versucht man durch eine isoformselektivere Hemmung die unerwünschten Wirkungen zu reduzieren und dabei auch gleichzeitig das Therapieergebnis zu verbessern. Grundsätzlich muss man wie bei allen Disease modifying antirheumatic drugs Vorkehrungen treffen, bevor man mit der Therapie startet. Darunter zählen selbstverständlich der Ausschluss von latenten Infektionen wie Tuberkulose, Lokalinfektionen, viraler Hepatitis bzw. allen Formen einer aktiven Infektion. Blutbildkontrollen von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten vor Therapiebeginn sind obligat und zusätzlich sollten Hämoglobin und Leberenzyme (Transaminasen) kontrolliert werden. Durch die Therapie mit JAK-Inhibitoren sind massive hämatologische Veränderungen wie Lymphopenien Grad 4, Neutropenien Grad 3 bis hin zu Anämien möglich. Weiteres sollte der Impfstatus überprüft und gegebenenfalls Impfungen nachgeholt, genauso wie eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Besonders zu beachten sind also Infektionen, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Blutfettveränderungen und bösartige Tumorerkrankungen. Ein erhöhtes Infektionsrisiko ist aufgrund des Wirkmechanismus von Janus-Kinase-Inhibitoren nicht verwunderlich. Besonders häufig lassen sich Infektionen der oberen Atemwege beobachten. (57–59) Bei Filgotinib wurde bei Tierstudien beobachtet, dass die Fertilität verringert wurde. Inwiefern dies beim Menschen zum Tragen kommt, ist noch Teil laufender Studien. Eine Aufklärung muss daher vor Verabreichung bzw. Verschreibung unbedingt erfolgen. (57) Das Wiederaufflammen eines Varicella – Zoster – Virus Infekts in Form eines Herpes Zoster ist laut Beobachtungen deutlich wahrscheinlicher als bei Biologika und herkömmlichen konventionellen DMARDs. (60) Länger war es unklar, inwiefern sich eine Einnahme von JAK-Inhibitoren auf die Lipidwerte auswirkt. Es wurde beobachtet, dass das Atheroskleroserisiko unter Einnahme von JAK-Inhibitoren gesunken ist und das trotz der Steigerung der allgemeinen Lipidwerte wie Cholesterin, LDL und HDL. Diese erhöhten

Werte pendeln sich normalerweise innerhalb der ersten 12 Wochen ein und stellen rein auf die Lipidwerte bezogen kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar. (61) Weiter sind thrombembolische Ereignisse in Zusammenhang mit JAK-Inhibitoren Einnahme relativ häufig aufgetreten, wobei besonders Lungenembolien eine Gefahr für Patientinnen und Patienten darstellen. (61) Es ist bereits bekannt, dass eine Rheumatoide Arthritis bösartige Tumorerkrankungen begünstigt, insbesondere sind hierbei die Lunge und das Lymphatische System betroffen. Eine konkrete Empfehlung oder abschließende Meinung zur Malignomentstehung bei Rheumapatientinnen und -patienten ist aber weiterhin Gegenstand aktueller Forschungen. (62) Die Ende Jänner 2021 veröffentlichte ORAL-Surveillance Studie hat gezeigt, dass das Krebsrisiko unter Tofacitinib Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis im Vergleich zu jenen, die mit einem Tumornekrosefaktor Alpha Präparat behandelt wurden, signifikant erhöht war. (63) Generell kann man sagen, dass das Sicherheitsprofil der Janus-Kinase-Inhibitoren zufriedenstellend ist. Dennoch muss bedacht werden, dass die Blockade von Zytokinen zu einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen führen kann. Der JAK/STAT-Signalweg ist weiterhin nicht vollkommen erklärbar, daher ist auch die Entstehung unerwünschter Wirkungen nicht abschließend beantwortbar. Ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und der Einnahme von JAK-Inhibitoren ist wahrscheinlich, jedoch nicht bestätigt. Es ist bereits bekannt, dass der JAK/STAT-Signalweg nicht nur das Immunsystem manipuliert, sondern auch andere bedeutende Systeme, wie das kardiovaskuläre System, beeinflussen kann. (61) Ein signifikanter negativer Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System wurde lange Zeit dementiert und es konnte kein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gefunden werden. (64) Ganz aktuell beschäftigt sich die PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) von der EMA (European Medicines Agency) intensiv mit dieser Frage, da beim Medikament Tofacitinib ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, Herzinfarkte und andere kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt wurde. Dies wurde nicht nur bei Tofacitinib beobachtet, sondern auch bei Baricitinib. Unter einer Baricitinib Therapie entwickelten Patientinnen und Patienten besonders häufig venöse Thromboembolien und tiefe Beinvenenthrombosen. Daher wird nun überprüft, ob es sich um ein Klassenphänomen oder um nicht signifikante Einzelfälle handelt. Trotz großer Zuversicht wurde von der Arzneimittelkommission der deutschen Apothekerinnen und Apotheker empfohlen, die empfohlene Tagesdosis bis zur Klärung dieses Problems nicht zu überschreiten. (65)

### **2.3.5.3 Spezifische Nebenwirkungsprofile der Janus Kinase Inhibitoren**

Alle JAK-Inhibitoren besitzen sowohl ein ähnlich Sicherheits- als auch Nebenwirkungsprofil. Großartige Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen sind bis dato nicht beschrieben, einzig die Häufigkeit des Auftretens variiert bei einzelnen Präparaten. Die folgende Auflistung soll einen Überblick zu den wichtigsten Pharmaka in der Therapie der RA liefern.

Der Wirkstoff Tofacitinib ist als 5mg oder 10mg Filmtablette für die Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis und Colitis Ulcerosa zugelassen. Da es sich beim Wirkstoff um ein Immunsuppressivum handelt, sind die relativ häufig auftretenden schweren Infektionen als problematischste Nebenwirkung anzusehen. Im Fokus stehen Lungenentzündungen, Gürtelrose, Harnwegsinfekte, Divertikulitis und Appendizitis. Opportunistische Infektionen sind ebenfalls nicht ungewöhnlich, wobei besonders die Tuberkulose, mykobakterielle Infektionen und die ösophageale Candidose als problematisch gelten. In den ersten 3 Behandlungsmonaten sind vor allem Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, Diarrhö, Emesis und Bluthochdruck zu erwarten. Die Abbruchrate liegt bei ungefähr 3,8% wobei Infektionen der Lunge und Herpes Zoster meist die ausschlaggebenden Gründe für einen Therapiewechsel sind. (59)

Upadacitinib wird in Form einer Retardtablette, bei einer Dosierung von 15mg oder 30mg, zur Behandlung der chronischen Polyarthritis, Psoriasis Arthritis, Ankylosierenden Spondylitis und Neurodermitis eingesetzt. Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Erhöhungen der Kreatinphosphokinase, erhöhte Alanintransaminase, Nausea, Husten und erhöhte Lipidwerte. Opportunistische Infektionen waren vergleichsweise selten, einzig die Gürtelrose wurde des Öfteren diagnostiziert, jedoch war diese auf einzelne Dermatome beschränkt und zeigte einen milden Verlauf. (58)

Filgotinib ist zu Dosen von je 100mg oder 200mg pro Filmtablette zugelassen. Ihr Einsatzgebiet beschränkt sich jedoch auf die chronische Polyarthritis und Colitis Ulcerosa. Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit diesem JAKi stehen, sind Übelkeit, Infektion der oberen Atemwege, Infektionen des harnableitenden Systems und eine immer wieder

auftretende Vertigo. Abseits dessen sind hämatologische Veränderungen und eine Erhöhung der Lipidwerte nicht unüblich. (57)

#### **2.3.5.4 Einsatz in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis**

Im Jahr 2020 wurde ein Update zu den EULAR Kriterien veröffentlicht. Hierbei wurden zwei interessante Änderungen vorgenommen. Diese Änderungen gelten vor allem für Patientinnen und Patienten mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf. Die erste Änderung bezieht sich auf die Empfehlung, welche der zur Verfügung stehenden DMARDs bevorzugt werden sollen. Mittlerweile wird allen DMARDs, also den konventionellen (Methotrexat), biologischen (Biologicals) und zielgerichteten (JAK-Inhibitoren) DMARDs der gleiche Stellenwert eingeräumt. Die zweite Änderung sieht eine zusätzliche Therapie mit Biologicals und JAK-Inhibitoren nicht mehr als weitere Therapieoption an, sondern ein Einsatz dieser wird definitiv empfohlen. (66) Weitere Studien folgen in Zukunft, aktuell sind aber besonders Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen JAK-Inhibitoren rar. Jene Studien, die im Zuge der Zulassung durchgeführt wurden, belegen aber eindeutig eine Wirksamkeit, die möglicherweise neue Wege in der Therapie der chronischen Polyarthritis liefert. (67)

Die hohe Effektivität von csDMARDs kombiniert mit Glucocorticoiden in der Therapie der RA genauso wie die von TNFi, IL-6 Rezeptor Inhibitoren, Abatacept, Rituximab, bDMARDs, csDMARDs (inklusive Methotrexat) wurde schon durch mehrere unabhängigen Studien bestätigt. (68–77) JAKi sind überaus erfolgreich in der Therapie der chronischen Polyarthritis und klinisch zeigt sich im Vergleich zwischen JAKi und TNFi oft kaum ein Unterschied bezüglich des Erfolgs. (68,78,79) Je nach Zielsetzung (klinische oder radiologische Besserung) kann es zu einer Übertherapie kommen. Das primäre Ziel sollte es aber sein, eine klinische Besserung zu erreichen und in weiterer Folge sollten die Veränderungen, welche in der radiologischen Bildgebung ersichtlich sind, evaluiert werden, da es ansonsten nicht nur zu einer Übertherapie kommen kann, sondern häufig auch kostspieligere Therapien, inklusive wiederkehrender Nebenwirkungen, auftreten können. Eine Dosisreduktion im Laufe der langfristigen Therapie von JAKi und bDMARDs ist möglich, liegt aber im Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes. (80)

JAK-Inhibitoren werden, dem bisherigen Stand nach zu urteilen, die Biologicals weitestgehend ersetzen können. Dies ist nicht nur ihrem breiteren Indikationsspektrum geschuldet, sondern auch der Tatsache, dass aufgrund der erleichterten Einnahme peroral und unkomplizierteren Lagerungsmöglichkeiten auf Raumtemperatur die Compliance der Patientinnen und Patienten deutlich steigt. Die Möglichkeit JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib bereits im Kindes- und Jugendalter anzuwenden, bedeutet einen Meilenstein in der Therapie chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen. Das Indikationsspektrum erweitert sich laufend und so werden Erkrankungen (z.B. Interferonopathien), welche bisher nicht mit Biologicals behandelt werden konnten, behandelbar. (81) Janus-Kinase-Inhibitoren werden in naher Zukunft in immer mehr Fachdisziplinen zum Einsatz kommen, jedoch werden die kommenden Jahre entscheidend sein, wohin sich ihr Weg in der Medizin genau entwickeln wird und welche Ergebnisse aktuell laufende und zukünftige Langzeitstudien hinsichtlich einer langfristigen Verträglichkeit liefern werden. (82)

## **3 Leitlinien**

### ***3.1 Leitlinie zur Behandlung der chronischen Polyarthrit im deutschsprachigen Raum***

Bei den folgenden Empfehlungen handelt es sich um ein Update aus der S2e-Leitlinie aus dem Jahr 2012. Dabei liegt der Fokus auf der medikamentösen Therapie, mit besonderem Augenmerk auf Therapiestrategien, mit den aktuellsten zur Verfügung stehenden Medikamenten. (83) Die unten angeführten Empfehlungen wurde in einem strukturierten Konsensprozess erarbeitet und eine Aktualisierung ist im April 2023 geplant. (84)

Ehestmöglich nach einer Diagnosestellung sollte eine Therapie mit DMARDs eingeleitet werden, wobei ein Zeitraum von 12 Wochen nach Symptombeginn empfohlen wird. Aktuelle Empfehlungen lehnen eine vorzeitige Behandlung mit Methotrexat bei noch nicht gesicherter Diagnose ab. Tatsache ist, dass sich eine schnelle Therapieeinleitung positiv auf die Remission, das therapeutische Ansprechen, den Funktionsstatus und die radiologische Progression auswirkt. (85)

Da es sich bei der chronischen Polyarthrititis um eine nicht heilbare Autoimmunerkrankung handelt, ist es das vorrangige Ziel eine Remission, die über einen langfristigen Zeitraum gehalten werden kann, zu erreichen. Der Weg und das Ziel zur Remission werden anhand von Composite Scores gemessen. Dazu zählen die bekannten Disease Activity Score 28 (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) und Simplified Disease Activity Index (SDAI) Kriterien. (85) Zu beachten ist, dass der DAS-28 Score die Krankheitsaktivität einschätzt und die SDAI und CDAI Scores die Remission beurteilen können. (86) Die Rheumatoide Arthritis wird mittels einer „Treat to Target“ Strategie behandelt. Der Erfolg dieser Strategie wird regelmäßig bewertet und es wird versucht, einen Krankheitsaktivitätsscore zu erreichen, der einer Remission entspricht. Die früher verwendeten EULAR-Response-Kriterien sind inzwischen nicht mehr in Verwendung, da sie eine zu hohe klinische Aktivität, gemessen anhand des DAS-28 Scores, zugelassen haben. Empfohlen werden nun die SDAI Kriterien. Hier wurde beobachtet, dass Patientinnen und Patienten, welche anhand der SDAI Kriterien eine Remission erreichten, signifikant bessere Outcomes und Langzeitergebnisse hatten. (85)

Die Empfehlung ist es, bei einer aktiven Erkrankung den aktuellen Zustand alle 1-3 Monate mit einem Composit Score (DAS28, CDAI oder SDAI) zu kontrollieren. Wenn nach entweder 3 Monaten keine Verbesserung oder nach 6 Monaten keine Remission erzielt wurde, sollte die Therapie geändert werden. Eine Verbesserung ist definiert als eine mindestens 50-prozentige Reduktion des jeweiligen Composit Scores; dieser Schwellenwert ist eine besondere Neuerung im Gegensatz zu den veralteten EULAR Kriterien. (85)

Methotrexat kann weiterhin als „First Line“ Medikament verwendet werden. Dies ist auf die bisher sehr guten und vor allem langjährigen Erfahrungswerte zurückzuführen. Außerdem ist es mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit das am besten erforschte Medikament für RA. (85)

Falls Methotrexat kontraindiziert ist, empfiehlt sich eine Therapieeinleitung mit Leflunomid oder Sulfasalazin. Diese Wirkstoffe befinden sich genauso wie Methotrexat in der csDMARD-Gruppe. Die Wirksamkeit ist laut Studien ähnlich. Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin sind aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit bei der radiologischen Progression obsolet. Früher verwendete Mittel wie parenterales Gold, Azathioprin und Ciclosporin A sind ebenfalls vernachlässigbar und werden nicht mehr empfohlen. (85)

Die Empfehlung, Glucocorticoide gemeinsam mit csDMARDs als Initialtherapie zu verschreiben, besteht weiterhin. Dabei beginnt man mit einer Startdosis von 30mg Prednisolonäquivalent/Tag mit einer Dosisreduktion innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen. Die Therapiedauer beträgt rund 3-6 Monate. Die intraartikuläre Injektion von Glucocorticoiden bei starken Gelenksbeschwerden wird weiterhin empfohlen. Höhere Dosen von 60mg pro Tag bieten laut Studien keinen nennenswerten Vorteil und Startdosen von unter 30mg wurden noch nicht ausreichend untersucht. Die Zieldosis sollte 5mg Prednisolon pro Tag sein. Die langfristige low-dose-Therapie mit Glucocorticoiden ist aktuell noch Gegenstand der Forschung. Eine offizielle Empfehlung wurde noch nicht ausgesprochen, aber es wurden schon hervorragende Langzeitergebnisse bei Studien erzielt. (85)

Wenn das Therapieziel verfehlt wurde, besteht die Möglichkeit die Therapie zu intensivieren. Dabei wird jenen Patientinnen und Patienten mit guten Prognosefaktoren und mildem Verlauf eine Kombination von mehreren csDMARDs angeraten und jenen Betroffenen, die eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen bzw. ungünstige Prognosefaktoren besitzen, eine Kombinationstherapie aus einem csDMARD (im Normalfall MTX) und einem bDMARD oder tsDMARD empfohlen. Der Zeitraum wird hierbei auf 24 Wochen festgelegt, wobei nach 12 Wochen eine deutliche Verbesserung und nach 24 Wochen eine Remission erreicht werden sollte. Eine MTX Therapie Intensivierung kann einerseits mit einer Dosissteigerung auf maximal 25mg / Woche erfolgen bzw. auch durch den Wechsel von der oralen zur subkutanen Verabreichung. Adhärenz und Verträglichkeit müssen in dieser Phase kritisch beurteilt werden. Ebenfalls möglich ist eine Dosissteigerung der oralen GCC, jedoch nicht über 30mg pro Tag, oder eine intraartikuläre Injektion von Steroiden. Bei guten Prognosefaktoren kann schon nach Woche 12 oder 24 eine csDMARD Umplanung stattfinden. Auch die Kombinationstherapie von verschiedenen csDMARDs, ohne die Verwendung von MTX, ist möglich. Deutlich empfehlenswerter ist aber eine Kombitherapie mit Methotrexat / Sulfasalazin / Hydroxychloroquin oder eine Kombination aus Methotrexat und Leflunomid. (85)

