

THERAPIE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS MIT ZIELGERICHTETEN KRANKHEITSMODIFIZIERENDEN MEDIKAMENTEN

Prof. Dr. med. Klaus Krüger

Praxiszentrum St. Bonifatius, München

VNR: 2760909010591570013 | Gültigkeit: 24.08.2020 – 31.12.2020

1. EINLEITUNG

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Im Krankheitsverlauf kommt es zunehmend zu gelenkzerstörenden Prozessen, die mit einer ausgeprägten Morbidität einhergehen und sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung der Betroffenen erheblich verringern. Entscheidend für eine günstige Prognose ist eine frühe Diagnosestellung, die eine rechtzeitige Behandlung ermöglicht [Fiehn und Krüger 2016].

Ein verbessertes molekularpathologisches Verständnis der Entzündungsvorgänge während einer RA hat die Entwicklung neuartiger krankheitsmodifizierender Medikamente in den vergangenen Jahren gefördert. Mittlerweile steht eine Vielzahl krankheitsmodifizierender Medikamente (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* [DMARDs]) zur Behandlung der RA zur Verfügung, welche die Krankheitsbelastung der Patienten verringern. Neben konventionellen synthetischen DMARDs (*Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* [csDMARDs]) und biologischen DMARDs (*Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* [bDMARDs]) stehen seit 2017 in Deutschland auch zielgerichtete synthetische DMARDs (*Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* [tsDMARDs]) in Form

der Janus-Kinase(JAK)-Inhibitoren zur Behandlung der RA zur Verfügung [Fiehn et al. 2018].

Durch die Möglichkeit zielgerichteter Therapien nach dem *Treat-to-Target*-Prinzip hat sich das Krankheitsbild RA in den vergangenen Jahren stark gewandelt. Ziel des therapeutischen Ansatzes ist dabei die möglichst frühzeitige Unterdrückung der Entzündungsprozesse, um nach Möglichkeit eine frühe Remission oder mindestens eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Durch die bessere Behandlung ist die radiologische Progression und die Belastung durch körperliche Symptome bei den Betroffenen stark zurückgegangen [Finckh et al. 2006], ebenso wie die Häufigkeit kardiovaskulärer Morbidität. Darüber hinaus hat sich auch die Gesamtmortalität verringert [Listing et al. 2015], die Lebensqualität der Patienten ist gestiegen und die Arbeitsfähigkeit wird häufiger erhalten [ter Wee et al. 2012].

Ziel dieser Fortbildung ist es, einen Überblick über die Therapieziele und die aktuellen Therapieoptionen bei der Behandlung der RA zu geben, wobei der Schwerpunkt auf der zielgerichteten Therapie mit JAK-Inhibitoren liegt.

2. REMISSION ALS BEHANDLUNGSZIEL

2.1 BEDEUTUNG DER REMISSION

Die Behandlung der RA erfolgt nach dem *Treat-to-Target*-Prinzip, bei dem ein möglichst frühzeitiges therapeutisches Eingreifen die zugrunde liegenden pathologischen Prozesse hemmen und damit den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen soll. Ziel ist dabei das Erreichen und Erhalten einer Remission, definiert als nahezu vollständige Entzündungs- und Beschwerdefreiheit. Gelingt dies nicht, sollte mindestens eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt werden [Fiehn et al. 2018].

Eine schnelle Remission ist entscheidend für die Kontrolle der Krankheitsprozesse. Die Häufigkeit von Entzündungen, Komorbidität, Gelenkdestruktion, strukturellen Schäden und die Notwendigkeit operativer Eingriffe lassen sich dadurch verringern [Legrand et al. 2019, Nikiphorou et al. 2016]. Damit sinkt die Krankheitslast der Patienten, wodurch einerseits die Arbeitsfähigkeit erhalten und andererseits die Lebensqualität gesteigert werden kann [Radner et al. 2014]. Auch das Infektionsrisiko ist für Patienten in Remission signifikant geringer als für Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität [Accortt et al. 2018].

Starke Prädiktoren für das Erreichen einer Remission sind ein sehr frühes Krankheitsstadium (< 12 Wochen Symptome bei Beginn der ersten Behandlung) und der

Therapiebeginn mit DMARDs innerhalb der ersten drei Monate. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Diagnosestellung anzustreben [Gremese et al. 2013].

2.2 REMISSIONSKRITERIEN

Für die Beurteilung der klinischen Krankheitsaktivität bzw. der Remission existieren verschiedene Klassifikationen nach festgelegten Kriterien [Fiehn et al. 2018]. Nicht mehr empfohlen ist die Verwendung der inzwischen veralteten EULAR-*Response*-Kriterien, bei denen für die Definition einer Remission noch eine relativ hohe klinische Aktivität und eine fortschreitende Gelenkzerstörung zugelassen war [van Gestel et al. 1996]. Nach Leitlinienempfehlung sollten die neuen, strengeren EULAR/ACR-Kriterien für die Beurteilung verwendet werden [Felson et al. 2011, Fiehn et al. 2018]. Hierzu gehören der *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) sowie die Boole'schen Remissionskriterien (Tabelle 1). Die Kernparameter dieser Kriterien bilden die Zahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, Akute-Phase-Proteine (meist C-reaktives Protein [CRP]) und die Einschätzung durch den Behandler sowie die Einschätzung des betroffenen Patienten. Neben diesen beiden empfohlenen Definitionen wird die Remission auch häufig anhand des *Disease Activity Scores* (DAS28) oder *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) bestimmt (Tabelle 1).