Bei ungünstigen Prognosefaktoren ist die Umstellung auf bDMARD oder tsDMARD in Woche 12 oder 24 zu bevorzugen. Eine direkte Empfehlung für die eine oder andere

Substanzgruppe wird nicht ausgesprochen, auf jeden Fall sollte die Therapie, sofern keine Intoleranz vorliegt, mit Methotrexat erfolgen. (85)

csDMARD Kombinationstherapien führen ab dem zweiten Wechsel zu kaum mehr messbaren Erfolgen. Ab diesem Zeitpunkt, bzw. spätestens 6 Monate nach Therapiestart, sollte definitiv eine Umstellung auf ein bDMARD oder tsDMARD erfolgen. Welche Substanzen verwendet werden, liegt im Ermessen der betreuenden Rheumatologin bzw. des Rheumatologen. Janus-Kinase-Inhibitoren stellen mittlerweile eine gleichwertige Alternative zu Biologicals dar, wobei die Frage nach einer generellen Überlegenheit noch immer unklar ist. (85)

Jedoch sollte auf alle Fälle jede bDMARD und tsDMARD Therapie in Kombination mit MTX erfolgen. Vielfach haben Studien diese Annahme bereits bestätigt, daher sollte bis zu einer anhaltenden Remission MTX nicht abgesetzt werden. Die MTX Dosis ist in Kombitherapien geringer als bei alleiniger Verwendung. Sollte eine Kombinationstherapie mit MTX aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich sein, sind Tocilizumab, Sarilumab und Baricitinib die besten Alternativen. JAKi sollten aufgrund der sehr guten Ergebnisse immer mit csDMARDs kombiniert werden. Eine alleinige Verabreichung ist unter besonderen Umständen ebenfalls vielversprechend und möglich. Die Datenlage zur Kombination anderer csDMARDs mit bDMARDs oder tsDMARDs ist widersprüchlich und die Kombinationen werden daher nicht empfohlen. (85)

Falls das zuerst verschriebene bDMARD nicht die gewünschten Ergebnisse liefert, kann entweder auf ein anderes bDMARD gewechselt oder ganz auf tsDMARDs umgestiegen werden. Die zugrundeliegenden Wirkprinzipien müssen jedoch unterschiedlich sein. Dieses Ergebnis wurde nur nach vorher fehlgeschlagener TNF-alpha Inhibitor Therapie bestätigt und bezieht sich nicht allgemein auf alle bDMARDs. Es besteht die Möglichkeit, direkt von csDMARDs auf tsDMARDs zu wechseln. Falls das tsDMARD nicht die gewünschten Erfolge bringt, kann wiederum auf ein bDMARD gewechselt werden. Bei dieser Möglichkeit handelt es sich jedoch nicht um eine allgemein gültige Aussage, sondern eher um einen Erfahrungswert aus Expertenkreisen. Alle möglichen Kombinationen sind keineswegs ausreichend erforscht, daher ist auch keine allgemein gültige Aussage möglich. (85)

Ein Therapiebeginn mit Biosimilars wird befürwortet, jedoch wird ein Wechsel von bDMARDs auf Biosimilars nicht empfohlen, da die potentiellen Konsequenzen noch nicht ausreichend untersucht worden sind. (85)

Ein „Treat to Target“ (T2T) Therapieprinzip gilt als besonders vielversprechend und als heutige Referenz. Dabei wird bei Autoimmunerkrankungen möglichst früh therapeutisch mit Hilfe von Pharmaka eingegriffen, um eine niedrigere klinische Aktivität oder Remission zu erreichen. Eine frühe zielgerichtete Therapie ist entscheidend im Krankheitsverlauf der chronischen Polyarthritis und es profitieren prinzipiell alle Personengruppen (schwer Erkrankte, ältere Menschen, Frauen und Kinder) von einem „Treat to Target“ Therapieansatz. (85,87)

Menschen, die aufgrund von Kontraindikationen kein Methotrexat einnehmen können, wodurch eine Kombitherapie mit einem bDMARD oder tsDMARD nicht möglich ist, wird empfohlen einen IL-6-Rezeptor Inhibitor oder JAK-Inhibitor zu verwenden. Wenn man Methotrexat aber problemlos verträgt, ist dieses weiterhin der Monotherapie mit bDMARDs vorzuziehen. (85)

Ein Ausschleichen von Glucocorticoiden ist nicht nur möglich, sondern schon fester Bestandteil der Therapiealgorithmen, die Deeskalation von DMARDs im Gegensatz dazu nicht. Es herrscht noch eine Uneinigkeit inwiefern dies eher nutzen als schaden würde. Eine Deeskalation ist aber jedenfalls notwendig, wenn die Medikamente nicht mehr vertragen werden. Experten sind der Auffassung, dass eine mögliche Deeskalation von DMARDs erst dann stattfinden kann, wenn nach dem Ausschleichen von Glucocorticoiden mindestens 6 Monate lang eine Remission herrscht. Die Evidenzlage ist jedoch sehr überschaubar und bietet nicht die Möglichkeit, eine allgemein gültige Aussage zu treffen. Welche Medikamente in welcher Art und Weise abgesetzt gehören, um eine Deeskalation zu ermöglichen, ist weiterhin Gegenstand aktueller Studien. Gesichert ist nur, dass wenn eine Deeskalation erfolgt ist und die Erkrankung wieder aufflammt, nach Wiederaufnahme der Therapie eine erneute Remission möglich ist. (85)

### **3.2 Leitlinie zur Behandlung der chronischen Polyarthrititis im englischsprachigen Raum**

Die folgenden Empfehlungen stammen vom American College of Rheumatology. Dieses stellt Leitlinien zur Verfügung welche in der klinischen Praxis die Therapie der rheumatoiden Arthritis erleichtern soll. (88)

In Bezug auf nicht vortherafierte RA Patientinnen und Patienten, die einen mittelschweren bis schweren Krankheitsverlauf haben, wird empfohlen Methotrexat als Basismedikament zu verwenden und nicht Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin. Ebenfalls steht Methotrexat über Leflunomid und besitzt daher eine Ausnahmestellung unter den konventionellen DMARDs. Diese Empfehlungen basieren einerseits auf der Möglichkeit des flexibleren Einnehmens von MTX, der geringeren Kosten und andererseits ganz besonders auf der Möglichkeit, MTX in Kombination mit anderen DMARDs verwenden zu können. Ebenfalls sollte nach Diagnosestellung immer zuerst leitlinienmäßig mit Methotrexat begonnen werden und nicht direkt mit Biologicals oder Janus-Kinase-Inhibitoren. Einzig eine Monotherapie mit Tocilizumab konnte sehr gute Behandlungsergebnisse liefern und war in einigen Studien der Monotherapie mit Methotrexat überlegen. Selbiges wurde auch bei JAK-Inhibitoren beobachtet. Um aber eine definitive Empfehlung abgeben zu können, müssen weitere Studien folgen. Weiters sind JAK-Inhibitoren erst ab dem Versagen von Methotrexat zugelassen. Durch die hervorragende Wirksamkeit und geringen Kosten von Methotrexat behält dieses bis auf weiteres seinen Status als „First Line“ Medikament in der Therapie der chronischen Polyarthrititis bei. Eine Kombination mehrerer csDMARDs wird prinzipiell nicht empfohlen, da die erhöhten Kosten und der nur geringe Benefit nicht die Vorteile einer Monotherapie mit Methotrexat überwiegen. Eine Kombination von Methotrexat mit einem Tumornekrosefaktor-Alpha Inhibitor ist zwar erwiesenermaßen sehr effektiv, jedoch erreichen viele Patientinnen und Patienten auch eine Remission mit einer MTX Monotherapie. Daher sollte diese Kombitherapie jenen Patientinnen und Patienten vorbehalten sein, die unzureichend auf eine MTX Monotherapie reagiert haben. Selbiges gilt auch für alle anderen Biologika und Janus-Kinase-Inhibitoren. Diese Empfehlungen gelten für all jene Patientinnen und Patienten, die noch keine csDMARD Therapie erhalten haben. Natürlich wird bei einer unzureichenden Wirkung mit Methotrexat die Therapie eskaliert. (88)

Auch in den amerikanischen Leitlinien führt das Thema Glucocorticoide zu großer Uneinigkeit. Einerseits werden prinzipiell Glucocorticoide nicht empfohlen, da die Meinung besteht, dass die Nachteile definitiv überwiegen. Im Falle der Verwendung muss die niedrigste effektive Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum verabreicht werden. Andererseits ist die Phase von der Diagnosestellung bis zu einer einsetzenden Wirksamkeit von csDMARDs geprägt von symptomatischen Beschwerden der Patientinnen und Patienten. Um diese Symptome zu mildern bzw. deutlich zu verbessern, kommt man in den allermeisten Fällen nicht an Glucocorticoiden vorbei. Die Verabreichung sollte jedoch die Dauer von 3 Monaten nicht überschreiten; deswegen wird auch eine längerfristige Verabreichung von über 3 Monaten strikt abgelehnt. Es besteht jedoch bei einigen Patientinnen und Patienten der Bedarf einer längerfristigen Glucocorticoidbehandlung. Dies könnte der Fall sein, wenn die maximal tolerierbare Dosis von Methotrexat oder der Wechsel zu einer anderen DMARDs Klasse keine nennenswerte Wirkung erzielen. In diesem Fall ist die längerfristige Gabe von Glucocorticoiden gerechtfertigt. Im Gegensatz zum deutschsprachigen Raum wird die intraartikuläre Verabreichung von Glucocorticoiden aufgrund der oft ablehnenden Haltung der Betroffenen (Angst vor Nadeln, Infektionen und hohen Kosten) nur in Ausnahmefällen empfohlen. (88)

Im Unterschied zu den deutschsprachigen Leitlinien sollten Patientinnen und Patienten, welche eine geringe Krankheitsaktivität aufweisen und bis dahin auch keine anderweitige Therapie außer NSAR erhalten haben, Hydroxychloroquin als „First Line“ Medikament erhalten. Dabei wird empfohlen, dass eine Therapie mit Hydroxychloroquin bevorzugt wird, in weiterer Folge Sulfasalazine, dann erst Methotrexat und zum Schluss Leflunomid. Die Vorteile von Hydroxychloroquin gegenüber anderen DMARDs sind die bessere Verträglichkeit und das geringere Risikoprofil. Sulfasalazin ist weniger immunsuppressiv als Methotrexat und ist bezüglich der möglichen Nebenwirkungen deutlich beliebter bei Patientinnen und Patienten als Methotrexat. MTX kommt eher bei Patientinnen und Patienten mit potentiell schweren Verläufen in Frage, steht jedoch wegen der unkomplizierteren Dosierungsmöglichkeiten und der geringeren Kosten weiterhin über Leflunomid. (88)

Die Verabreichung von Methotrexat sollte am Anfang der Therapie oral und nicht durch subkutane Injektionen erfolgen, um eine hohe Compliance zu gewährleisten. Bezüglich der Dosis lautet die Empfehlung innerhalb von 4-6 Wochen eine Dosis von mindestens 15mg

pro Woche zu erreichen. Allerdings ist die Effektivität von Methotrexat beispiellos und daher sollte bei unerwünschten Nebenwirkungen zuerst eine Änderung der Verabreichungsform, Dauer, Dosis oder auch Ergänzungen mit Folsäure in Betracht gezogen werden, bevor ein Klassenwechsel erfolgt. Um die Bioverfügbarkeit noch etwas zu erhöhen, besteht die Möglichkeit Methotrexat subkutan zu verabreichen. Da jedoch die Patientenwünsche auch berücksichtigt werden müssen, hängt diese Entscheidung von der behandelnden Ärztin bzw. vom behandelnden Arzt ab. (88)

Das Therapieprinzip beruht auch in diesen Leitlinien auf einem „Treat to Target“ System. Besonders effizient ist es, wenn Patientinnen und Patienten nicht zuvor mit bDMARDs oder tsDMARDs behandelt wurden. Genauso sollte die „Treat to Target“ Methode aber auch bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die unzureichend auf bDMARDs oder tsDMARDs angesprochen haben. Zu beachten ist aber jedenfalls, dass nicht alle Patientinnen und Patienten eine Remission erreichen können. Daher wird einer verringerten Krankheitsaktivität mehr Wert eingeräumt als einer kompletten Remission. Dies bezieht sich aber hauptsächlich auf die anfängliche Therapie von Betroffenen. Zu hoch gesteckte Therapieziele, die letztendlich nicht erreicht werden können, führen oft unweigerlich zu einem Verlust der Compliance und Adhärenz. (88)

Wenn die maximal tolerierbare Dosis von Methotrexat keine signifikante Verbesserung bewirkt, sollte man die Therapie nicht durch weitere csDMARDs wie Hydroxychloroquin oder Sulfasalazin ergänzen, sondern ein bDMARD oder tsDMARD hinzufügen. Die Möglichkeit einer Triple-Therapie mit drei verschiedenen csDMARDs besteht, jedoch sollte man die Therapie maximal eskalieren und dies ist eher mit bDMARDs oder tsDMARDs möglich. Da es keine definitive Empfehlung gibt, obliegt es der behandelnden Ärztin bzw. dem Arzt, ob ein bDMARD oder tsDMARD verschrieben wird. Bezüglich eines Wechsels des in Verwendung stehenden bDMARDs oder tsDMARDs, wird empfohlen, die Medikamentengruppe jedoch nicht dieselbe Medikamentenklasse beizubehalten. (88)

Das Absetzen jeglicher DMARDs wird prinzipiell nicht empfohlen. Das Risiko eines Wiederaufflammens und der in Folge dessen möglicherweise auftretenden irreversiblen Schäden lässt ein komplettes Absetzen der Medikamente nicht zu. Daher sollte zumindest ein DMARD in therapeutischer Dosis beibehalten werden. Der ideale Zeitpunkt die Therapie auszuschleichen ist weiterhin komplett unklar, jedoch sollte dies keinesfalls vor 6-monatiger

Remission geschehen. Im Falle einer Triple-Therapie mit 3 verschiedenen csDMARDs (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Methotrexat) sollte man das am schwächsten Wirksame csDMARD (Sulfasalazin) zuerst ausschleichen. Wenn eine Kombinationstherapie von Methotrexat mit einem bDMARD oder tsDMARD besteht, sollte bei erwünschter Verringerung der Therapie das Methotrexat abgesetzt werden. Dies lässt sich damit erklären, dass erst das Versagen der csDMARD Therapie überhaupt eine Eskalation der Therapie mit anderweitigen Medikamenten nötig gemacht hat. (88)

### **3.3 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Leitlinien**

Die Leitlinien sind sich einig, dass Methotrexat weiterhin das führende Medikament in der Therapie der chronischen Polyarthrititis ist. Als „First Line“ Medikament konkurriert es aber dennoch mit anderen csDMARDs. Die Amerikanischen Leitlinien empfehlen bei geringer Krankheitsaktivität einen Versuch mit Hydroxychloroquin zu wagen und dieses erst bei unzureichender Verbesserung durch Methotrexat zu ersetzen. Im Gegensatz dazu lehnen die deutschsprachigen Leitlinien eine Therapie mit Hydroxychloroquin vollkommen ab und empfehlen einen sofortigen Therapiebeginn mit MTX. Kombinationstherapien verschiedener csDMARDs wie Methotrexat, Leflunomid oder Sulfasalazin werden bei beiden Leitlinien empfohlen. Ebenfalls sind sich die Leitlinien einig, dass bei unzureichender Remission TNF-alpha Inhibitoren oder Janus-Kinase-Inhibitoren zum Einsatz kommen sollten. Dabei ist es gleichermaßen irrelevant, für welche Medikamentengruppe man sich entscheidet. Die Möglichkeit Methotrexat sowohl als Dauermedikation einzunehmen als auch vollkommen auf Biologicals oder JAK-Inhibitoren umzusteigen, obliegt weiterhin der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt und es wird keine definitive Empfehlung ausgesprochen. Das Absetzen des MTX bleibt weiterhin jenen Patientinnen und Patienten vorbehalten, die eine komplette Remission erzielt haben, und wird gleichermaßen von beiden Leitlinien unterstützt. Ein „Treat to Target“ Therapieprinzip gilt allgemein als vielversprechendster Therapieansatz. Bezüglich des Einsatzes von Glucocorticoiden in der Therapie der RA herrscht eine gewisse Uneinigkeit, dennoch ergibt sich aus beiden Leitlinien, dass eine Dauertherapie nicht erforderlich ist und daher zum gegebenen Zeitpunkt die Glucocorticoide ausgeschlichen werden sollten. Grundsätzlich lässt sich zusammenfassen, dass die Leitlinien großteils die gleichen Empfehlungen aussprechen. Die kleinen Unterschiede machen sich hauptsächlich

in der Anfangszeit der Therapie bemerkbar und werden dann bei schwer therapierbaren Patientinnen und Patienten fast ident. Die Leitlinien bieten zwar sinnvolle Therapiealgorithmen und einen verständlichen Leitfaden zur Therapie der chronischen Polyarthritis an, jedoch obliegt es der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt, welche Pharmaka für ihre oder seine Patientinnen oder Patienten am sinnvollsten sind. Anhand dessen kann man erkennen, dass die Therapie der chronischen Polyarthritis, ganz besonders in der Anfangszeit, sehr individuell auf die Patientin bzw. den Patienten abgestimmt erfolgen muss. (85,88)

## **4 Therapie Empfehlungen bei gebärfähigen Frauen**

### **4.1 Einführung**

Die chronische Polyarthritis tritt zwar 2-3mal häufiger bei Frauen als bei Männern auf, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Erkrankung besteht, ist jedoch weiterhin unklar. (89) Abseits der individuellen Genetik und verschiedener Umwelteinflüsse sind geschlechtsspezifische Unterschiede in der Immunantwort sowie Unterschiede in den komplexen körperlichen Vorgängen (z.B. auf hormoneller Ebene) bei Mann und Frau ausschlaggebend für die Entstehung der RA. Der Ausbruch der Erkrankung bei Frauen wird häufig auf hormonelle Veränderungen zurückgeführt, beispielsweise während der Pubertät, Schwangerschaft, Hormontherapie und Wechseljahre. (90,91) Die Gendermedizin beschäftigt sich intensiv damit, die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Erkrankung und Pathogenese der RA zu identifizieren. Vor allem werden hierbei anatomische, physiologische, biologische, funktionelle sowie soziale Faktoren und das Ansprechen auf diverse Therapien untersucht. Diese Forschungen sind enorm wichtig, um mögliche Faktoren, die wie die RA-Anfälligkeit, Muster bei Präsentation und Krankheitsaktivität zum sexuellen Dimorphismus beitragen, zu identifizieren und die Morbidität dadurch zu verringern. Weiters wird untersucht, inwiefern gebärfähige bzw. schwangere Frauen auf Medikamente (DMARDs) reagieren und ob eine teratogene Wirkung bzw. beeinträchtigte Fruchtbarkeit besteht oder im Zuge der Therapie entstehen kann. (89) Es gibt Bedenken hinsichtlich der teratogenen Wirkung vieler herkömmlicher krankheitsmodifizierender Antirheumatika (DMARDs) und eine immer länger werdende Liste neuer therapeutischer Optionen mit begrenzten Daten in der Schwangerschaft und Stillzeit. Randomisierte Studien

während der Schwangerschaft sind ethisch gesehen nicht vertretbar und daher verbleiben nur retrospektive Analysen. Eine aktive RA in der Schwangerschaft ist mit einer Reihe von negativen Folgen für Mutter und Kind verbunden. Dazu gehören eine erhöhte Inzidenz von niedrigem Geburtsgewicht, Frühgeburten, Kaiserschnitt und Präeklampsie. Glücklicherweise sind die Ergebnisse für Frauen mit gut kontrollierter RA jedoch mit denen der Allgemeinbevölkerung vergleichbar. (92) Daher ist die Forschung, auf Basis der Gendermedizin, ein entscheidender Faktor, um eine ideale Therapie für das weibliche Geschlecht in jeder Lebensphase zu gewährleisten. (89)

## **4.2 Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Rheumatoider Arthritis**

Rund 60% der RA Erkrankten sind Frauen. Neuste Daten zeigen, dass die Inzidenz von RA beim weiblichen Geschlecht steigt, was wahrscheinlich an Umweltfaktoren, Fettleibigkeit, sozioökonomischem Status und abnehmender Schutzwirkung (z. B. durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva) liegt. Ob eine Schwangerschaft ein Risikofaktor für die Entwicklung einer neu auftretenden RA ist, bleibt unbeantwortet, jedoch wird vermehrt beobachtet, dass sich eine chronische Polyarthritits während oder unmittelbar nach einer Schwangerschaft manifestiert. (93) Bei Männern hingegen steigt die Inzidenz erst ab dem 5. Lebensjahrzehnt, mit einer davor vorherrschenden stabilen Inzidenz um das 3.-5. Lebensjahrzehnt, und erst ab dem 65. Lebensjahr verschiebt sich das Gleichgewicht der Erkrankungsrate auf Seiten des männlichen Geschlechts. (89) Mögliche Faktoren für dieses Ungleichgewicht sind genetische Aspekte und hormonelle Veränderungen sowie das Körpergewicht und der sozioökonomische Status. (89,93) Spezifische Gene auf den Y- und X-Chromosomen sind für die Gonadendifferenzierung verantwortlich. Die hormonellen Produkte von den Gonaden, die das phänotypische Geschlecht eines Individuums bestimmen und zusammen mit Gesellschafts- und Verhaltensfaktoren zum Prozess der sexuellen Differenzierung führen, stehen im Verdacht am Krankheitsprozess beteiligt zu sein. Aufgrund dieser gonadenspezifischen Hormonproduktion lassen sich sowohl die erhöhte Inzidenz bei Frauen als auch der individuelle Verlauf der Erkrankung erklären. Die Krankheitsaktivität neigt dazu, sich in der Schwangerschaft in 75% der Fälle spontan zu verbessern, wobei nach der Entbindung in 90% der Fälle die Erkrankung wieder aufflammt. (89,93) Orale Kontrazeptiva bieten einen möglichen Schutz gegen RA; dies wurde auch bei einer Hormonersatztherapie

in mehreren randomisierten kontrollierten Studien beobachtet. (94,95) Östrogene zeigen einen dichotomen Einfluss auf das Immunsystem. Das System funktioniert durch eine Hochregulierung der Immunglobulinproduktion und ein Herunterregulieren entzündlicher Immunantworten. Auf der anderen Seite wurden sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit RA reduzierte Androgenspiegel wie Testosteron, Dihydrotestosteron (DHT) und Dehydroepiandrosteron gemessen. Ausgenommen von den bereits angeführten direkten Faktoren gibt es selbstverständlich auch indirekte Faktoren, wie z.B. Umweltfaktoren oder schädliche Angewohnheiten (Nikotinabusus), die eine Erkrankung begünstigen. Es ist mittlerweile bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Erkrankung bzw. dem Verlauf einer RA geben muss, jedoch ist der genaue pathophysiologische Mechanismus noch immer nicht vollends geklärt. (89) Eine große bevölkerungsbasierte schwedische Studie zeigte, dass die Parität mit einem erhöhten Risiko für eine sero-negative RA (ACPA negativ) bei Frauen im reproduktiven Alter assoziiert war. Die Parität und die postpartale Periode waren nicht mit ACPA-positiver RA assoziiert. (96) Im Gegensatz dazu haben einige Studien im Vergleich zu Nullipara-Frauen ein signifikant vermindertes Risiko für RA bei Frauen gezeigt, die schon einmal schwanger waren. Die stärkste RA-Risikoreduktion wurde bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft noch nicht das 25. Lebensjahr erreicht hatten, beobachtet. (97,98) Andere bevölkerungsbasierte Kohortenstudien haben keinen Zusammenhang zwischen der Parität und dem späteren RA-Risiko festgestellt. (99,100) Ein erhöhtes Risiko der Mutter für das Auftreten einer RA wird in den ersten 3 Monaten nach der Geburt beobachtet und besteht bis zu 9 Monate nach der Geburt. Daher ist die Fruchtbarkeits- und Schwangerschaftsberatung sowie die Kontrolle der Krankheitsaktivität während der gesamten postpartalen Periode essenziell. (93)

### **4.3 Pathophysiologie**

Durch die erschwerte Empfängnis haben Frauen mit chronischer Polyarthritits im Schnitt weniger Kinder als gesunde Kontrollpersonen, höhere Raten an Fertilitätsbehandlungen und eine längere Periode bis zur Empfängnis (>12 Monate). (101) Faktoren, die mit einer längeren Zeit bis zur Schwangerschaft „Time to pregnancy“ (TTP) assoziiert sind, sind Alter, Nulliparität, Disease Activity Score in 28 Gelenken (DAS28), Verwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) und ein Prednison-Einsatz in Dosen von >7,5 mg

täglich. Dagegen verlängerten Rauchen, Krankheitsdauer, Rheumafaktor, Antikörper gegen citrullinierte Proteine und frühere Methotrexat- oder Sulfasalazineinnahmen die TTP nicht. Die Rolle des verminderten sexuellen Verlangens aufgrund hoher Müdigkeit, psychischer Belastung und Funktionseinschränkungen durch Schmerzen wurde ebenfalls als ein Faktor für die geringere Familiengröße von Patientinnen mit RA bestätigt. (102,103) Es gibt einige zurzeit diskutierte physiologische Faktoren, die für die eingeschränkte Fruchtbarkeit bei dieser Gruppe von Frauen verantwortlich sein könnten. Dazu gehören unter anderem eine RA-induzierte Erhöhung von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-11, epidermaler Wachstumsfaktor, transformierender Wachstumsfaktor-beta und Tumornekrosefaktor. Weitere Faktoren sind eine Fehlfunktion von T-Zellen, wobei eine unzureichende Anzahl von T-regulatorischen-Zellen oder deren Funktionsmangel mit Unfruchtbarkeit in Verbindung gebracht werden. Die genannten Faktoren sind kritische Akteure bei der embryonalen Implantation. (93) Die chronische Einnahme von NSAIDs steht in Zusammenhang mit Anovulation und Subfertilität. Durch die Beeinflussung der Synthese von Prostaglandinen können NSAIDs die Freisetzung der reifen Eizelle beeinträchtigen, was zu einer Ovulationsstörung führt. (104) Glucocorticoide, wie z.B. Prednison, haben vielfältige Auswirkungen auf die Fertilität und sollten daher bei RA-Patientinnen mit Kinderwunsch minimiert werden. Glucocorticoide unterdrücken vorübergehend die Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial Achse und haben einen direkten Einfluss auf die Ovarialphysiologie, das perikonzeptionelle Uteruswachstum und die Proliferation. (105) Der Serumspiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH) ist ein zuverlässiger endokriner Marker für die Ovarialreserve. Studien haben ergeben, dass die AMH-Spiegel bei RA-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant niedriger sind, wobei die AMH-Spiegel bei ACPA-positiven Patientinnen niedriger sind als bei seronegativen Patientinnen. Wichtig ist jedoch, dass die AMH-Spiegel keinen signifikanten Zusammenhang mit der TTP oder der selbst angegebenen Fertilität haben. (104,106) Um die Frage nach dem Einfluss der Krankheit auf die Fertilität zu klären, untersuchten Clowse et al. (107) jene Frauen, die mit RA vor Abschluss des Kinderwunsches diagnostiziert wurden. Dabei hatten diese weniger Kinder als solche, die später im Leben diagnostiziert wurden. Sie fanden heraus, dass die Unfruchtbarkeitsrate bei Frauen, bei denen die Krankheit während der Kinderwunschphase entdeckt wurde, 2,3 Mal höher war als bei Frauen, bei denen die Krankheit erst nach der Entbindung diagnostiziert wurde. Die durchschnittliche Anzahl von Fehlgeburten pro Frau mit RA betrug 2,9 und im Vergleich lag die Unfruchtbarkeitsrate bei bis zu 42 %. Ein wichtiges Ergebnis war, dass ein hoher Prozentsatz der Frauen, bei denen die Diagnose vor

Abschluss des Kinderwunsches gestellt wurde, keine Probleme im Zusammenhang mit Unfruchtbarkeit, aber dennoch signifikant weniger Schwangerschaften und Kinder hatten. (107) Frauen berichten vor allem von Sorgen hinsichtlich der Fähigkeit ihre Kinder zu versorgen, über Bedenken, dass ihre Medikamente einem Säugling schaden könnten und über Befürchtungen, dass ihre Kinder ebenfalls RA entwickeln würden. Eine sorgfältige Überprüfung der Medikamenteneinnahme, Patientinnenklärung über Risiken/Nutzen der therapeutischen Optionen und die langfristigen funktionellen Erwartungen der Grunderkrankung sollte mit Spezialistinnen und Spezialisten erfolgen. (93)

#### **4.4 Komorbiditäten**

Das weibliche Geschlecht ist häufiger von Fibromyalgien betroffen als das männliche Geschlecht (Frau:Mann - 3,0 und 6,8) und führt bei 20% aller Betroffenen zu einem komplizierteren Verlauf. Depressive Verstimmungen sind eine häufige Komorbidität (13-42% abhängig von soziodemografischen und Krankheitsmerkmalen der untersuchten Bevölkerung) und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Prävalenz mindestens doppelt bis viermal so hoch. Eine Osteoporose manifestiert sich, besonders beim weiblichen Geschlecht und bei postmenopausalem Status, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in 30% der Fälle häufiger. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede führen zu variierenden Therapieschemata, wie beispielsweise der verminderte Einsatz von Glucocorticoiden bei Frauen, da diese Pharmaka das Risiko eine Osteoporose zu entwickeln deutlich erhöhen. Das kardiovaskuläre Risiko bei RA Patientinnen und Patienten ist ebenfalls deutlich erhöht, daher fordern Expertinnen und Experten schon länger, dass das Krankheitsbild der chronischen Polyarthritits als ein Syndrom klassifiziert werden muss. (89)

#### **4.5 Beratung vor der Empfängnis**

Die Krankheitsaktivität vor der Empfängnis ist ein essentieller Faktor, welcher den Krankheitsverlauf während der Schwangerschaft maßgeblich beeinflusst. Die Erkrankung kann während der Schwangerschaft oft in eine Ruhephase fallen. Darauf basiert die präkonzeptionelle Beratung, in der man vor allem eine Optimierung der Krankheitskontrolle vor und während der Schwangerschaft, eine sichere Medikamenteneinnahme und eine angemessene Auswaschungszeit von teratogenen Medikamenten vor der Empfängnis

anstrebt. Wenn vor der Schwangerschaft eine Medikamentenanpassung erforderlich ist, sollte man innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate feststellen, ob die Krankheitsstabilität unter dem Behandlungsschema aufrechterhalten werden kann. Behandlungsstrategien sollten auch die negativen Auswirkungen von NSAIDs oder Prednison (mittlere/hohe Dosierung) und ihre Auswirkungen auf die Fertilität berücksichtigen. Dies ist eventuell erforderlich, wenn Schübe auftreten. Eine interdisziplinäre Beratung mit Rheumatologinnen und Rheumatologen und Gynäkologinnen und Gynäkologen muss in Betracht gezogen werden. (93)

#### **4.6 Geschlecht als Prädiktor für das klinische Ansprechen bei einer RA - Erkrankung**

Die Wahrscheinlichkeit einer positiven Behandlung mit Rheumamedikamenten hängt von vielen Faktoren und Prädiktoren, einschließlich dem Geschlecht, ab. Es wurden Studien angelegt, bei denen Männer und Frauen hinsichtlich ihres Therapieerfolges bei gleicher Medikation bewertet wurden. (89) In der BARFOT Studie wurden früherkrankte RA - Patientinnen und Patienten untersucht. Die Kohorte (n = 698) zeigte einen signifikant geringeren Anteil von Frauen, die eine DAS28-Remission erzielten (nach 2 Jahren 32,1 gegenüber 48%; p = 0,001 und nach 5 Jahren 30,8 gegenüber 52,4%; p = 0,001). Die Erkenntnis nach mehreren logistischen Regressionsanalysen war, dass das Geschlecht der Hauptprädiktor für eine Remission war. (108) In einer Regressionsanalyse aus dem CORRONA-Register wurde das männliche Geschlecht eher mit einer anhaltenden Remission bei früher RA assoziiert, jedoch nicht bei schon etablierter RA (OR 1,38, 95% CI 1,07, 1,78, p = 0,01). Währenddessen wurde für die Remission eine inverse Assoziation bei späterkrankten männlichen RA – Patienten beobachtet (OR 0,65, 95% CI 0,48, 0,87, p = 0,005). (109) Die Kohorte der RA-Studie (ERAS) (n = 704) zeigte, dass das männliche Geschlecht als Prädiktor für eine anhaltende DAS-Remission gilt (OR 2,6; 95% CI 1,6– 4,2). (110) In ähnlicher Weise analysierten mehrere Studien die Auswirkungen des Geschlechts als Prädiktor für das klinische Ansprechen und / oder die Retentionsrate in einem großen Register von RA- Patientinnen und Patienten. (89) Daten des Registers der British Society for Rheumatology Biologics (BRSBR) zeigte, dass Frauen im Gegensatz zu Männern signifikant weniger wahrscheinlich eine Remission erreichten, und das sowohl in der Etanercept (OR 0,61; 95% CI 0,38–0,94) als auch in der Infliximab (OR 0,60; 95% CI 0,40–