Tab. 1: EULAR/ACR -Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis.

Index	Formel	REM/LDA/HDA	Definition Ansprechen
DAS28	$= 0,56 \times \sqrt{(TJC28) + 0,28 \sqrt{(SJC38)} + 0,7 \times \ln(BSG) + 0,014 \times GH}$	$< 2,6 / \leq 3,2 / \leq 5,1$	Gutes Ansprechen: DAS28 < 3,2 und Verbesserung > 1,2
SDAI	$= TJC28 + SJC28 + PGA + BSG + CRP$	$\leq 3,3 / \leq 11 / \leq 26$	gering/moderat/stark: 50/70/85 % Verbesserung
CDAI	$= TJC28 + SJC28 + PGA + BSG$	$\leq 2,8 / \leq 10 / \leq 22$	gering/moderat/stark: 50/70/85 % Verbesserung
ACR-EULAR Remission	Boole'sche Remission	$SJC \leq 1, TJC \leq 1, PGA \leq 1, CRP \leq 1$ (auch ohne CRP)	Alle Bedingungen müssen erfüllt sein
	Index-basierte Kriterien	$SDAI \leq 3,3$	s.o.

ACR: American College of Rheumatology; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; CDAI: Clinical Disease Activity Index; EGA: Arztbeurteilung; EULAR: European League Against Rheumatism; GH: Global Health (gewöhnlich ersetzt durch PGA); HDA: High Disease Activity; LDA: Low Disease Activity; PGA: Patientenbeurteilung; REM: Remission; SDAI: Simplified Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; 28: 28 Joint Count; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count.

Der Vergleich der verschiedenen Scores zeigt, dass nach den DAS28-Kriterien mehr Patienten eine Remission erreichen, als nach SDAI, CDAI oder den Boole'schen Kriterien [Uhlig et al. 2016]. Problematisch daran ist, dass diese Patienten, aufgrund der unterschiedlichen Gewichtung der Einzelkomponenten, zum Teil noch Zeichen einer relativ hohen Krankheitsaktivität wie geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke aufweisen können: nach der DAS28-Definition für eine Remission sind bis zu zehn geschwollene Gelenke möglich [van der Heijde et al. 2005]. Bei Patienten mit geschwollenen Gelenken tritt häufiger eine signifikante radiologische Progression auf [Aletaha und Smolen

2011]. Im Vergleich zu Patienten mit DAS28-Remission leiden Patienten mit SDAI, CDAI oder Boole'scher Remission zudem weniger häufig an Schmerzen, Fatigue und Morgensteifigkeit [Thiele et al. 2013].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Anwendung der moderneren Kriterien SDAI oder Boole'sche Kriterien zur Krankheitsbeurteilung, wobei der SDAI nach Meinung der Konsensgruppe praktikabler ist [Fiehn et al. 2018]. Das Erreichen von SDAI-Remission geht nachweislich mit der Verbesserung patientenrelevanter Outcomes wie Schmerz, Fatigue und Morgensteifigkeit einher [Smolen et al. 2015].

3. BASISTHERAPIE

Nach der RA-Diagnose sollte im Idealfall innerhalb der ersten zwölf Wochen eine Behandlung mit dem csDMARD Methotrexat (MTX) begonnen werden [Fiehn et al. 2018]. Methotrexat eignet sich als Monotherapie, kann jedoch auch, gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt, mit weiteren DMARDs kombiniert werden. Alternativen zu MTX, z. B. im Fall von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen, sind die csDMARDs Leflunomid oder Sulfasalazin [Fiehn et al. 2018]. Zu Therapiebeginn empfiehlt sich außerdem eine zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden. Mithilfe dieser Kombination konnte in der CareRA-Studie innerhalb von 16 Wochen eine Remissionsrate von 73,6 % erreicht werden, die Remission hielt bei 60,2 % der Patienten mindestens ein Jahr an [Verschueren et al. 2017]. Die Leitlinien empfehlen jedoch, die Therapie mit Glukokortikoiden innerhalb von acht Wochen auf eine Dosis < 5 mg Prednisolon pro Tag zu reduzieren und insgesamt auf einen Zeitraum von 3 – 6 Monaten zu beschränken, um unerwünschte Nebenwirkungen wie Osteoporose, kardiovaskuläre Komplikationen, Risiken einer Infektion und eine gesteigerte Mortalität zu vermeiden [Fiehn et al. 2018, Ramiro et al. 2017].

Wird das Therapieziel einer Remission (nach spätestens 24 Wochen) unter optimierter Starttherapie verfehlt und liegen außerdem eine hohe Krankheitsaktivität und/oder ungünstige Prognosefaktoren vor, sollte das MTX (oder ein anderes csDMARD) mit einem

bDMARD oder einem tsDMARD kombiniert werden [Fiehn et al. 2018].

Ungünstige Prognosefaktoren können dabei sein:

- > Weiterbestehende moderate oder hohe Krankheitsaktivität trotz csDMARD-Therapie
- > Hohe Akute-Phase-Reaktion (gemessen als CRP oder BSG)
- > Hohe Anzahl geschwollener Gelenke
- > Nachweis von Rheumafaktor und/oder Anti-CCP-Antikörper
- > Initialer hoher DAS-Score
- > Nachweis von frühen Erosionen
- > Versagen von zwei oder mehreren csDMARDs

Um eine optimale Therapiesteuerung vornehmen zu können, ist es wichtig, die Krankheitsaktivität der Patienten zu überwachen. Hierzu sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen (alle 1 – 3 Monate) vorgenommen werden, bei denen auch einer der Composite-Scores (DAS 28, CDAI, SDAI) bestimmt wird [Fiehn et al. 2018].

Tab. 2: Aktuell für die Behandlung der RA zugelassene *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) (in den USA/Europa); modifiziert nach [Aletaha und Smolen 2018].

Wirkstoffgruppe	Zielprotein	Molekular
Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs)		
Methotrexat	unbekannt	<i>Small Molecule</i>
Sulfasalazin	unbekannt	<i>Small Molecule</i>
Leflunomid	Dihydroorotat-Dehydrogenase	<i>Small Molecule</i>
Hydroxychloroquin	unbekannt	<i>Small Molecule</i>
Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs)		
Adalimumab	TNF	Humaner monoklonaler Antikörper
Certolizumab Pegol	TNF	Fab-Fragment eines humanen monoklonalen Antikörpers
Etanercept	TNF	Rezeptorkonstrukt
Golimumab	TNF	Humaner monoklonaler Antikörper
Infliximab	TNF	Chimärer monoklonaler Antikörper
Rituximab	CD20 (B-Zellen)	Chimärer monoklonaler Antikörper
Abatacept	CD80/86	Rezeptorkonstrukt
Sarilumab	IL-6-Rezeptor	Humaner monoklonaler Antikörper
Tocilizumab	IL-6-Rezeptor	Humanisierter monoklonaler Antikörper
Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (tsDMARDs)		
Baricitinib	Bevorzugt JAK1, JAK2	JAK-Inhibitor (<i>Small Molecule</i>)
Tofacitinib	JAK1, JAK2, JAK3	JAK-Inhibitor (<i>Small Molecule</i>)
Upadacitinib	Bevorzugt JAK1 und JAK1/3	JAK-Inhibitor (<i>Small Molecule</i>)

IL: Interleukin; JAK: Janus-Kinase; TNF: Tumornekrosefaktor

4. GEZIELTE THERAPIE MIT JAK-INHIBITOREN

Die RA ist eine chronische, unheilbare Erkrankung. Die Behandlung der Patienten erstreckt sich daher in der Regel über mehrere Jahrzehnte. Obwohl für die RA-Therapie inzwischen zahlreiche gute medikamentöse Optionen in Form von csDMARDs und bDMARDs zur Verfügung stehen (Tabelle 2), besteht weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen hochwirksamen Medikamenten, um das Therapieziel der Remission bzw. mindestens eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Gründe für das Nichterreichen dieses Ziels sind u.a. ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen auf die bestehende Medikation sowie Wirkverluste und Unverträglichkeiten, die im Laufe der Behandlung auftreten. Eine Alternative sind JAK-Inhibitoren, die für die orale Immuntherapie eingesetzt werden. Inzwischen sind in Deutschland drei JAK-Inhibitoren für die Therapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA zugelassen, die Zulassung

eines vierten JAK-Inhibitors, Filgotinib ist beantragt. Der Wirkmechanismus sowie zentrale Studien dieser vielversprechenden Wirkstoffgruppe werden im Folgenden vorgestellt.

4.1 DER JAK/STAT-SIGNALWEG

Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen, die mit Zytokin-Rezeptoren assoziiert sind. Sie spielen u. a. eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems und bei der Hämatopoese [Clark et al. 2014]. Die Tyrosinkinasen vermitteln die Signalübertragung von Rezeptoren der Klasse I und II Superfamilie, an deren intrazelluläre Domäne sie sich anlagern. Bindet ein Signalmolekül (z. B. Zytokin) an den Rezeptor, induziert

dies eine Rezeptordimerisierung (oder -multimerisierung) sowie eine Adenosintriphosphat(ATP)-abhängige Kreuzphosphorylierung der JAK. In der Folge werden Transkriptionsfaktoren, die STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), ebenfalls phosphoryliert, woraufhin sie dimerisieren und im Zellkern die Expression bestimmter Zielgene (u. a. der Zytokine IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 und IFN-gamma) steuern (Abbildung 1A).

Es sind vier Isotypen von JAK (JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2) bekannt, die in unterschiedlichen Kombinationen an spezifische Zytokinrezeptoren binden (Abbildung 1B).

Unterschiedliche Kombinationen vermitteln dabei die Regulation verschiedener biologischer Funktionen. So ist die Kombination JAK3/JAK1 beispielsweise in die Regulation der adaptiven Immunantwort involviert, die Kombination JAK1/JAK2 bzw. JAK1/TYK2 hingegen in die Regulation des angeborenen Immunsystems. JAK2 ist die einzige Isoform, die mit sich selbst dimerisiert und in dieser Zusammensetzung in durch Erythropoetin (EPO), Thrombopoetin (TPO) und den Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) vermittelte Signalwege involviert ist [Clark et al. 2014].