0,89) Testgruppe. (111) In der dänischen DANBIO-Datenbank hat man untersucht, ob das Geschlecht die Reaktion bei früherkrankten RA Patientinnen und Patienten unter TNFi Therapie beeinflusst. Eine signifikant höhere EULAR-Rate ( $p = 0,003$ ) bei Männern im Vergleich zu Frauen über 48 Monate Nachbeobachtungszeit, unabhängig von Methotrexat und / oder Prednisolon Kombinationstherapie, wurde beobachtet. (112) Eine Analyse des schwedischen Biologika-Registers (ARTIS), einschließlich 9139 RA Patientinnen und Patienten, die eine TNFi-Therapie als erste biologische Therapie erhalten hatten, zeigte eine höhere Abbruchrate bei Frauen gegenüber Männern für alle Arzneimittel (angepasste HR 1,12; 95% CI 1,04 bis 1,21;  $p = 0,004$ ). (113) Im Rheumatoid Arthritis Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Intervention and Utilization Study (RADIUS) -Register war das weibliche Geschlecht deutlich häufiger mit einer Infliximab-Gesamtabbruchrate (HR 1,24, 95% CI 1,01–1,51;  $p = 0,040$ ) und Etanercept-Pausierung assoziiert, weil unerwünschte Nebenwirkungen auftraten (HR 2,27, 95% CI 1,03–4,98;  $p = 0,041$ ). (114) Eine Metaanalyse (TNFi – Therapie Abbruchrate bei Frauen) zeigte tatsächlich, dass das Absetzen von Medikamenten aufgrund von Nebenwirkungen stark mit dem weiblichen Geschlecht (HR 1,18; 95% CI 1,03–1,36) assoziiert war. (115)

#### **4.7 Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft**

Eine weit verbreitete Vorstellung ist, dass die Mehrheit der RA-Patientinnen während der Schwangerschaft eine Spontanremission erreicht. Neuere Daten von RA-Patientinnen haben ein vollständigeres Bild der Krankheitsaktivität während und nach der Schwangerschaft geliefert. Der modifizierte Disease Activity Score (DAS28) ist ein anerkanntes Maß zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in nicht schwangeren RA-Populationen. Da jedoch physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft die Parameter dieser Messung beeinflussen, wie z. B. die Global Health Skala des Disease Activity Score (DAS) und die Erythrozytensedimentationsrate (ESR), wird der DAS28 mit CRP (DAS28-CRP) jedoch ohne Global Health Scoring berechnet. Dies hat sich als das beste Werkzeug zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und des Prozentsatzes der Patientinnen mit RA in klinischer Remission in dieser Bevölkerungsgruppe erwiesen. (116) Eine der ersten prospektiven Studien mit dem modifizierten DAS28-CRP-Aktivitätsmaß ergab, dass die mittleren Werte der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft trotz reduzierter Medikamenteneinnahme geringer waren als im Vergleich zu der nicht schwangeren

Bevölkerung. (117) Die Daten zeigten, dass von 48 % der Patientinnen, welche im 1 Trimester eine mäßige Krankheitsaktivität hatten, 25 % eine RA-Remission im 3 Trimester erfuhren, was zwar einen erheblichen, aber kleineren Anteil als bisher erwartet, ausmacht. Bei Patientinnen mit geringer Krankheitsaktivität im ersten Trimester war die Krankheitsaktivität während der gesamten Schwangerschaft stabil. In der Zeit nach der Geburt nahm die Krankheitsaktivität zu, mit einer Verschlechterung der RA-Kontrolle bei 39 % der Patientinnen. Eine große, aktuelle Metaanalyse, die 10 Studien untersuchte, zeigte ähnliche Ergebnisse. Die Krankheitsaktivität verbesserte sich bei 60 % der RA-Patientinnen während der Schwangerschaft und flammte bei 46,7 % nach der Geburt wieder auf. (118) Auf der Suche nach Risikofaktoren für einen Krankheitsschub während der Schwangerschaft untersuchten van den Brant et al. 75 schwangere Frauen mit RA. Aktive Erkrankung und erhöhtes CRP in der frühen Schwangerschaft zusammen mit dem Absetzen eines Tumornekrosefaktor-Inhibitors (TNFi) im ersten Trimester wurden als Risikofaktoren für ein Aufflammen identifiziert. 15 Patientinnen, die TNFi einnahmen, setzten die Behandlung zum Zeitpunkt des positiven Schwangerschaftstests ab. Nach Absetzen von TNFi stieg die Krankheitsaktivität an, was sich in den Spitzenwerten des C-reaktiven Proteinspiegel im ersten Trimester widerspiegelte. (119) Die Einleitung einer TNFi- oder Steroid-Behandlung führte bei 60 % der Patientinnen zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität im zweiten und dritten Trimester. Die Annahme, dass Krankheitsschübe während der gesamten Schwangerschaft adäquat behandelt werden können, wurde somit bestätigt. (93)

#### **4.8 Geschlechtsspezifische Behandlungsstrategien bei RA**

Therapieschemata für das Management einer chronischen Polyarthritits von der internationalen Gesellschaft für Rheumatologie sind mittlerweile gut beschrieben. Es besteht ein „Treat-to-Target“ Ansatz mit dem Ziel, bei sowohl Männern als auch Frauen eine klinische Remission zu erreichen. Zur Verwendung kommen synthetische oder biologische DMARDs, welche den Kern der jüngsten Strategie der European League Against Rheumatism (EULAR) und vom American College of Rheumatologie (ACR) darstellen. (89) Vorrangiges Ziel ist es vor einer Schwangerschaft eine Remission zu erreichen, was normalerweise durch den gezielten Einsatz von synthetischen und biologischen DMARDs bewältigt wird. Eine adäquate Therapie ist hierbei genauso wichtig wie eine gezielte Kommunikation mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt. Eine

präkonzeptionelle Risikobewertung und -beratung sollte idealerweise bei jeder Frau mit Rheumatoider Arthritis in der Schwangerschaftsplanung durchgeführt werden. Dies ist besonders wichtig, um das Medikamentenmanagement bei Bedarf zu ändern und um eine präkonzeptionelle Überprüfung durchführen zu können. Hierbei sind aber nicht nur Rheumatologinnen und Rheumatologen gefragt, sondern ebenfalls auch Vertreter der Fachgebiete der Gynäkologie, Pädiatrie und Hämatologie. Wie bereits festgestellt wurde, kann die Schwangerschaft selbst die Aktivität der RA reduzieren. (120,121) Eine prospektive Studie deutet darauf hin, dass die Remissionsrate 48 % beträgt. (122) Der genaue Mechanismus dieser verbesserten Krankheitskontrolle ist unklar. Eine Theorie ist die Herunterregulierung des mütterlichen Immunsystems durch die Anwesenheit des Fötus. Besonders interessant ist dies für zukünftige Therapiestrategien, da es möglicherweise neue Wege öffnet, RA Patientinnen zu behandeln. Es kann besonders verlockend sein, während der Schwangerschaft die antirheumatischen Medikamente abzusetzen und symptomatisch mit Steroiden zu behandeln, jedoch bestätigen neuere Daten, dass dies möglicherweise nicht der beste Ansatz ist, da das Wiederaufflammen der Erkrankung begünstigt wird (123). Eine Studie aus dem Jahr 2008 zeigte eine Verschlechterung der RA-Kontrolle bei 39 % der Patientinnen nach der Geburt. (122) Weiteres ist das Stillen und die Medikamentensicherheit ein weiterer Aspekt, der große Aufmerksamkeit erfordert. Postpartale Komplikationen wie Wundinfektionen können die Wiedereinnahme von RA-Medikamenten verzögern. (92)

Methotrexat und Leflunomid sind bei der Empfängnis und in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Sie erfordern spezifische Auswaschungsperioden von mindestens 3 Monaten für Methotrexat und 2 Jahren für Leflunomid. Ein Eliminationsprotokoll mit Cholestyramin oder Aktivkohle kann auch verwendet werden, wenn die Umstände eine schnellere Elimination von Leflunomid erfordern. Daher ist sorgfältig abzuwägen ob diese Wirkstoffe bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden sollen oder nicht. Steroide gelten dagegen allgemein als relativ sicher, wenn sie in der Schwangerschaft benötigt werden. Zu den fetalen Risiken von Steroiden gehören ein leicht erhöhtes Risiko für Frühgeburtslichkeit und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Außerdem gibt es natürlich das bekannte Nebenwirkungsprofil für die Gebärende (z.B. ein erhöhtes Infektionsrisiko). Daher wird angestrebt, bei aktiver Erkrankung die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Zeit zu verwenden. Nicht-fluorierte Steroide, wie Prednisolon oder Hydrocortison, werden im Allgemeinen bevorzugt, da sie durch die Plazenta metabolisiert werden und weniger schädlich auf den Fetus wirken. NSAIDs können zur Unfruchtbarkeit und

Subfertilität beitragen, was in weiterer Folge zu einem erhöhten Risiko für eine Fehlgeburt führt und deswegen wird ihre Anwendung in der Frühschwangerschaft nicht empfohlen. Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren sind trotz ihrer möglichen Risiken möglicherweise sicherer als bisher angenommen. Inzwischen gibt es umfangreiche Erfahrungen und Leitlinien, die den Einsatz von Biologika um und während der Schwangerschaft unterstützen. Die aktualisierten BSR-Leitlinien empfehlen Zeitpunkte des Absetzens von TNF-Hemmern in der Schwangerschaft und Stillzeit. Es ist wichtig, die unterschiedlichen Zeitpläne für die verschiedenen biologischen Wirkstoffe in diesen Leitlinien zu beachten. Certolizumab-Pegol ist in allen drei Trimestern der Schwangerschaft indiziert. Infliximab kann bis zur 16. Schwangerschaftswoche fortgesetzt und Etanercept sowie Adalimumab können bis zum Ende des zweiten Trimesters verschrieben werden. Wenn diese Medikamente später in der Schwangerschaft zur Behandlung einer aktiven Erkrankung fortgesetzt werden, dann sollten Lebendimpfstoffe beim Säugling bis zum Alter von 7 Monaten vermieden werden. Für den Einsatz von nicht TNFi Biologika in der Schwangerschaft oder Stillzeit liegen nur wenige Daten vor. Die BSR-Richtlinien empfehlen, Rituximab 6 Monate und Tocilizumab 3 Monate vor der Empfängnis abzusetzen, dagegen ist eine Exposition von Anakinra oder Abatacept im ersten Trimester nicht schädlich. Es gibt keine Daten über die Anwendung einer dieser Wirkstoffe in der Stillzeit. (92)

#### **4.9 Einschränkungen bei der Anwendung von RA-Therapien während der Schwangerschaft**

In Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen, sollte Methotrexat als Gold-Standard bzw. als „First – Line“ Medikament, betrachtet werden. Teratogene Wirkungen von Methotrexat sind jedoch klar beschrieben, daher ist MTX im Zeitraum der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Frauen wird von der EULAR (points to consider for the use of anti-rheumatic drugs before and during pregnancy) eine gleichzeitige Einnahme von Kontrazeptiva während der MTX Einnahme empfohlen, bzw. 1-3 Monate vor einer Konzeption MTX abzusetzen. (89) Da Methotrexat als teratogen gilt und nicht nur erbgut- sondern vor allem auch fruchtschädigend wirkt, muss vor Therapiebeginn eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Auch Männern wird empfohlen, während einer MTX-Behandlung bzw. 3-6 Monate danach keine Kinder zu zeugen, da

nämlich die Möglichkeit besteht, eine irreversible Störung der Spermatogenese zu erleiden. (14) Unter anderem müssen Frauen Leflunomid 2 Jahre vor einer Schwangerschaft absetzen oder ein Auswaschverfahren mit Cholestyramin vor der Empfängnis durchführen. Männer sollten mit der Befruchtung ebenfalls mindestens 3 Monate nach erfolgter Auswaschung warten. Sulfasalazin und Malariamittel, welche nicht embryo/fetotoxisch sind, können als einzige csDMARDs Alternative vor oder während einer SS eingenommen werden. Nicht fluoridierte Glucocorticoide können bei niedriger Dosierung wegen des minimalen molekularen Transfers durch die Plazenta während der gesamten Schwangerschaft eingenommen werden. Weiters können auch bDMARDs eingesetzt werden. Biologika werden durch die fetalen Fc-Rezeptoren, welche der Trophoblast zu Beginn des 2 Trimesters exprimiert (bis der fetale und der mütterliche Serumspiegel gleich hoch sind oder der in der Nabelschnur höher ist), aufgenommen. Die transplazentare Passage für bDMARDs erfolgt am unkompliziertesten für monoklonale Antikörper, schwieriger für Rezeptorfusionsproteine (wie Etanercept und Abatacept) und minimal für Certolizumab-Pegol, das wegen des Fehlens eines Fc-Fragments nicht aktiv durch die Plazenta transportiert werden kann. (89) In Studien konnten bei TNFi kein erhöhtes Abortusrisiko, erniedrigtes Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit oder angeborene Fehlbildungen beobachtet werden. Jedoch besteht die Gefahr, dass Säuglinge vermehrt Infektionen erleiden, wenn die TNFi Therapie bis spät in die SS fortgesetzt werden würde. (120) Certolizumab hat das Potenzial, die bevorzugte Alternative wegen der minimalen transplazentaren Passage zu werden, jedoch ist das Sicherheitsprofil nicht zu 100% bestätigt. Therapeutika wie bDMARDs mit einem anderen Mechanismus als TNF-Blockade (wie Rituximab, Tocilizumab, Abatacept und Anakinra) stellen keine Therapie der ersten Wahl dar, daher wird ihre Anwendung nur in der Schwangerschaft eingesetzt, wenn keine andere therapeutische Option zur Behandlung besteht. Da die Hälfte der Schwangerschaften ungeplant ist, stellt sich die Frage, wie man mit der Behandlung mit teratogenen Arzneimitteln umgeht. Einige Patientinnen brechen ihre SS ab, andere wiederum möchten sie fortsetzen. In diesen Fällen ist eine Bestimmung der genauen Expositionstermine sowie eine detaillierte Ultraschalluntersuchung für die Anamnese des Fetus und für die individuelle Risikobewertung unbedingt notwendig. Eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese ist dagegen nicht zwingend erforderlich. (89)

#### **4.10 Einschränkungen bei der Anwendung von RA-Therapien während der Stillzeit**

Auf die Geburt folgt in der Regel eine Wiederherstellung des hormonellen Zustandes vor der Schwangerschaft. Dies resultiert in einem Aufflammen der RA-Erkrankung, einer Th1-dominierten Immunantwort mit Reduktion der Steroidhormone, der Steigerung des Prolaktins durch das Stillen und einer Zunahme von proinflammatorischen Zytokinen. Aus diesen Gründen erleben rund 40-60% der Frauen ein zumindest mäßiges Wiederaufflammen der Erkrankung nach der Geburt. Das Management in dieser Periode ist besonders schwierig, da mehrere Antirheumatika, wie z.B. MTX, während der Stillzeit kontraindiziert sind. Kortikosteroide, NSAIDs, Malariamittel, Sulfasalazin, Azathioprin und Cyclosporin können verwendet werden. Die Ausscheidung von mütterlichen IgG-Antikörpern in die Muttermilch ist sehr begrenzt und umfasst nur etwa 2%. Der größte Teil wird durch die Verdauungsenzyme des Kindes im GIT – Trakt abgebaut, daher sind alle verfügbaren TNFi in der Stillzeit kompatibel. (89) Diese Daten wurden aber erst kürzlich nur anhand von Certolizumab-Pegol evaluiert. (124) Es existieren bis dato keine weiteren Daten zu Medikamenten, welche außerhalb des Mechanismus eines TNFi arbeiten, mit Ausnahme von Rituximab (dort wurde eine minimale Ausscheidung in die Muttermilch beobachtet) (125), daher lautet die Empfehlung der EULAR alle nicht auf TNFi Basis funktionierende Biologika während des Stillens zu vermeiden. (89)

#### **4.11 Einschränkungen in der Verwendung von RA-Therapien in Zusammenhang mit Fertilität und Sterilität**

Frauen mit aktiver RA leiden möglicherweise an einer verringerten Fertilität bzw. sogar an einer Unfruchtbarkeit. Die Patientinnen sollten ermutigt werden, ihre Schwangerschaftspläne bei jeder Konsultation mit ihrer medizinischen Betreuerin bzw. ihrem Betreuer zu besprechen. (92) Prostaglandine sind essenziell für den Eisprung und für die Blastozystenimplantation. Eine NSAID Therapie während der peri-konzeptionellen Periode könnte, aufgrund der Hemmung von Prostaglandinen, mit einer längeren TTP- und Fehlgeburtenrate assoziiert sein. (126) Glucocorticoide verlängern in einer Dosis von mehr als 7,5 mg pro Tag die TTP durch direktes Einwirken auf das Endometrium und die Eierstöcke, inklusive der vorübergehenden Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Eierstock Achse. (103,127,128) Andererseits scheinen stattgefundene MTX-Behandlungen

keinen Einfluss auf die TTP und auch keinen Einfluss auf die Eierstockreserve bei Patientinnen mit RA zu haben. (103,128) Daten zur Fruchtbarkeit unter der Therapie anderer synthetischer und biologischer DMARDs wurden bis jetzt nicht veröffentlicht. Studien zur männlichen Sterilität fehlen. (89) Bei Methotrexat wird empfohlen 3 Monate vor der geplanten Empfängnis das Medikament abzusetzen, da keine klare Kenntnis bezüglich Spermatogenese oder väterlich vermittelter Teratogenität herrscht. (129) Tumornekrosefaktor-Inhibitoren scheinen die männliche Fruchtbarkeit nicht zu beeinträchtigen. (130) Biologika, die einen anderen Wirkmechanismus haben als TNFis, sind weiterhin bezüglich Fruchtbarkeitseinschränkungen unerforscht. (89) Die Annahme, dass fast alle Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis während der Schwangerschaft eine Remission der Krankheitsaktivität erzielen, scheint heute nicht mehr gültig zu sein. (93)