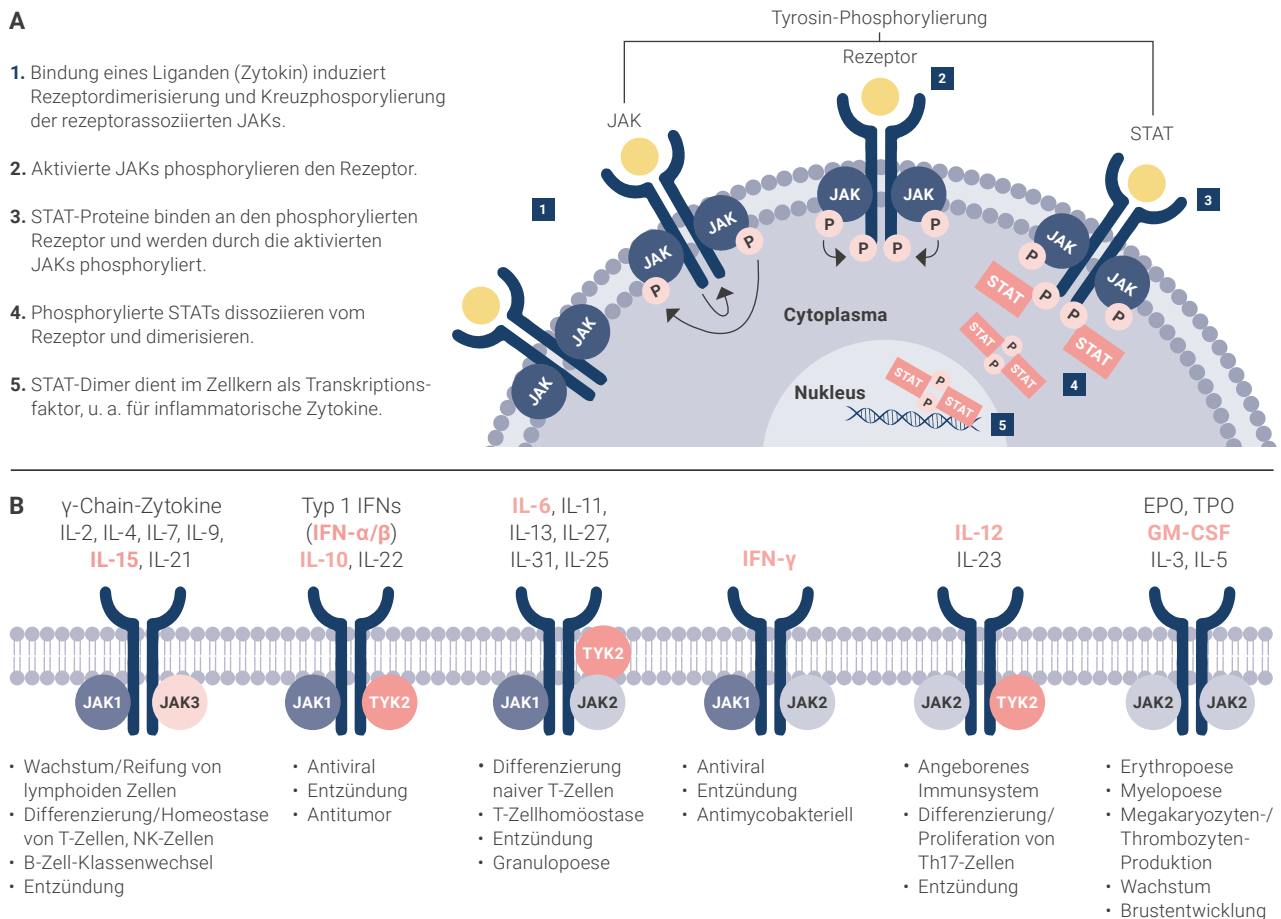


Abb. 1: Der JAK/STAT-Signalweg. A) Ablauf der Signalübertragung von Zytokinrezeptoren via JAK/STAT. B) Biologische Funktionen von JAK/STAT-Signalwegen; modifiziert nach [Clark et al. 2014].

Die Aktivierung proinflammatorisch wirkender Zytokine des JAK/STAT-Signalwegs spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese und Progression der RA [Malemud 2018]. Während der Signalweg im normalen Zustand über Suppressoren der Zytokin-Signale und

Proteininhibition der aktivierten STAT reguliert wird, kommt es bei der RA zu einer andauernden Aktivierung von JAK-vermittelten Signalen und folglich einer erhöhten Expression von Zielgenen, wodurch die pathologischen Prozesse der RA gefördert werden [Malemud 2018].

4.2 WIRKMECHANISMUS VON JAK-INHIBITOREN

Viele Zytokine, die in die Pathogenese von autoimmunen Erkrankungen involviert sind, übertragen Signale ausschließlich über JAK-STAT-vermittelte Signalwege. Zielgerichtete Wirkstoffe wie z. B. monoklonale Antikörper (bDMARDs) können die Signalübertragung inhibieren. Sie finden daher erfolgreich in der Therapie von RA und anderen inflammatorischen Erkrankungen Anwendung.