## **5 Besondere Patientinnen und Patientengruppen**

### ***5.1 Kinder und Jugendliche***

Die Rheumatoide Arthritis wird im Kinder- und Jugendalter als juvenile idiopathische Arthritis bezeichnet. Es handelt sich um die häufigste Autoimmunerkrankung in dieser Altersklasse mit bis dato ungeklärte Ätiologie. Obwohl die Erkrankung in vielen Punkten der Rheumatoiden Arthritis gleichgestellt ist, handelt es sich doch um eine eigenständige Pathologie. Aufgrund der vielen Gemeinsamkeiten und der ähnlichen Therapieprinzipien sollte diese Erkrankung trotzdem Erwähnung finden. (131)

Die juvenile idiopathische Arthritis oder auch wie früher genannt juvenile rheumatoide Arthritis steht für den Überbegriff unterschiedlicher Erkrankungen, die die Gelenke in Form einer Arthritis befallen. Dabei müssen die Gelenksschmerzen vor dem 16 Lebensjahr begonnen haben sowie mindestens 6 Wochen anhalten und es muss jegliche weitere Genese, wie Tumor, Blutung oder Trauma ausgeschlossen werden. (132,133)

Wie der Name der Erkrankung schon vermuten lässt, ist die genaue Ursache noch immer ungeklärt. Man diskutiert, ob eine genetische Prädisposition, die durch verschiedene Auslöser getriggert wird und dadurch eine Störung der Immuntoleranz in Gang setzt, besteht. Solche Auslöser könnten Stress, Infektionen oder Traumata sein. Ähnlich wie bei der RA

kommt es zur Invasion von Entzündungszellen in die Synovialis, woraufhin vermehrt Zytokine ausgeschüttet werden und in einer chronischen Entzündung resultieren. Die durch die Ödeme und verstärkte Vaskularisation bedingte Verdickung der Synovialmembran wirkt durch die Anlockung von phagozytierenden Makrophagen knochen- und knorpelzerstörend. (133) Diskutiert wird weiterhin der Stellenwert von bestimmten HLA-Konstellationen. Im Fokus stehen hierbei HLA-DR 4, HLA-DR5,-6,-8. Die weltweite Inzidenz liegt bei rund 14/100.000 betroffenen Kindern pro Jahr. (132)

Das Leitsymptom ist eine anhaltende Arthritis, wobei im Normalfall nur ein Gelenk betroffen ist, jedoch sind oligoartikuläre und/oder polyartikuläre Verlaufsformen nicht unüblich. Im Rahmen der bestehenden Entzündung kommt es zu den klassischen Symptomen einer Schwellung, Schmerzen, Rötung, Steifigkeit und Bewegungseinschränkung. Bei einer Oligoarthritis sind vor allem die großen Gelenke wie das Knie betroffen, wohingegen bei der Polyarthritis ein überwiegend symmetrisches Befallsmuster großer und kleiner Gelenke vorliegt. Schleimbeutel- und Sehnenscheidenentzündungen sind ebenfalls nicht unüblich. Rheumaknoten treten wenn dann nur bei der Rheumafaktor positiven Polyarthritis auf, sind aber keinesfalls so häufig wie bei der klassischen RA. Die besondere Gefahr einer solchen Erkrankung liegt darin, dass durch diese Gelenkeinschränkungen, Schonhaltungen und letztendlich auch Gelenksdestruktionen irreversible Schäden auftreten, die im weiteren Leben eine maßgebliche Beeinträchtigung darstellen können. Selbst das Längenwachstum kann in Mitleidenschaft gezogen werden, daher ist es essenziell, eine zielgerichtete Therapie einzuleiten, um die altersgemäße Entwicklung weitestgehend nicht zu beeinträchtigen. Wie bei der RA können auch extraartikuläre Manifestationen vorliegen, die auf einen besonders schweren Verlauf deuten. Typisch sind Fieber und eine Beteiligung der inneren Organe wie Leber und Milz (Hepatosplenomegalie) oder auch der Augen (Iridozyklitis). (133)

Die juvenile idiopathische Arthritis lässt sich in 7 (komplett unabhängige) Subformen unterteilen. Man unterscheidet die Rheumafaktor positive oder negative Form, Oligoarthritis, Systemische Arthritis (Still-Syndrom), juvenile Psoriasisarthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis. Um die einzelnen Verlaufsformen richtig einzuteilen, wurden Ausschlusskriterien eingeführt. Trifft ein Ausschlusskriterium zu, muss es sich definitiv um eine andere Erkrankung oder Subform handeln. (132)

Im Vergleich zur Rheumatoiden Arthritis im Erwachsenenalter ist die Rheumafaktor positive Polyarthritits jene Subform, die hinsichtlich der Symptome und der Pathogenese der chronischen Polyarthritits am ehesten entspricht. Kennzeichnend ist hierbei der nachweisbare Rheumafaktor. Diese Form gilt als besonders problematisch und eine Manifestation findet üblicherweise um das 8. Lebensjahr oder in der Pubertät statt. Die typischerweise bei RA im Erwachsenenalter auftretende Ulnadeviation und Radialdeviation werden häufig beobachtet. (132,133) Im Röntgen erkennt man frühzeitige Erosionen an den Hand-, Finger- und Zehengelenken. (134) Bei längerem Verlauf kommt es ebenfalls zu einer Knochendestruktion. Sehr problematisch stellt sich die Entwicklung einer immunkomplexmedierten rheumatoiden Vaskulitis, dem Sjörgen oder auch dem Felty – Syndrom dar. Um die Diagnose zu stellen, dürfen folgende Ausschlusskriterien nicht zutreffen. Einerseits darf keine Psoriasisanamnese bei der Patientin oder dem Patienten selbst oder einem Verwandten vorliegen; weiteres darf HLA-B27 nicht positiv sein und es darf keine systemische Arthritis vorliegen. (132,133)

Die Labordiagnostik zeigt normalerweise positive Rheumafaktoren, erhöhte CRP/BSG Werte, positive antinukleäre Antikörper in 75% der Fälle und eine HLA – Assoziation mit HLA-DR4. (133)

Die Diagnostik gestaltet sich ähnlich jener der Rheumatoiden Arthritis. Im Normalfall reichen das klinische Erscheinungsbild, labordiagnostische Untersuchungen sowie eine Arthrosonographie oder ein Röntgen aus. Bei besonderen Fragestellungen kann auch ein MRT zum Einsatz kommen. (133) Das CT bietet zwar die hervorragende Möglichkeit komplexe knöcherne Veränderungen, z.B. an der Wirbelsäule, zu objektivieren, jedoch wird es aufgrund der Strahlenbelastung eher mit Vorsicht eingesetzt. (134)

Die Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis verläuft nach einem ähnlichen Schema wie die der Rheumatoiden Arthritis. Grundsätzlich wird mit NSAR begonnen und bei fehlendem Ansprechen noch dazu ein DMARD, im Normalfall Methotrexat (bei seropositiver Polyarthritits) verordnet. Wenn bis dahin keine nennenswerten Erfolge verzeichnet werden können, muss auf TNF-alpha Hemmer, Adalimumab oder Interleukin 1-Hemmer umgestiegen werden. Glucocorticoide werden mit Vorsicht eingesetzt, da die Nebenwirkungen doch drastisch sein können, daher kommen sie nur als Überbrückungstherapie oder bei besonders schweren Verläufen zum Einsatz. Die zwar sehr

potente Wirkung einer Entzündungshemmung wird durch den möglichen Wachstumsstillstand, Osteoporose oder diverse pathologische Frakturen überboten. Die Dosierungen müssen selbstverständlich altersentsprechend angepasst werden, was speziell ausgebildeten Kinderrheumatologen vorbehalten ist. Diese erstellen den individuellen Therapieplan und entscheiden über Diagnose, Medikamente sowie Dosierungen und sind zuständig für die Überwachung der Kinder. Die nichtmedikamentösen Therapieformen setzen sich vor allem aus Physio- und Ergotherapie zusammen. Möglich sind auch operative Sanierungen und ganz besonders wichtig ist auch eine adäquate sozialpädagogische bzw. psychologische Betreuung. (132,133) Der Wirkstoff Tofacitinib besitzt als einziger JAK-Inhibitor die Zulassung zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis und Psoriasis Arthritis für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren. Die Zulassung erfolgte im August 2021 und kommt für jene Kinder in Frage, bei denen mehrere Gelenke betroffen und alle vorausgegangenen Therapien gescheitert sind. Die Dosierung wird an das Körpergewicht angepasst und es wird ein Behandlungszeitraum von 18 Wochen empfohlen. (81,135)

Die Prognose ist generell zufriedenstellend, sofern eine adäquate Therapie eingeleitet wird. In diesem Fall kann man mit 85% Wahrscheinlichkeit mit einer Remission bzw. keiner Dauerinvalidität im Erwachsenenalter rechnen. Kommt es zu einem Befall der Augen, kann dies in 30% der Fälle zu einer dauerhaften Erblindung führen. (132)

## **5.2 Seniorinnen und Senioren**

Das menschliche Immunsystem verändert sich, durch einen Prozess, der als Immunoseneszenz bezeichnet wird, mit fortlaufendem Alter. Rheumapatientinnen und -patienten scheinen laut aktueller Forschung an einer beschleunigten und früher beginnenden Alterung und im Zuge dessen gleichzeitig verfrühten Immunoseneszenz zu leiden. Die Immunoseneszenz betrifft das gesamte Immunsystem des menschlichen Körpers, wobei die T-Zellen am häufigsten betroffen sind. Der Abbau von T-Zellen im Alter ist als physiologisch anzusehen und um diesen physiologischen Prozess zu kompensieren, proliferieren periphere T-Zellen. Je älter das Individuum ist, desto weniger neue Zellen werden gebildet und bereits vorhandene Zellen altern und werden erschöpft. Gealterte T-Zellen sind durch einen Verlust der CD28 Expression gekennzeichnet, die maßgeblich daran beteiligt ist, körperfremde Zellen zu erkennen. Daher führen CD28 negative T – Zellen zu

einer erniedrigten Immuntoleranz mit einer dahingehend erhöhten Wahrscheinlichkeit an einer Autoimmunerkrankung, wie z.B. der RA, zu erkranken. Ein neuer Therapieansatzpunkt und Ziel der Forschung ist es, eine T-Zell gerichtete Therapie bei RA Patientinnen und Patienten zu entwickeln. Patientinnen und Patienten, welche an einer RA leiden, entwickeln das Phänomen der Immunoseneszenz im Schnitt 20-30 Jahre früher. (136)

Die Immunoseneszenz ist durch eine verminderte Funktion des adaptiven Immunsystems und gleichzeitig mit einer erhöhten Funktion bzw. Überfunktion des angeborenen Immunsystems gekennzeichnet. Besonders die Überfunktion des angeborenen Immunsystems führt zu chronischen Entzündungsreaktionen im Körper, erhöhter Infektanfälligkeit, Malignomen und Autoimmunerkrankungen. Es treten vermehrt inflammatorische CD4+ T-Zellen und M1 Makrophagen auf. Dies resultiert in einer verlangsamten Wundheilung, Knochenschwund und Gelenksentzündungen. Auf zellulärer Ebene führen die vorzeitige Verkürzung der Telomere der Chromosomen und die erniedrigte Qualität und Effektivität der DNA-Reparaturmechanismen zu einer Immunoseneszenz. Die unterschiedlichen Therapieansätze erzielen in verschiedenen Altersklassen gleichwertige Ergebnisse, dabei sind vor allem csDMARDs und Biologicals hervorzuheben. (136) Eine groß angelegte Kohortenstudie aus Japan hat den Einsatz von bDMARDs zwischen früh- und späterkranken RA-Patientinnen und Patienten verglichen und konnte eine solide Wirksamkeit in allen Altersgruppen beweisen. (137) Daten von der British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) bestätigten, dass Tumornekrosefaktor-Alpha Inhibitoren (TNFi) besonders bei späterkranken RA Patientinnen und Patienten zu wirken scheinen. Hingegen wurde bei einer Studie der BSRBR beobachtet, dass besonders ältere Patientinnen und Patienten die Therapie aufgrund von einem vermehrten Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen nicht fortführen wollten. (138)

Die Kombination aus Etanercept und Methotrexat zeigte eine große Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten mit langer Krankheitsdauer, bei späterkranken RA Patientinnen und Patienten und auch eine große Wirksamkeit in allen Altersgruppen. (139–143) TNFi zeigen leichte Unterschiede in der Effektivität in den verschiedenen Altersgruppen. Besonders Patientinnen und Patienten, die älter als 70 Jahre waren, haben unter einer TNFi Therapie nur eine klinische jedoch keine funktionelle Verbesserung erzielt. Dies wurde durch das Vorhandensein von Komorbiditäten wie Osteoarthritis erklärt. (144,145)

Abatacept nimmt eine wichtige Rolle in der Therapie der späterkrankten RA Patientinnen und Patienten ein. In einer japanischen Multikohortenstudie wurden 7 bDMARDs, mit besonderem Augenmerk auf Toleranz und klinische Wirksamkeit, verglichen. Dabei zeigte Abatacept die besten Resultate. (146) Weiters zeigte eine französische Studie, dass Abatacept besonders als „Follow Up“ Therapie bei späterkrankten Patientinnen und Patienten sinnvoll ist. (147) Kürzlich durchgeführte Studien zeigten auch große Erfolge bei der Einnahme von JAKi wie Tofacitinib und Baricitinib. (148,149)

Die Effektivität von Tocilizumab und Rituximab ist bei späterkrankten RA Patientinnen und Patienten eher bescheiden. Eine französische Studie hat gezeigt, dass bei 222 RA Patientinnen und Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, darunter 61 Patientinnen und Patienten, die über 65 Jahre alt waren, eine deutlich geringere klinische Verbesserung erfuhr, als die jüngere Vergleichspopulation. (150) Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Verwendung mit Rituximab beobachtet, hierbei jedoch bei Patientinnen und Patienten, die älter als 75 Jahre waren. (151)

### **5.3 Fehlendes Ansprechen auf Therapien**

Mittlerweile gibt es zwar viele verschiedenen Therapieansätze zur Behandlung einer RA, jedoch wird in einigen Fällen kein Therapieerfolg erreicht. Daher wurde der Begriff "difficult to treat rheumatoid arthritis" (D2T RA) geprägt, der jene Patientinnen und Patienten umfasst, welche durch die üblichen Therapiestrategien eine unzureichende klinische Verbesserung erreichen. Das Ziel der EULAR-Management-Empfehlungen ist es, alle entzündlichen und nicht-entzündlichen Faktoren, die der D2T RA zugrunde liegen, zu definieren. Dies umfasst sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten und ist ergänzend zu den bestehenden RA-Empfehlungen verfügbar. Als ein wesentlicher erster Schritt bei der Entwicklung von Empfehlungen für die D2T RA wurde eine Terminologie und eine Definition von D2T RA "schwierig zu behandeln" gewählt. Damit werden die möglichen klinischen Szenarien am besten erfasst. Die akzeptable GCC-Dosis für die chronische Anwendung bleibt in Diskussion, obwohl es eine signifikante Gruppe von RA- Patientinnen und Patienten gibt, die langfristig mit GCC behandelt wird. Die aktuellen EULAR RA-Richtlinien empfehlen, den Einsatz von GCC zu

erwägen, wenn csDMARDs eingeleitet werden oder bei einem Wechsel von csDMARDs. GCC sollten auf jeden Fall in der kleinstmöglichen Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum verordnet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Hauptziel der RA-Behandlung darin besteht, eine anhaltende Remission oder zumindest eine minimale Krankheitsaktivität zu erreichen. (152)