Die als tsDMARDs bezeichneten JAK-Inhibitoren sind kleine Moleküle, welche die Aktivierung von JAK inhibieren, indem sie die Bindung von ATP und damit die Phosphorylierungsaktivität der JAK reversibel hemmen. Im Gegensatz zu bDMARDs, die sich extrazellulär direkt gegen ein einzelnes Zytokin bzw. einen einzelnen Zytokinrezeptor richten, greifen JAK-Inhibitoren intrazellulär *down-stream* in die Signalwege ein und hemmen damit die Signalübertragung mehrerer inflammatorischer Zytokine gleichzeitig [Clark et al. 2014].

Die vier JAK-Isotypen sind sich strukturell ähnlich, unterscheiden sich jedoch geringfügig im Aufbau der ATP-Bindungsstelle [O'Shea et al. 2015]. JAK-Inhibitoren können daher potenziell so konstruiert werden, dass sie unterschiedlich starke Affinitäten zu den JAK-Isotypen aufweisen und nicht alle Signalwege gleichermaßen inhibiert werden [Clark et al. 2014]. Inwieweit dies praktische Auswirkungen hat, ist bisher unklar.

4.3 JAK-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG DER RA

JAK-Inhibitoren sind bereits seit vielen Jahren Gegenstand klinischer Forschung und Entwicklung. Bislang stehen drei entsprechende Wirkstoffe – Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib – in Deutschland für die RA-Therapie zur Verfügung. Ein weiterer Wirkstoff, Filgotinib, wird voraussichtlich in der zweiten Jahreshälfte 2020 ebenfalls die Marktzulassung erhalten. Im Folgenden sollen zentrale Studienergebnisse vorgestellt und ein Überblick über Wirksamkeit und Sicherheit der JAK-Inhibitoren gegeben werden.

Tofacitinib

Tofacitinib hemmt sowohl JAK1, JAK2 als auch JAK3 und in geringerem Ausmaß TYK2. Die Zulassung für die Therapie der mittelschweren bis schweren aktiven RA erfolgte in Deutschland 2017. Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert, bei erwachsenen Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika. Es kann als Monotherapie gegeben werden, sofern MTX nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist. Die Wirksamkeit von Tofacitinib wurde in sieben randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (ORAL-Studienprogramm) nachgewiesen [Burmester et al. 2013, Fleischmann et al. 2012, Fleischmann et al. 2017a, Kremer et al. 2013, Lee et al. 2014, van der Heijde et al. 2013, van Vollenhoven et al. 2012]. Getestet wurde Tofacitinib dabei als Mono- oder Kombinationstherapie in den Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und 10 mg im Vergleich zu Placebo, MTX oder Adalimumab. Die Mehrzahl der Studien untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARD (meist MTX) oder bDMARD. In der Studie ORAL-START bestand die Studienpopulation aus MTX-naiven Patienten [Lee et al. 2014].

Gegenüber Placebo oder MTX zeigte sich Tofacitinib über alle Studien hinweg hinsichtlich des *American College of Rheumatology* (ACR) 20-, ACR50- und ACR70-Ansprechens (sowohl bei einer Dosierung von 5 mg als auch von 10 mg) dem Placebo bzw. MTX überlegen. Die Anzahl der Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28[CRP] < 3,2) oder eine klinische Remission (DAS28[CRP] < 2,6) zeigten, war bei beiden Dosierungen in fast allen Fällen signifikant höher als in den Vergleichsarmen. Am wirksamsten erwies sich dabei eine Dosis von 10 mg [Jegatheeswaran et al. 2019, Lee et al. 2014].

Die ORAL-STRATEGY-Studie zeigte, dass die Kombinationstherapie mit Tofacitinib/MTX einer Kombinationstherapie mit Adalimumab/MTX nicht unterlegen ist (Abbildung 2). Der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Tofacitinib-Monotherapie im Vergleich zu einer Tofacitinib- oder Adalimumab-Kombinationstherapie mit MTX wurde verfehlt [Fleischmann et al.

2017a]. In den Studien ORAL-SCAN und ORAL-START wurde auch die radiologische Progression evaluiert. Hierbei zeigte sich in ORAL-START eine Überlegenheit einer Tofacitinib- gegenüber einer MTX-Monotherapie [Lee et al. 2014]. In der ORAL-SCAN-Studie kam es bei keinem der Patienten in den Tofacitinib-Armen

zu einer radiologischen Progression, jedoch konnte keine Überlegenheit im Vergleich zum Placebo-Arm nachgewiesen werden [van der Heijde et al. 2013].

In Deutschland ist auch eine retardierte Form von Tofacitinib (1x tgl. 11 mg) verfügbar.

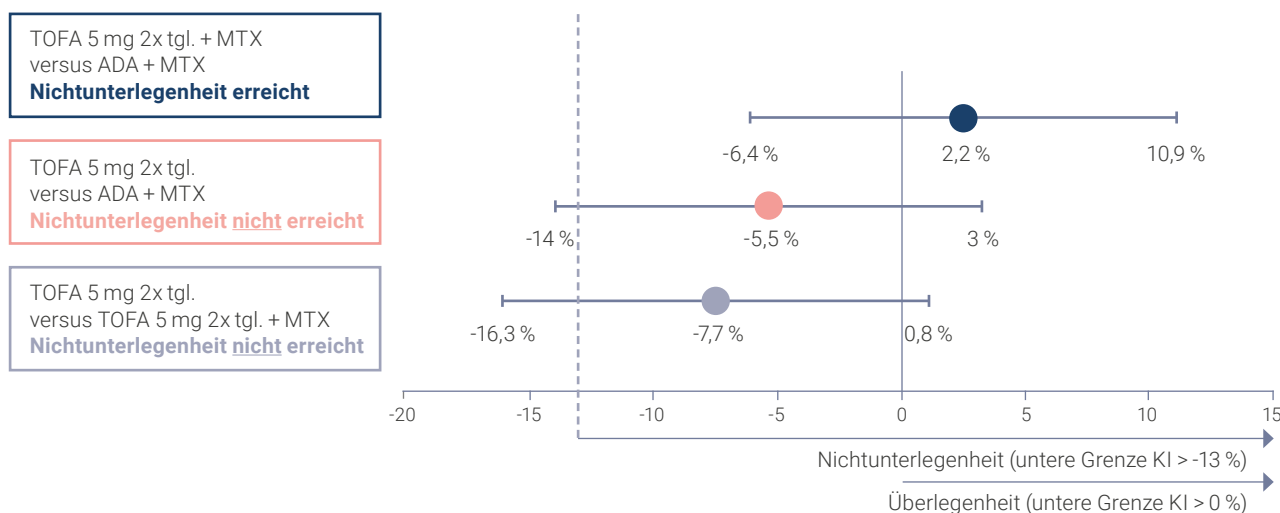


Abb. 2: ORAL-STRATEGY: Die Kombinationstherapie mit Tofacitinib/MTX ist einer Kombinationstherapie mit Adalimumab/MTX nicht unterlegen*; modifiziert nach [Fleischmann et al. 2017a]. ACR50-Ansprechen: Verbesserung um mindestens 50 % nach den *American College of Rheumatology* (ACR)-Response-Kriterien; ADA: Adalimumab; KI: Konfidenzintervall; MTX: Methotrexat; TOFA: Tofacitinib. *multiplizitätskontrolliert

Baricitinib

Baricitinib hemmt bevorzugt JAK1 und JAK2. Der Wirkstoff ist in Deutschland ebenfalls seit 2017 für die Therapie bei mittelschwerer bis schwerer aktiver RA nach Versagen eines csDMARDs zugelassen. Die Dosis beträgt üblicherweise 4 mg täglich, kann aber in bestimmten Situationen auf 2 mg reduziert werden. Die klinische Wirksamkeit von Baricitinib wurde in vier Phase-III-Studien [Dougados et al. 2017, Fleischmann et al. 2017b, Genovese et al. 2016, Taylor et al. 2017] bestätigt. Die in den Studien eingeschlossenen Patienten hatten vor Studienbeginn entweder ein unzureichendes Ansprechen auf MTX (RA-BEAM) und andere DMARDs (RA-BUILD) bzw. TNF-Inhibitoren (RA-BEACON) gezeigt oder waren DMARD-naiv (RA-BEGIN).

In allen Studien erreichten signifikant mehr Patienten nach 12 bzw. 24 Monaten unter Baricitinib ein ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechen gegenüber dem jeweiligen Vergleichsarm (Placebo oder MTX), sowohl mit

der 4 mg als auch mit der 2 mg Dosis. Ebenso lag der Anteil der Studienteilnehmer, die eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28[CRP] < 3,2) bzw. eine Remission (DAS28[CRP] < 2,6, SDAI ≤ 3,3) aufwiesen, gegenüber den Vergleichsarmen signifikant höher, wobei eine maximale Wirkung mit 4 mg beobachtet wurde. In RA-BEAM zeigte sich Baricitinib in Kombination mit MTX außerdem nach 12 Wochen hinsichtlich mehrerer Parameter überlegen gegenüber Adalimumab und MTX (Abbildung 3). Beim Erreichen von Remission (DAS28, SDAI) wurden mit Baricitinib und MTX vergleichbare Ergebnisse erzielt wie mit Adalimumab und MTX. Darüber hinaus konnte mit Baricitinib und MTX (ebenso mit Adalimumab und MTX) gegenüber Placebo und MTX nach 24 Wochen eine Verringerung der radiologischen Progression erreicht werden [Taylor et al. 2017]. Die Kombination Baricitinib/MTX war einer MTX-Monotherapie hinsichtlich einer reduzierten radiologischen Progression überlegen [Dougados et al. 2017, Fleischmann et al. 2017b].