#### **5.4 Vorhergehende Therapien**

Es wurde erkannt, dass nach einer 24 Wochen Behandlung jene Patientinnen und Patienten, welche im Vorhinein mit mehr DMARDs therapiert wurden, eine geringere Verbesserung bezüglich ihrer Krankheitsaktivität erzielten, als jene, welche weniger DMARDs Präparate eingenommen hatten. Ähnliches wurde bei längerer Krankheitsdauer beobachtet, hier waren die Ergebnisse jedoch deutlich variabler. Am deutlichsten wurde dies bei Patientinnen und Patienten beobachtet, die Methotrexat  $\geq 2$  DMARDs erhalten hatten, im Vergleich zu Methotrexat mit 0-1 vorherigen DMARDs. (153) Eine Verbesserung der HAQ nimmt jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer ab, aber auch der alleinige HAQ-DI war im Vergleich zum Ausgangswert bei längerer Krankheitsdauer schlechter. Dies zeigte, in Übereinstimmung mit früheren Studien, dass die körperlichen Funktionen eine aktivitätsbezogene und eine schädigungsbezogene Komponente haben müssen und mit zunehmender Schädigung (die mit zunehmender Krankheitsdauer im Normalfall ansteigt), eine Verbesserung des HAQ-DI deutlich erschwert wird. (154,155) Es wurde beobachtet, dass eine längere Krankheitsdauer und die vorherige Anwendung von biologischen DMARDs (TNFi), aber nicht csDMARDs, mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden sind, eine anhaltende Remission zu erreichen. (156) Ein direkter Zusammenhang zwischen zunehmender Krankheitsdauer und der Anzahl vorheriger DMARDs bezüglich der Krankheitsaktivität ist wahrscheinlich, jedoch könnten aufgrund der variablen Studienergebnisse auch andere Mechanismen zu diesem Effekt beitragen. Somit kann man behaupten, dass ein abnehmendes Ansprechen auf die Therapie eher auf das Versagen mehrerer vorausgegangener Therapien zurückzuführen ist und nicht auf eine längere Krankheitsdauer. (157) Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass längere Verzögerungen und/oder der Einsatz mehrerer DMARDs vor dem Beginn einer Therapie mit einem TNFi (z.B. Adalimumab) das potenzielle Ausmaß des Ansprechens des TNFi reduzieren. (158) Wichtig zu erwähnen ist, dass die European League Against Rheumatism das Versagen von

zwei csDMARDs zu einem schlechten prognostischen Marker erklärt hat. (159) Patientinnen und Patienten profitieren bei einem Nicht-Ansprechen der MTX Therapie am meisten von einer Adalimumabgabe. (160) Dies ist nur der Beweis dafür, dass die Therapien oft angepasst werden müssen und dafür speziell ausgebildete Rheumatologinnen und Rheumatologen notwendig sind. Eine allgemein gültige Aussage zu tätigen ist nicht möglich, jedoch lässt sich sagen, dass die Anzahl der vorausgegangenen DMARDs Therapien und die Krankheitsdauer die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit RA beeinflusst. Die Anzahl der vorausgegangenen DMARDs Therapien scheint jedoch unabhängig von der Krankheitsdauer die Krankheitsaktivität zu beeinflussen. Daher lautet die Empfehlung eine Kombinationstherapie mit einem biologischen Wirkstoff und Methotrexat bei jenen Patientinnen und Patienten einzuleiten, welche unzureichend auf eine alleinige MTX Therapie angesprochen haben. (153)

## **6 Präferenzen der Patientinnen und Patienten in der Behandlung der chronischen Polyarthrit**

In diesem Kapitel sollen die unterschiedlichen Behandlungspräferenzen von Patientinnen und Patienten, die an Rheumatoider Arthritis leiden, beleuchtet werden. Anhand der Ergebnisse kann man erkennen, dass Patientinnen und Patienten eine an sie angepasste Therapie schätzen und ein universell anwendbares Therapieschema nicht umsetzbar ist. (161)

Die Behandlungspräferenzen von Patientinnen und Patienten mit früher RA (weniger als zwei Jahre seit der Diagnose) wurden anhand eines Discrete-Choice-Experiments untersucht. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer haben sich am meisten eine Verbesserung eines Hauptsymptoms (Schmerzen, geschwollene und zarte Gelenke) und die Verringerung des Risikos einer schweren Gelenkschädigung gewünscht. Die Patientinnen und Patienten betrachteten ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen oder ein mögliches Krebsrisiko als die für sie wichtigsten Nebenwirkungen. Jedoch waren die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereit, diese Risiken für eine 15%ige Erhöhung der Chance auf eine Verbesserung eines Hauptsymptoms zu akzeptieren. Durch eine Latenzklassenanalyse konnten zwei Patientinnen- und Patientengruppen identifiziert werden. Dabei waren 54% eher risikoscheu (gegenüber einem erhöhten Krebs- und/oder Infektionsrisiko) und die übrigen

konzentrierten sich fast ausschließlich auf den Nutzen der Behandlung. (162) Husni et al. (163) beschäftigten sich mit den Präferenzen von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA anhand eines Discrete-Choice-Experiments, in dem hypothetische RA-Behandlungen mit unterschiedlichen Wirksamkeitsgraden, Nebenwirkungen und anderen Attributen wie Verabreichungsart, Dosishäufigkeit und Kosten vorgeschlagen wurden. Die Teilnehmer waren bereit, ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (abnormale Laborergebnisse, schwere Infektionen und Neoplasien) in Kauf zu nehmen, um eine Verringerung der RA-bedingten Schmerzen, die Abnahme angeschwollener Gelenke und eine Verbesserung der körperlichen Funktion zu erreichen. (163) Hazlewood et al. (164,165) versuchten, die Patientinnen- und Patientenpräferenzen in die Behandlungsempfehlungen einzubeziehen. Dies zeichnet den GRADE-Ansatz (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), für die Entwicklung von Behandlungsempfehlungen besonders aus. Nach Abschluss einer Cochrane-Netzwerk-Metaanalyse von Methotrexat und Methotrexat-basierter Kombinationstherapie mit traditionellen und biologischen DMARDs fanden sie heraus, dass die Entwicklung und Einstufung der Stärke der Behandlungsempfehlung besonders das Abwägen von Kompromissen zwischen Wirksamkeit, möglichen Nebenwirkungen und Dosierungsschema erfordert. Das Ziel war es, einen neuartigen Bayes'schen Ansatz (eine allgemein gültige a priori Wahrscheinlichkeit) zu entwickeln, um die Daten der gemessenen Patientinnen- und Patientenpräferenzen für diese Kompromisse aus ihrer früheren Studie mit den Ergebnisschätzungen aus der Netzwerk-Metaanalyse für die Betrachtung von zwei klinischen Fragen zu kombinieren: 1) die Wahl von Methotrexat versus Triple-Therapie als Erstbehandlung 2) die Wahl von Triple-Therapie versus Methotrexat und Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf Methotrexat. Beobachtet wurde, dass erstens die meisten Patientinnen und Patienten (einschließlich Methotrexat-naiver Patientinnen und Patienten) eine Dreifachtherapie als Erstbehandlung bevorzugten, wobei die höhere Wahrscheinlichkeit einer Symptombesserung die zusätzliche „Pillenlast“ und die regelmäßigen Augenuntersuchungen aufwiegt, und dass zweitens Patientinnen und Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Methotrexat aufgrund einer größeren Anzahl von Kompromissen unterschiedliche Präferenzen hatten. Diese beinhalteten Unterschiede bei den Ergebnissen, Dosierungsschemata, seltenen Nebenwirkungen und der Überwachung. (164,165) Die Behandlungspräferenzen von RA- Patientinnen und Patienten für Triple-Therapie, Biologika und Janus-Kinase-Inhibitoren wurden von Fraenkel et al. (166) mit

Hilfe einer Conjoint-Analyse-Umfrage ermittelt. Die Präferenzen wurden auf der Basis von Trade-offs der Patientinnen und Patienten zwischen Verabreichungsweg, Wirkungseintritt, unerwünschten Nebenwirkungen, schweren Infektionen, sehr seltenen Nebenwirkungen, Zeit auf dem Markt und Erschwinglichkeit geschätzt. Unter Verwendung der Latent-Class-Analyse ergaben sich fünf Präferenz-Phänotypen: Mitglieder der größten Gruppe (38,4 %) wurden am meisten von den Kosten der Medikamente abgeschreckt, Mitglieder der zweitgrößten Gruppe (25,8 %) waren besorgt über das Risiko lästige Nebenwirkungen zu entwickeln und die Mitglieder der drittgrößten Gruppe (18 %) waren am meisten vom Wirkungseintritt sowie dem Risiko schwere Infektionen zu erleiden verunsichert. Die beiden kleinsten Gruppen waren darüber besorgt sehr seltene Nebenwirkungen (11,2 %) zu entwickeln bzw. gegenüber der Art der Verabreichung skeptisch (6,6 %). (166) Das Wissen und die Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten über Biosimilars wurde bei 121 RA-Patientinnen und Patienten in Belgien (die sowohl mit traditionellen synthetischen DMARDs und/oder Biologika, aber nicht mit Biosimilars behandelt wurden) durch anonyme Web-Umfragen evaluiert. Die Mehrheit (79 %) der Patientinnen und Patienten wusste über Biologika Bescheid, aber nur 49 % hatten von Biosimilars gehört. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden gebeten, anzugeben, worüber sie sich „wundern würden“, wenn eine Ärztin oder ein Arzt ihnen ein Originalpräparat oder ein Biosimilar verschreiben würde. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer hatten ähnliche Bedenken bezüglich der Wirksamkeit, der Nebenwirkungen und der Eignung von Biosimilars gegenüber Originalpräparaten. (167) Hinsichtlich der Verabreichungswege von DMARDs haben Bolge et al. (168) beobachtet, dass über 50 % der RA- Patientinnen und Patienten (die DMARDs einnahmen) sowohl der intravenösen (IV) als auch der subkutanen (SQ) Verabreichungsform offen gegenüberstanden und dass nur 26,3 % der Patientinnen und Patienten subkutane Injektion stark bevorzugten. (168) Louder et al. (169) und Alten et al. (170) fanden in Studien mit Choice-basierten Conjoint-Befragungen bzw. Discrete-Choice-Befragungen heraus, dass Patientinnen und Patienten den Verabreichungsweg als wichtigstes Attribut betrachteten und dieser somit stark die Behandlungspräferenzen beeinflusst. Dabei bevorzugt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten den oralen Verabreichungsweg gegenüber anderen Möglichkeiten. (169,170) Emadi et al. (171) untersuchten 294 RA- Patientinnen und Patienten mithilfe eines Fragebogens, um den bevorzugten Verabreichungsweg ihrer RA-Behandlung zu ermitteln. Die Teilnehmer äußerten die höchste Präferenz für eine orale Therapie (69 %) im Vergleich zu einer Injektionstherapie (23 %) und einer Infusionstherapie (8 %); außerdem wünschten 85 % der Patientinnen und Patienten, bei einer oralen Therapie

zu bleiben, im Vergleich zu 63 % der Patientinnen und Patienten mit einer Infusionstherapie und 58 % der Patientinnen und Patienten mit einer subkutanen Therapie. (171) Bolge et al. (172) führten Telefoninterviews mit 405 Patientinnen und Patienten durch. Jene erhielten eine IV-Therapie [darunter 204 (50,4 %) mit RA]. Es wurde festgestellt, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten die IV-Medikation der Subkutan-Injektion vorzog, wobei die häufigsten Gründe für die Bevorzugung der IV-Therapie die Abneigung gegenüber der Selbstinjektion, die weniger häufige Dosierung und die Bevorzugung der Verabreichung durch eine medizinische Fachkraft waren. (172) Gaylis et al. (173) führten eine nicht-interventionelle, auf einem Patientenfragebogen basierende Studie an 100 Patientinnen und Patienten mit entzündlicher Arthritis durch. Diese erhielten zu dieser Zeit IV-Biologika, darunter 31 Patientinnen und Patienten, die zuvor mit subkutanen Medikamenten behandelt worden waren. Sie fanden heraus, dass die Patientinnen und Patienten die IV-Therapie positiv beurteilen, wobei 90 % der Patientinnen und Patienten ihre Zufriedenheit mit der derzeitigen IV-Therapie auf einer 5-Punkte-Likert-Skala mit 4 oder 5 bewerteten. (173) Desplats et al. (174) analysierten die Präferenzen für die Umstellung von einer intravenösen auf eine subkutane Verabreichung bei 127 mit Tocilizumab und 74 mit Abatacept behandelten Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit einer positiven Einstellung zur Umstellung nannten die größere Bequemlichkeit (d.h. Bedenken wegen wiederholter Krankenhausbesuche für IV-Infusionen und größere Autonomie bei subkutanen Injektionen) als für sie wichtigstes Attribut, während diejenigen, die eine Umstellung ablehnten, Bedenken bezüglich mangelnder Nachsorge, fehlender medizinischer Unterstützung während der Subkutan-Injektion, Angst vor Nebenwirkungen und Angst vor subkutanen Injektionen hatten. Mehrere Studien untersuchten die Präferenzen der Patientinnen und Patienten bezüglich der Verabreichungsart mit einem Autoinjektor. (174) Die GO-SAVE-Studie ergab, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten über weniger Unbehagen, Rötungen, Schmerzen, Stechen und Brennen mit dem Golimumab-Autoinjektor im Vergleich zu ihren vorherigen Adalimumab- oder Etanerceptinjektionen berichteten. (175) Die Phase-3-Studie SARIL-RA-EASY untersuchte die Verwendung des Autoinjektors (Pen) bei RA Patientinnen und Patienten, die Sarilumab verabreicht bekamen, im Vergleich zur vorgefüllten Spritze. In dieser Studie berichtete die Mehrheit der Patientinnen und Patienten über eine einfache Anwendung und Zufriedenheit mit dem Autoinjektor bei ähnlicher Sicherheit und Wirksamkeit im Vergleich zur Spritze. (176) Die Home Use Study und die Patient Preference Study untersuchten den wiederverwendbaren AutoTouch™-Autoinjektor im Vergleich zum derzeit auf dem Markt befindlichen

SureClick®-Einweg-Autoinjektor bei Patientinnen und Patienten mit entzündlicher Arthritis. Sie fanden heraus, dass mehr Patientinnen und Patienten den AutoTouch™ aufgrund der zusätzlichen Einfachheit der Selbstinjektion, des Drückens des Startknopfes, des Verfolgens des Injektionsvorgangs und der Gewissheit, zu wissen, wann die Injektion abgeschlossen ist, bevorzugten. (177) Black et al. (178) untersuchten die Patientinnen- und Patientenperspektive zu Glucocorticoiden mit einer Querschnittsbefragung bei Patientinnen und Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (25% mit RA). Mehr als die Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren der Meinung, dass Glucocorticoide ihre Symptome signifikant verbesserten und der Nutzen größer war als die aufgetretenen Nebenwirkungen. Die Patientinnen und Patienten bewerteten Hautverdünnung und/oder leichte Blutergüsse, Schlafstörungen, Stimmungsstörungen und die Veränderung der Gesichtsform als die schlimmsten unerwünschten Wirkungen. (178) Die Präferenzen für eine Erhöhung oder Erniedrigung der Dosis wurden ebenfalls untersucht. Die Präferenzen der Patientinnen und Patienten in Bezug auf die Intensivierung der Medikation wurden bei Patientinnen und Patienten mit etablierter RA mit einer medianen Krankheitsdauer von acht Jahren anhand von Fragebögen zur subjektiven Gesundheitsveränderung, zur Zufriedenheit mit dem aktuellen Gesundheitszustand, zur Bereitschaft, die Therapie zu ändern, und zur erwarteten Gesundheitsveränderung bis zum nächsten Besuch untersucht. Hendrikx et al. (179) verwendeten eine logistische Regression, um unabhängige Assoziationen zwischen diesen Messgrößen, klinischen Messgrößen und der tatsächlichen DMARD-/Biologika-Intensivierung zu bewerten. Sie fanden heraus, dass alle Messgrößen der Patientinnen- und Patientenwahrnehmung signifikante Assoziationen unabhängig von den klinischen Messgrößen aufwiesen, wobei die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten, die Therapie zu eskalieren, stark mit der Zufriedenheit über ihren aktuellen Gesundheitszustand verbunden war. (179) Die Präferenzen der Patientinnen und Patienten für eine Dosisreduktion wurden von Verhoef et al. (180) anhand einer Mixed-Methods-Studie untersucht. Es wurden jene Faktoren identifiziert, die für RA Patientinnen und Patienten eine Rolle spielen, wenn sie eine schrittweise Verringerung der Dosis ihres Biologikums bis zum Absetzen in Betracht ziehen. Die meisten Teilnehmerinnen und Teilnehmer berichteten von einer positiven Einstellung zur Dosisreduktion von Biologika, äußerten jedoch Bedenken hinsichtlich eines möglichen Krankheitsschubs, der zu verstärkten Schmerzen und/oder Funktionseinbußen führen könnte. Zusätzlich bekundeten die Patientinnen und Patienten, dass es für sie wichtig sei, die Möglichkeit zu kennen, die Dosis zu erhöhen, wenn der Plan zur Dosisreduktion nicht erfolgreich sei. (180)

## 7 Zukunftsaussichten und Diskussion

Mit Hilfe der Janus-Kinase-Inhibitoren wurde ein neuer und fast schon bahnbrechender Erfolg in der Therapie chronischer entzündlicher Autoimmunerkrankungen gefeiert. Eine gewisse Euphorie ist durchaus angebracht, da solche zielgerichteten Therapieformen womöglich in naher Zukunft viele bisher bekannte Medikamentengruppen vollkommen ersetzen werden. Natürlich müssen noch eine Reihe weiterer klinischer Studien folgen und vor allem auch Langzeitergebnisse abgewartet werden, dennoch befindet sich das Thema „Immunmodulierende Pharmaka“ generell im Aufwind. Viele Wirkstoffe stehen kurz vor ihrer Zulassung oder haben diese schon hinter sich. Nachfolgend werden noch die neuesten Pharmaka und Indikationsspektren angerissen.