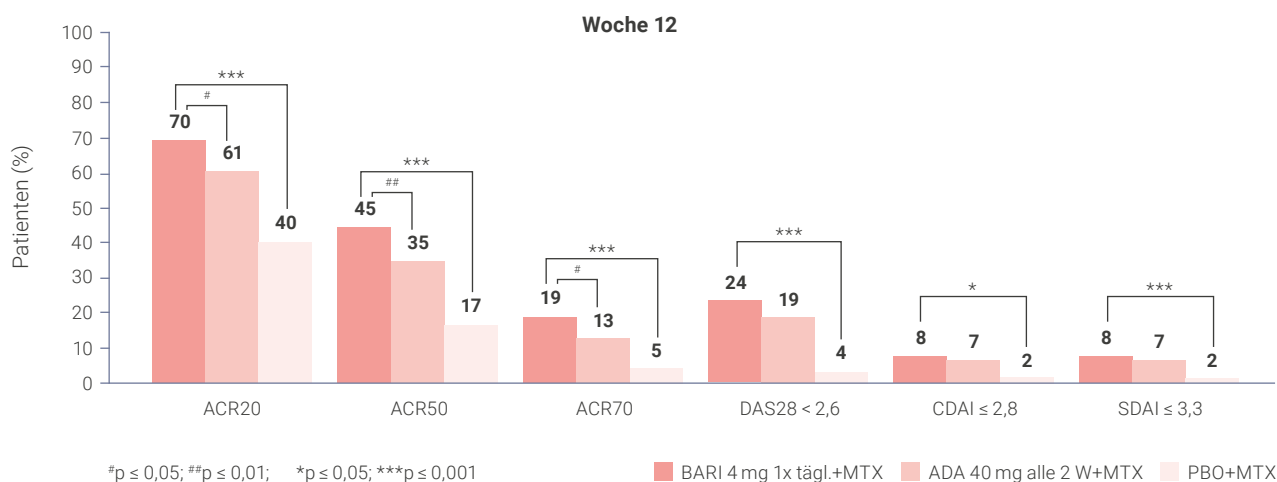


Abb. 3: Die Kombination Baricitinib/MTX ist der Kombination Adalimumab/MTX bezüglich des ACR20-Ansprechens nach 12 Wochen überlegen* und es werden auch im ACR50- und ACR70 Ansprechen zu Woche 12 signifikant höhere Werte erreicht#. Remission wird vergleichbar häufig erreicht#; modifiziert nach [Taylor et al. 2017]. ACR20/50/70-Ansprechen: Verbesserung um mindestens 20 %, 50 % bzw. 70 % nach den American College of Rheumatology(ACR)-Response-Kriterien; ADA: Adalimumab; BARI: Baricitinib; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score 28; MTX: Methotrexat; SDAI: Simplified Disease Activity Index; PBO: Placebo. *multiplizitätskontrolliert; #nicht multiplizitätskontrolliert

Upadacitinib

Upadacitinib ist ein reversibler und selektiver JAK-Inhibitor, der bevorzugt JAK1 und JAK-1/3-Signalwege hemmt. Seit Anfang 2020 ist Upadacitinib in Deutschland für die Therapie bei mittelschwerer bis schwerer aktiver RA zugelassen. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen von fünf Phase-III-Studien (SELECT-Studienprogramm: SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND), in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bei

csDMARD-naiven Patienten (SELECT-EARLY), aber auch bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs (SELECT-COMPARE/ MONOTHERAPY/ NEXT) als auch bDMARDs (SELECT-BEYOND) adressiert wurde (Tabelle 3). Eine zusätzliche Phase-III-Studie in Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf bDMARDs (SELECT-CHOICE) wurde nicht zur Zulassung mit eingereicht, wird aber zusätzliche Daten liefern. Dabei umfasst das SELECT-Programm zwei Studien mit einem Vergleich zu Biologika (SELECT-COMPARE und SELECT-CHOICE).

	SELECT EARLY	SELECT COMPARE	SELECT MONOTHERAPY	SELECT NEXT	SELECT BEYOND	SELECT CHOICE
Studienpopulation	MTX-naive#	MTX-IR	MTX-IR	csDMARD-IR	Biologic-IR	Biologic-IR
Mono/Kombi Therapie	Mono	Kombi	Mono	Kombi	Kombi	Kombi
Hintergrundmedikation	-	MTX	-	csDMARDs	csDMARDs	csDMARDs
Komparator	MTX	Adalimumab	MTX	-	-	Abatacept
Studienarme	1. 7,5 g QD* (Japan) 2. 15 mg QD 3. 30 mg QD* 4. MTX	1. 15 mg QD 2. PBO 3. ADA 40 mg EOW	1. 15 mg QD 2. 30 mg QD* 3. MTX	1. 15 mg QD 2. 30 mg QD* 3. PBO	1. 15 mg QD 2. 30 mg QD* 3. PBO	1. 15 mg QD 2. Abatacept
Dauer 1. Studienperiode	48 Wochen	48 Wochen	14 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	24 Wochen
Patientenzahl	1002	1629	648	661	499	Target:657
Gesamtgröße des Phase-III-Programms: N = 5095 RA Patienten						

Tab.3: Übersicht zum SELECT-Studienprogramm. ADA: Adalimumab; EOW: alle zwei Wochen; IR: Inadäquates Ansprechen/Refraktär; MTX: Methotrexat; PBO: Placebo; QD: täglich. *7.5 mg und 30 mg Upadacitinib sind in keiner Indikation in der EU zugelassen. #Upadacitinib ist nicht für DMARD-naive Patienten zugelassen.

In allen Studien zeigte Upadacitinib eine konsistente Überlegenheit gegenüber Placebo bzw. dem aktiven Komparator MTX.

In der direkten Vergleichsstudie (*Head-to-Head*) SELECT-COMPARE wurde die Überlegenheit von Upadacitinib in Kombination mit MTX gegenüber Adalimumab und MTX für die Endpunkte ACR50,

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) und Schmerz gezeigt. Auch konnten in allen anderen sekundären Endpunkten, wie etwa Remission nach DAS28 (CRP), CDAI, SDAI (Abbildung 4) und verschiedenen *Patient Reported Outcome* Parametern signifikant bessere Ergebnisse gezeigt werden als mit Adalimumab und MTX [Fleischmann et al. 2019b].