Beim Wirkstoff Filgotinib handelt es sich um einen oralen, ATP-kompetitiven, reversiblen, präferentiellen JAK1-Inhibitor, der zur Behandlung von entzündlichen Autoimmunerkrankungen, einschließlich entzündlicher Arthritis und entzündlicher Darmerkrankungen, entwickelt wurde. Filgotinib moduliert den JAK-STAT-Signalweg indem es die Phosphorylierung und Aktivierung von STATs inhibiert. Die erste Zulassung erfolgte 2020 in Japan und in der EU. Verwendet wird der Wirkstoff bei mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Polyarthrit bei Erwachsenen, welche inadäquat auf vorherige DMARDs reagiert haben. Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib laufen weltweit. (181)

Bei Upadacitinib handelt es sich ebenfalls um einen selektiven JAK-1 Inhibitor. Die Indikation ist ebenfalls die eines Reservemedikaments bei der Behandlung der chronischen Polyarthrit bei unzureichender Wirkung anderer DMARDs. In klinischen Studien konnten bisher ebenfalls sehr gute Ergebnisse objektiviert werden. Der klinische und funktionelle Outcome war im Vergleich zu Methotrexat signifikant besser und die Sicherheit des Wirkstoffs ist ebenfalls zufriedenstellend. (182) Für die Therapie mittelschwerer bis schwerer Rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis, aktiver ankylosierender Spondylitis und seit neuestem atopischer Dermatitis ist Upadacitinib in den Vereinigten Staaten von Amerika und der Europäische Union seit 2019 zugelassen. (183)

Die bisher auf dem Markt befindlichen JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Peficitinib und Baricitinib haben schon sehr gute Therapieerfolge geliefert. Die Zulassung neuerer JAK-Inhibitoren, die noch in klinischer Erprobung sind, wird definitiv bald folgen und weitere Verbesserungen in der gezielten Therapie der chronischen Polyarthritiden bieten. (184)

In Zukunft werden Janus-Kinase-Inhibitoren vermutlich die Basistherapie einer chronischen Polyarthritiden darstellen. Die ersten zur Verfügung stehenden Janus-Kinase-Inhibitoren haben noch mehrere JAK-Moleküle inhibiert, wohingegen die zweite Generation noch spezifischer einzelne Enzyme blockieren kann. Dabei handelt es sich um die bereits oben erwähnten Upadacitinib und Filgotinib. Diese Medikamentengruppe ist nicht nur für Rheumatoide Arthritis Patientinnen und Patienten hochinteressant, sondern für alle jene, die an chronischen Autoimmunerkrankungen leiden. Es muss aber eine Vielzahl an weiteren Studien folgen, um das volle Ausmaß des Potenzials dieser Wirkstoffgruppe auszuschöpfen. Es dürfen nicht nur die positiven Auswirkungen auf chronisch entzündliche Autoimmunerkrankungen, sondern auch die möglichen negativen Wirkungen einer längerfristigen Einnahme auf den menschlichen Organismus beurteilt werden. Nichtsdestotrotz sind die bisher durchgeführten Studien und in klinischer Anwendung verschriebenen Wirkstoffe vielversprechend, da sie einerseits eine zufriedenstellende Wirksamkeit und andererseits ein vielversprechendes Sicherheitsprofil zeigen. (61)

Das Indikationsspektrum für JAKi wird laufend erweitert. Wo der erste Vertreter (Ruxolitinib) der JAK-Inhibitoren nur bei Myelofibrose und Polycythaemia vera zum Einsatz kam, konnte mithilfe der aktuelleren Vertreter (Tofacitinib und Baricitinib) ein größeres Spektrum abgedeckt werden. Die neuesten Vertreter sind wie erwähnt Filgotinib, Upadacitinib sowie der aktuellste Vertreter Fedratinib. Alle sind bzw. werden in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis verwendet. Ihr Einsatzgebiet wird sich durch die kommende Zulassungswelle deutlich erweitern, da vor allem Erkrankungen aus dem dermatologischen Bereich, wie z.B. Neurodermitis, Psoriasis, Lupus und Vitiligo, zukünftig mit JAK-Inhibitoren behandelt werden können. (185) Besonderer Vorteil von JAK-Inhibitoren ist, dass sie die Funktion der Glucocorticoide bei dermatologischen Erkrankungen weitestgehend ersetzen könnten. (186) Die unterschiedlichen Nebenwirkungen deuten laut aktuellsten Studien auf keinen Klasseneffekt hin, dennoch sind weiterhin Untersuchungen hinsichtlich dieses Problems notwendig. Die hervorragende Wirksamkeit und die geringen Nebenwirkungen sprechen jedoch für sich. (185)

Egal ob Janus-Kinase-Inhibitoren, Biologicals oder auch konventionelle DMARDs, alle Substanzen bieten die Möglichkeit eine Rheumatoide Arthritis zu behandeln. Diese Vielfalt an verschiedenen Pharmaka führt zu einer Uneinigkeit bezüglich der ausgesprochenen Empfehlungen. Konventionelle DMARDs bleiben vermutlich die Standardtherapie bei Erkrankungsbeginn, wohingegen der Klassenkampf bei fortschreitender Erkrankung zwischen Biologicals und JAKi noch ausgefochten werden muss. Biologicals bewähren sich seit Jahren in der Therapie chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen, wobei die im Aufwind befindlichen JAKi mittlerweile als eine gleichwertige Alternative angesehen werden können. Die Frage, ob nun ein Biological oder JAKi verschrieben wird, hängt nicht nur von den individuellen Behandlungspräferenzen der Ärztin oder des Arztes ab, sondern vor allem auch vom Mut etwas Neues auszuprobieren zu wollen. Die Daten aus den klinischen Studien sind vielversprechend, jedoch tauchen immer wieder unerwünschte Nebenwirkungen auf, wobei ein Klasseneffekt noch bis auf weiteres dementiert wird. Zusätzlich handelt es sich um eine neue Medikamentengruppe, daher sind die heiß erwarteten Langzeitstudien noch für längere Zeit nicht verfügbar. Das Risiko, dass die JAKi auf lange Sicht nicht so erfolgversprechend wirken wie erwartet, ist gegeben. Daher sollte man sich in Geduld üben und abwarten, welche Ergebnisse und Daten zukünftige Studien liefern werden. Besonders die Frage, ob die neuerdings aufgetretenen Nebenwirkungen doch nicht auf einem Klasseneffekt beruhen, beschäftigt aktuell die verantwortlichen pharmazeutischen Institute sehr. Ein Rückruf oder gar eine Empfehlung JAKi nicht mehr einzunehmen, blieb aber bis dato aus. Immunmodulierende Pharmaka greifen in hochkomplexe Vorgänge ein und erfordern nicht nur ein breitgefächertes Wissen über deren Funktionsweise, sondern auch eine gewisse Entschlossenheit, um den Betroffenen die bestmögliche Therapie zu bieten. Nichtsdestotrotz haben die JAKi bewiesen, wozu die moderne Medizin im Stande ist. Ein solch zielgerichteter Eingriff in komplexe Entzündungsprozesse des menschlichen Körpers war bis dato durch die vergleichsweise unspezifischen Biologicals limitiert. Daher sollte man die JAKi überwiegend als Wegbereiter für neue zielgerichtete immunmodulierende Arzneimittel betrachten. Inwiefern sich die JAKi über die Jahre etablieren werden, wird die Zeit zeigen, aber eines ist sicher, die Pharmakologie begibt sich auf ein Terrain, das noch vor einigen Jahren als eine absolute Fantasievorstellung galt. Die Wissenschaft der immunmodulierenden Arzneimittel wird früher oder später die Therapiemöglichkeiten der heute noch als unheilbar geltenden Autoimmunerkrankungen, wie die der Rheumatoiden Arthritis, fundamental beeinflussen.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Altıok E, Bätge B, Böll B, Brandenburg V. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, Herausgeber. München: Elsevier; 2018. 1209 S.
2. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2020: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2020. 1002 S.
3. Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Oktober 2019;33(5):101477.
4. Holoshitz J. The Rheumatoid Arthritis HLA-DRB1 Shared Epitope. *Curr Opin Rheumatol.* Mai 2010;22(3):293–8.
5. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* Juni 2019;37(3):347–57.
6. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* Juni 2020;110:102400.
7. Böcker W, Heitz PU, Herausgeber. Pathologie: mit ... rund 150 Tabellen. 5., vollst. überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 1064 S.
8. Thomas C, Alexandrakis E, Herausgeber. Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik. 14., neu bearb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2006. 410 S. (Pathologie).
9. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med.* September 2019;40(3):545–60.
10. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* Mai 2020;32(3):255–63.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, u. a. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* September 2010;62(9):2569–81.
12. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 1. Dezember 2012;51(suppl 6):vi5–9.
13. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Arthritis.* 2011;84(11):8.
14. Bönisch H, Graefe KH, Lutz W, Herausgeber. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. 836 S. (Reihe, DUALE REIHE).

15. Netter FH, Tönjes S, Braun B. Netters innere Medizin: mit mehr als 800 Illustrationen von Frank H. Netter. 2., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. 841 S.
16. Hein L, Fischer JW. Taschenatlas Pharmakologie: 178 Farbtafeln. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020. 421 S. (Pharmakologie in Text und Bild).
17. Thakur S, Riyaz B, Patil A, Kaur A, Kapoor B, Mishra V. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: An overview. *Biomed Pharmacother.* Oktober 2018;106:1011–23.
18. GmbH AMDA. Schwangerschaft: Analgetika für werdende Mütter [Internet]. *Pharmazeutische Zeitung online.* [zitiert 9. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-122015/analgetika-fuer-werdende-muetter/>
19. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth W, Henschler D, u. a., Herausgeber. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker.* 12. Auflage. München: Elsevier; 2017. 1113 S.
20. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 4. Juli 2019;10:1545.
21. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-Genomic Effects of Glucocorticoids: an updated View. *Trends Pharmacol Sci.* Januar 2019;40(1):38–49.
22. Ruysen-Witrand A, Constantin A. Controversies in rheumatoid arthritis glucocorticoid therapy. *Joint Bone Spine.* Juli 2018;85(4):417–22.
23. Boers M, Pincus T. Long-term Glucocorticoid Use in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* August 2021;48(8):1342–1342.
24. Jameson, J. Larry: *Harrisons Innere Medizin/4 / D.L. Kasper, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, J. Loscalzo;* Deutsche Ausgabe herausgegeben von: N. Suttrop, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel. - 20. Auflage, deutsche Ausgabe. - [New York]: McGraw-Hill Education 3287-4379 S.
25. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* Oktober 2018;158:502–16.
26. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, u. a. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 31. Mai 2013;2013(5):CD000951.
27. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* Mai 2019;86(3):301–7.

28. Lima A, Bernardes M, Sousa H, Azevedo R, Costa L, Ventura F, u. a. SLC19A1 80G allele as a biomarker of methotrexate-related gastrointestinal toxicity in Portuguese rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. April 2014;15(6):807–20.
29. Ohbayashi M, Suzuki M, Yashiro Y, Fukuwaka S, Yasuda M, Kohyama N, u. a. Induction of pulmonary fibrosis by methotrexate treatment in mice lung in vivo and in vitro. *J Toxicol Sci*. 2010;35(5):653–61.
30. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, u. a. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1. September 1997;127(5):356–64.
31. Grönroos M, Chen M, Jahnukainen T, Capitanio A, Aizman RI, Celsi G. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(5):624–9.
32. Erdbrügger U, de Groot K. Nierenschädigung durch Methotrexat? *Z Für Rheumatol*. 1. September 2011;70(7):549–52.
33. Saleh JZ, Lee LH, Schieke SM, Hosking PR, Hwang ST. Methotrexate-induced CD30(+) T-cell lymphoproliferative disorder of the oral cavity. *JAAD Case Rep*. Juli 2016;2(4):354–6.
34. Kameda H, Okuyama A, Tamaru J ichi, Itoyama S, Iizuka A, Takeuchi T. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1. September 2007;26(9):1585–9.
35. Rizzi R, Curci P, Delia M, Rinaldi E, Chiefa A, Specchia G, u. a. Spontaneous remission of “methotrexate-associated lymphoproliferative disorders” after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. *Med Oncol*. 1. März 2009;26(1):1–9.
36. Wang X, Zhang A, Sun H, Wu G, Sun W, Yan G. Network generation enhances interpretation of proteomics data sets by a combination of two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *Analyst*. 17. September 2012;137(20):4703–11.
37. Altz-Smith M, Kendall LG, Stamm AM. Cryptococcosis associated with low-dose methotrexate for arthritis. *Am J Med*. 1. Juli 1987;83(1):179–81.
38. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology*. 2. August 2021;60(8):3496–502.
39. Ganjei Z, Faraji Dana H, Ebrahimi-Dehkordi S, Alidoust F, Bahmani K. Methotrexate as a safe immunosuppressive agent during the COVID-19 pandemic. *Int Immunopharmacol*. Dezember 2021;101:108324.

40. De Leonardis F, Alivernini S, Bonacci E, Buono AM, Bombardieri S, Ferraccioli GF, u. a. [Italian consensus on the recommendations about the use of methotrexate for the treatment of rheumatic diseases with a focus on rheumatoid arthritis: results from the „3E initiative“]. *Reumatismo*. März 2010;62(1):34–45.
41. Li S tong, Dai Q, Zhang S xian, Liu Y jun, Yu Q qiong, Tan F, u. a. Ulinastatin attenuates LPS-induced inflammation in mouse macrophage RAW264.7 cells by inhibiting the JNK/NF- $\kappa$ B signaling pathway and activating the PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *Acta Pharmacol Sin*. August 2018;39(8):1294–304.
42. Yamazaki H, Nagasaka K. Successful treatment of steroid-resistant methotrexate-induced interstitial pneumonia with peripherally administered ulinastatin. *Mod Rheumatol*. Februar 2011;21(1):79–84.
43. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. November 2017;77(17):1865–79.
44. JMDR\_Certolizumab\_Web\_01.pdf [Internet]. [zitiert 11. Mai 2022]. Verfügbar unter: [http://www.jmdrev.com/fileadmin/user\\_upload/Medien-Dateien/JMDR\\_Certolizumab\\_Web\\_01.pdf](http://www.jmdrev.com/fileadmin/user_upload/Medien-Dateien/JMDR_Certolizumab_Web_01.pdf)
45. Radner H, Aletaha D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. *Wien Med Wochenschr*. Januar 2015;165(1–2):3–9.
46. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, u. a. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501–7.
47. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. Juli 2017;77(11):1221–33.
48. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, u. a. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. November 2019;38(11):2977–94.
49. Wolff-Holz E. Evolution of the EU Biosimilar Framework: Past and Future. :14.
50. Grieshaber-Bouyer R, Lorenz HM. Biosimilars – Chancen und Risiken. *Internist*. Mai 2020;61(5):522–9.
51. Požgain I, Požgain Z, Degme D. Placebo and Nocebo Effect: A Mini-Review. *Psychiatr Danub*. 26(2):8.
52. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, u. a. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. April 2016;34(2):318–28.
53. Garrido-Trigo A, Salas A. Molecular Structure and Function of Janus Kinases: Implications for the Development of Inhibitors. *J Crohns Colitis*. 1. August 2020;14(Supplement\_2):S713–24.

54. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. April 2017;77(5):521–46.
55. Gadina M, Le MT, Schwartz DM, Silvennoinen O, Nakayamada S, Yamaoka K, u. a. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology*. 1. Februar 2019;58(Supplement\_1):i4–16.
56. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology*. 1. Juni 2019;58(6):953–62.
57. jyseleca-epar-product-information\_de.pdf [Internet]. [zitiert 23. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_de.pdf)
58. rinvoq-epar-product-information\_de.pdf [Internet]. [zitiert 23. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)
59. xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii\_de.pdf [Internet]. [zitiert 23. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_de.pdf)
60. Sunzini F, McInnes I, Siebert S. JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. Januar 2020;12:1759720X2093605.
61. Kotyla PJ, Islam MA, Engelmann M. Clinical Aspects of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in the Cardiovascular System in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 7. Oktober 2020;21(19):7390.
62. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. Dezember 2015;17(1):212.
63. Pfizer Shares Co-Primary Endpoint Results from Post-Marketing Required Safety Study of XELJANZ® (tofacitinib) in Subjects with Rheumatoid Arthritis (RA) [Internet]. 2021 [zitiert 23. Februar 2022]. Verfügbar unter: <https://www.businesswire.com/news/home/20210127005184/en/Pfizer-Shares-Co-Primary-Endpoint-Results-from-Post-Marketing-Required-Safety-Study-of-XELJANZ%C2%AE-tofacitinib-in-Subjects-with-Rheumatoid-Arthritis-RA>
64. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, u. a. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. Dezember 2016;46(3):261–71.

65. DAZ.online (cel) CM Apothekerin, Redakteurin. Kardiovaskuläre Probleme unter JAK-Inhibitoren – ein Klasseneffekt? [Internet]. DAZ.online. 2022 [zitiert 10. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/02/15/kardiovaskulaere-probleme-unter-jak-inhibitoren-ein-klasseneffekt>
66. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, u. a. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* Juni 2020;79(6):685–99.
67. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res.* September 2020;Volume 13:519–31.
68. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, u. a. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *The Lancet.* 3. Dezember 2016;388(10061):2763–74.
69. Verschueren P, Cock DD, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, u. a. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis.* 1. März 2017;76(3):511–20.
70. Mazurov V, Denisov L, Gordeev I, Nesmeyanova O, Plaksina T, Ilivanova E, u. a. SAT0206 Results of the alterra clinical trial – the efficacy of the alternative dosing regimen for rituximab biosimilar in bdmards naive patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1. Juni 2018;77(Suppl 2):963–963.
71. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro G da R, Brzezicki J, Hrycaj P, u. a. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):277–90.
72. Dörner T, Weinblatt M, Beneden KV, Dombrecht EJ, Beuf KD, Schoen P, u. a. FRI0239 Results of a phase 2b study of vobarilizumab, an anti-interleukin-6 receptor nanobody, as monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1. Juni 2017;76(Suppl 2):575–575.
73. Smolen JS, Cohen SB, Tony HP, Scheinberg M, Kivitz A, Balanescu A, u. a. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1. September 2017;76(9):1598–602.
74. Matsubara T, Inoue H, Nakajima T, Tanimura K, Sagawa A, Sato Y, u. a. Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naive patients with active rheumatoid arthritis: a randomised placebo-controlled phase IV study. *RMD Open.* Dezember 2018;4(2):e000813.

75. Porter D, Melckebeke J van, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, u. a. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *The Lancet*. 16. Juli 2016;388(10041):239–47.
76. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, u. a. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*. 1. Juni 2017;76(6):1009–19.
77. Genovese M, Westhovens R, Meuleners L, Van der Aa A, Harrison P, Tasset C, u. a. Effect of filgotinib, a selective JAK 1 inhibitor, with and without methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes. *Arthritis Res Ther*. Dezember 2018;20(1):57.
78. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, u. a. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 23. Juni 2018;391(10139):2513–24.
79. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, u. a. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:263.
80. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, u. a. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Juni 2020;79(6):744–59.
81. Kühn A, Horneff G. Januskinase-Inhibitoren in der Kinderrheumatologie: Janus kinase inhibitors in pediatric rheumatology. *Arthritis Rheuma*. April 2021;41(02):137–47.
82. Solimani F, Hilke FJ, Ghoreschi K. Pharmakologie der Januskinaseinhibitoren. *Hautarzt*. Dezember 2019;70(12):934–41.
83. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, u. a. AWMF-Registernummer: 060-004. :7.
84. 060-004m\_S2e\_Therapie\_rheumatoide\_Arthritits\_krankheitsmod\_Med\_2018-10.pdf [Internet]. [zitiert 10. März 2022]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-004m\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritits\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004m_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10.pdf)
85. 060-004l\_S2e\_Therapie\_rheumatoide\_Arthritits\_krankheitsmod\_Med\_2018-10\_01.pdf [Internet]. [zitiert 10. März 2022]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-004l\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritits\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritits_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf)

86. 060-004p\_S2e\_Therapie\_rheumatoide\_Arthritis\_krankheitsmod\_Med\_2018-10\_01.pdf [Internet]. [zitiert 10. März 2022]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/060-004p\\_S2e\\_Therapie\\_rheumatoide\\_Arthritis\\_krankheitsmod\\_Med\\_2018-10\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004p_S2e_Therapie_rheumatoide_Arthritis_krankheitsmod_Med_2018-10_01.pdf)
87. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet*. Juni 2017;389(10086):2338–48.
88. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, u. a. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. Juli 2021;73(7):924–39.
89. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. Juni 2019;56(3):333–45.
90. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. August 2014;35(3):347–69.
91. Kovacs WJ, Olsen NJ. Sexual dimorphism of RA manifestations: genes, hormones and behavior. *Nat Rev Rheumatol*. Mai 2011;7(5):307–10.
92. Murray KE, Moore L, O'Brien C, Clohessy A, Brophy C, Minnock P, u. a. Updated pharmacological management of rheumatoid arthritis for women before, during, and after pregnancy, reflecting recent guidelines. *Ir J Med Sci* 1971 -. Februar 2019;188(1):169–72.
93. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. April 2020;64:52–8.
94. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1. Januar 1994;53(1):54–7.
95. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1. Februar 1994;53(2):112–6.
96. Orellana C, Wedrén S, Källberg H, Holmqvist M, Karlson EW, Alfredsson L, u. a. Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study. *Ann Rheum Dis*. 1. April 2014;73(4):752–5.
97. Hazes JMW, Dijkmans B a. C, Vandenbroucke JP, Vries RRPD, Cats A. Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(12):1770–5.
98. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. Juli 2010;62(7):1842–8.

99. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* November 2004;50(11):3458–67.
100. Brun JG, Nilssen S, Kvåle G. Breast Feeding, other reproductive Factors and Rheumatoid Arthritis. A prospective Study. *Rheumatology.* 1. Juni 1995;34(6):542–6.
101. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Juni 2011;63(6):1517–21.
102. Helland Y, Dagfinrud H, Kvien TK. Perceived influence of health status on sexual activity in RA patients: associations with demographic and disease-related variables. *Scand J Rheumatol.* 1. Januar 2008;37(3):194–9.
103. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis.* 1. Oktober 2015;74(10):1836–41.
104. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JMW, Dolhain RJEM, Laven JSE. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. *Arthritis Care Res.* 2017;69(8):1142–9.
105. Whirledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids and Reproduction: Traffic Control on the Road to Reproduction. *Trends Endocrinol Metab TEM.* Juni 2017;28(6):399–415.
106. Brouwer J, Dolhain RJEM, Hazes JMW, Visser JA, Laven JSE. Reduced Ovarian Function in Female Rheumatoid Arthritis Patients Trying to Conceive. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(5):327–35.
107. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* Mai 2012;64(5):668–74.
108. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1. Januar 2007;66(1):46–52.
109. Jawaheer D, Messing S, Reed G, Ranganath VK, Kremer JM, Louie JS, u. a. Significance of sex in achieving sustained remission in the consortium of rheumatology researchers of North America cohort of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* Dezember 2012;64(12):1811–8.
110. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, James D, Gough A, Williams P, u. a. Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatology.* 1. Januar 2012;51(1):169–75.

111. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM, The BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF- therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 18. August 2006;45(12):1558–65.
112. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex Differences in Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Early and Established Rheumatoid Arthritis — Results from the DANBIO Registry. *J Rheumatol*. Januar 2012;39(1):46–53.
113. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, u. a. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. Februar 2015;74(2):354–60.
114. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, u. a. Persistence with Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Observations from the RADIUS Registry. *J Rheumatol*. Juli 2011;38(7):1273–81.
115. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology*. 21. Oktober 2015;kev374.
116. de Man YA, Hazes JMW, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJEM. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 15. Juni 2007;57(5):716–22.
117. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 15. September 2008;59(9):1241–8.
118. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. März 2019;46(3):245–50.
119. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. Dezember 2017;19(1):64.
120. Østensen M. Therapy with Immunosuppressive Drugs and Biological Agents and Use of Contraception in Patients with Rheumatic Disease. *J Rheumatol*. :4.
121. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse MEB, u. a. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 1. Mai 2015;14(5):376–86.
122. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 15. September 2008;59(9):1241–8.

123. Krause ML, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. Oktober 2014;6(5):169–84.
124. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, u. a. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. November 2017;76(11):1890–6.
125. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg Å, Østensen M. Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology*. 1. Juni 2017;56(6):1047–8.
126. Provost M, Eaton JL, Clowse MEB. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. Mai 2014;26(3):308–14.
127. Whirlledge S, Cidlowski JA. A Role for Glucocorticoids in Stress-Impaired Reproduction: Beyond the Hypothalamus and Pituitary. *Endocrinology*. 1. Dezember 2013;154(12):4450–68.
128. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Schipper I, Dolhain RJE. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. September 2013;65(9):1534–8.
129. Gutierrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2. Januar 2017;13(1):51–8.
130. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol*. Oktober 2012;30(5):765–7.
131. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopu Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk Med J*. 15. März 2017;34(2):90–101.
132. Kerbl R, Lange B, Herausgeber. *Checkliste Pädiatrie*. 5., vollst. aktual. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2016. 941 S.
133. Bartmann P, Bauer CP, Berner R, Bialek R, Böhles H. *Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Gortner L, Meyer S, Herausgeber. Stuttgart: Thieme; 2018. 966 S. (Duale Reihe).
134. Ahrens W, Andres O, Brämswig JH. *Differenzialdiagnose Pädiatrie*. 5. Auflage. Michalk D, Schönau E, Herausgeber. München: Elsevier; 2021. 835 S.
135. Tofacitinib (Xeljanz) bei Kindern und Jugendlichen mit Arthritis und Psoriasis-Arthritis [Internet]. *gesundheitsinformation.de*. [zitiert 15. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/tofacitinib-xeljanz-bei-kindern-und-jugendlichen-mit-arthritis-und-psoriasis-arthritis.html>

136. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev.* Juni 2020;19(6):102528.
137. Jinno S, Onishi A, Dubreuil M, Akashi K, Hashimoto M, Yamamoto W, u. a. Comparison of the efficacy and safety of biologic agents between elderly-onset and young-onset RA patients: the ANSWER cohort study. *Rheumatol Int.* Dezember 2020;40(12):1987–95.
138. Bechman K, Oke A, Yates M, Norton S, Dennison E, Cope AP, u. a. Is background methotrexate advantageous in extending TNF inhibitor drug survival in elderly patients with rheumatoid arthritis? An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatol Oxf Engl.* September 2020;59(9):2563–71.
139. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, u. a. A Trial of Etanercept, a Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor:Fc Fusion Protein, in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate. *N Engl J Med.* 28. Januar 1999;340(4):253–9.
140. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, u. a. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 16. März 1999;130(6):478–86.
141. Bathon JM, Schiff MH, Moreland LW. A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2000;8.
142. Fleischmann R, Iqbal I. Risk: Benefit Profile of Etanercept in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis. *Drugs Aging.* 1. März 2007;24(3):239–54.
143. Koller MD, Aletaha D, Funovits J, Pangan A, Baker D, Smolen JS. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. *Rheumatology.* 1. Dezember 2009;48(12):1575–80.
144. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C, u. a. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 15. Mai 2007;57(4):679–85.
145. Radovits BJ, Kievit W, Fransen J, Laar MAFJ van de, Jansen TL, Riel PLCM van, u. a. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1. September 2009;68(9):1470–3.
146. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Hirano T, Hara R, Katayama M, u. a. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study-. *PLOS ONE.* 8. Mai 2019;14(5):e0216624.

147. Lahaye C, Soubrier M, Mulliez A, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, u. a. Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry. *Rheumatology*. Mai 2016;55(5):874–82.
148. Fleischmann R, Alam J, Arora V, Bradley J, Schlichting DE, Muram D, u. a. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. Oktober 2017;3(2):e000546.
149. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, Mebus CA, Terry KK, Biswas P, u. a. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. Juni 2017;35(3):390–400.
150. Pers YM, Schaub R, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, Fortunet C, u. a. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 1. Januar 2015;82(1):25–30.
151. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, u. a. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res*. September 2014;66(9):1289–95.
152. Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, u. a. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Januar 2021;80(1):31–5.
153. Aletaha D, Maa J fue, Chen S, Park SH, Nicholls D, Florentinus S, u. a. Effect of disease duration and prior disease-modifying antirheumatic drug use on treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Dezember 2019;78(12):1609.
154. Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 1. Februar 2006;65(2):227–33.
155. Aletaha D, Strand V, Smolen JS, Ward MM. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis*. 1. Februar 2008;67(2):238–43.
156. Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, Chang H, Reed G, Kremer JM, u. a. Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. *Arthritis Care Res*. Juni 2011;63(6):856–64.
157. Soriano ER, Dellepiane A, Salvatierra G, Benítez CA, Salinas RG, Baruzzo C. Certolizumab pegol in a heterogeneous population of patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Future Sci OA*. April 2018;4(4):FSO289.
158. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*. 1. Januar 2013;72(1):3–6.

159. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, u. a. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. Juni 2017;76(6):960–77.
160. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, u. a. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):685–713.
161. Hsiao B, Fraenkel L. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. Mai 2019;31(3):256–63.
162. Hazlewood GS, Bombardier C, Tomlinson G, Thorne C, Bykerk VP, Thompson A, u. a. Treatment preferences of patients with early rheumatoid arthritis: a discrete-choice experiment. *Rheumatol Oxf Engl*. November 2016;55(11):1959–68.
163. Husni ME, Betts KA, Griffith J, Song Y, Ganguli A. Benefit-risk trade-offs for treatment decisions in moderate-to-severe rheumatoid arthritis: focus on the patient perspective. *Rheumatol Int*. September 2017;37(9):1423–34.
164. Hazlewood GS, Bombardier C, Tomlinson G, Marshall D. A Bayesian model that jointly considers comparative effectiveness research and patients' preferences may help inform GRADE recommendations: an application to rheumatoid arthritis treatment recommendations. *J Clin Epidemiol*. Januar 2018;93:56–65.
165. Hazlewood GS. Measuring Patient Preferences: An Overview of Methods with a Focus on Discrete Choice Experiments. *Rheum Dis Clin North Am*. Mai 2018;44(2):337–47.
166. Fraenkel L, Nowell WB, Michel G, Wiedmeyer C. Preference phenotypes to facilitate shared decision-making in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Mai 2018;77(5):678–83.
167. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I. Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. Oktober 2017;31(5):447–59.
168. Bolge SC, Goren A, Brown D, Ginsberg S, Allen I. Openness to and preference for attributes of biologic therapy prior to initiation among patients with rheumatoid arthritis: patient and rheumatologist perspectives and implications for decision making. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1079–90.
169. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, u. a. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits*. April 2016;9(2):84–93.
170. Alten R, Krüger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, u. a. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2217–28.

171. Emadi SA, Hammoudeh M, Mounir M, Mueller RB, Wells AF, Sarakbi HA. An assessment of the current treatment landscape for rheumatology patients in Qatar: Recognising unmet needs and moving towards solutions. *J Int Med Res.* April 2017;45(2):733–43.
172. Bolge SC, Eldridge HM, Lofland JH, Ravin C, Hart PJ, Ingham MP. Patient experience with intravenous biologic therapies for ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriatic arthritis, psoriasis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:661–9.
173. Gaylis NB, Sagliani J, Black S, Tang KL, DeHoratius R, Kafka WA, u. a. Patient-reported outcome assessment of inflammatory arthritis patient experience with intravenously administered biologic therapy. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1543–53.
174. Desplats M, Pascart T, Jelin G, Norberciak L, Philippe P, Houvenagel E, u. a. Are abatacept and tocilizumab intravenous users willing to switch for the subcutaneous route of administration? A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol.* Juni 2017;36(6):1395–400.
175. Dehoratius RJ, Brent LH, Curtis JR, Ellis LA, Tang KL. Satisfaction with Subcutaneous Golimumab and its Auto-Injector among Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Adalimumab or Etanercept. *The Patient.* Juni 2018;11(3):361–9.
176. Kivitz A, Baret-Cormel L, van Hoogstraten H, Wang S, Parrino J, Xu C, u. a. Usability and Patient Preference Phase 3 Study of the Sarilumab Pen in Patients with Active Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* Juni 2018;5(1):231–42.
177. Collier DH, Bitman B, Coles A, Liu L, Kumar S, Judd C. A novel electromechanical autoinjector, AutoTouch™, for self-injection of etanercept: real-world use and benefits. *Postgrad Med.* Januar 2017;129(1):118–25.
178. Black RJ, Goodman SM, Ruediger C, Lester S, Mackie SL, Hill CL. A Survey of Glucocorticoid Adverse Effects and Benefits in Rheumatic Diseases: The Patient Perspective. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* Dezember 2017;23(8):416–20.
179. Hendrikx J, Kievit W, Fransen J, van Riel PLCM. The influence of patient perceptions of disease on medication intensification in daily practice. *Rheumatol Oxf Engl.* November 2016;55(11):1938–45.
180. Verhoef LM, Selten EMH, Vriezekolk JE, de Jong AJL, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA, u. a. The patient perspective on biologic DMARD dose reduction in rheumatoid arthritis: a mixed methods study. *Rheumatol Oxf Engl.* 1. November 2018;57(11):1947–55.
181. Dhillon S, Keam SJ. Filgotinib: First Approval. *Drugs.* Dezember 2020;80(18):1987–97.

182. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, u. a. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *The Lancet*. Juni 2019;393(10188):2303–11.
183. GmbH AMDA. Atopische Dermatitis: Upadacitinib jetzt zugelassen [Internet]. *Pharmazeutische Zeitung online*. [zitiert 15. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/upadacitinib-jetzt-zugelassen-127689/>
184. Xiao Q, Li X, Li Y, Wu Z, Xu C, Chen Z, u. a. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy. *Acta Pharm Sin B*. April 2021;11(4):941–60.
185. GmbH AMDA. JAK-Inhibitoren: Beratung nicht ohne Blick in die Fachinfo [Internet]. *Pharmazeutische Zeitung online*. [zitiert 15. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/beratung-nicht-ohne-blick-in-die-fachinfo-130835/>
186. GmbH AMDA. Alopecia areata und Vitiligo : Neue Indikationen für JAK-Inhibitoren in Sicht [Internet]. *Pharmazeutische Zeitung online*. [zitiert 15. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/neue-indikationen-fuer-jak-inhibitoren-in-sicht-131044/>