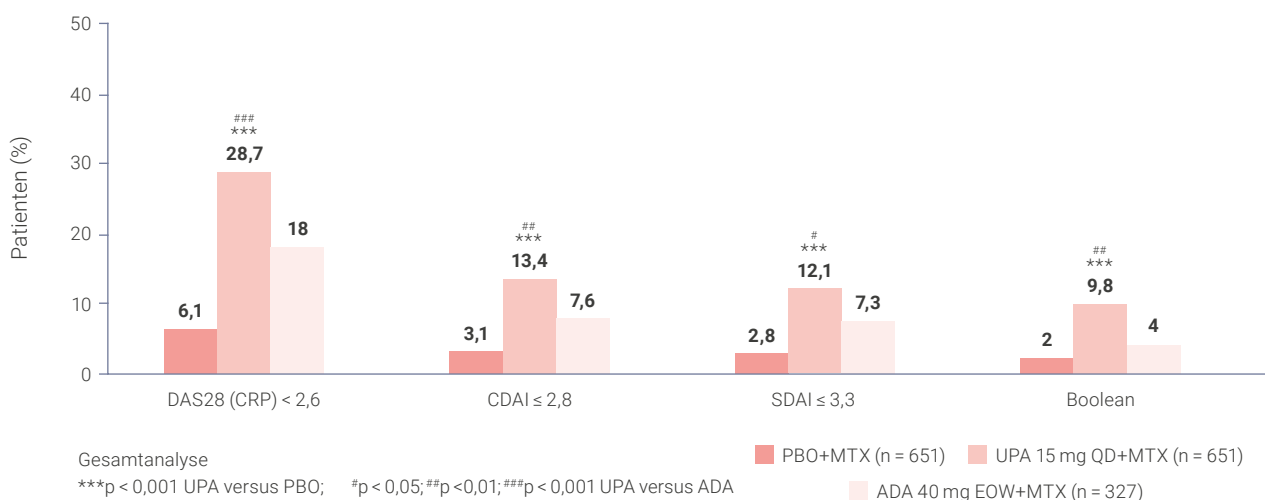


Abb. 4: Upadacitinib plus MTX führt zu Woche 12 zu signifikant höheren Remissionswerten als Adalimumab plus MTX*; modifiziert nach [Fleischmann et al. 2019a]. ADA: Adalimumab; Boolean: Boole'sche Kriterien; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; DAS28 (CRP): *Disease Activity Score-28* mit CRP (C-reaktives Protein); EOW: alle zwei Wochen; PBO: Placebo; QD: täglich; SDAI: *Simplified Disease Activity Index*; UPA: Upadacitinib. *nicht multiplizitätskontrolliert

In einer weiteren *Head-to-Head*-Studie (SELECT-CHOICE) wurden Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein Biologikum eingeschlossen. Upadacitinib in Kombination mit csDMARDs war Abatacept plus csDMARDs bezüglich der Veränderung des DAS28(CRP) sowie beim Erreichen von Remission (DAS28[CRP]) überlegen. Auch in weiteren Endpunkten (z. B. niedrige Krankheitsaktivität im DAS28 sowie ACR20, 50 und 70) wurden signifikant bessere Ergebnisse mit Upadacitinib plus csDMARD als mit Abatacept plus csDMARD erreicht [Rubbert-Roth 2020]. Somit wurde für Upadacitinib als Kombinationstherapie in zwei verschiedenen Phase-III-Studien Überlegenheit gegenüber zwei verschiedenen Biologika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen gezeigt [Fleischmann et al. 2019a, Rubbert-Roth 2020].

In der Studie SELECT-MONOTHERAPY wurden Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX untersucht. Hierbei konnte mit Upadacitinib auch als Monotherapie in Bezug auf alle primären und sekundären Endpunkte ein signifikant besseres Ansprechen im Vergleich zu Placebo erreicht werden [Smolen et al. 2019].

Neben seiner Überlegenheit gegenüber den Biologika Adalimumab und Abatacept zeichnet sich Upadacitinib durch einen sehr schnellen Wirkeintritt aus. Eine statistisch signifikante Verbesserung des ACR20-Ansprechens wurde in den Studien SELECT-NEXT [Burmester et al. 2018] und SELECT-BEYOND [Genovese et al. 2018a] bereits nach einer Woche erreicht, und bezüglich des ACR50- bzw. ACR70-Ansprechens bereits nach zwei Wochen. Darüber hinaus verbesserten sich die Lebensqualität der Patienten, die körperliche Funktion, Fatigue und die Morgensteifigkeit signifikant [Strand et al. 2019a, Strand et al. 2019b].

Filgotinib

Filgotinib wirkt vor allem als Inhibitor der JAK1. Die Zulassung in Deutschland für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver RA wurde 2019 beantragt. Die Wirksamkeit und Sicherheit des JAK-Inhibitors wurde in den FINCH-Studienprogrammen adressiert. Die FINCH1-Studie untersuchte Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX in einer Dosierung von 100 mg bzw. 200 mg Filgotinib. Dabei konnte eine signifikante Verbesserung der Symptomatik erreicht werden, sowohl für das ACR20- und ACR50-Ansprechen als auch das ACR70-Ansprechen [Combe et al. 2019]. Darüber hinaus konnte eine signifikante Reduktion der radiologischen Progression nachgewiesen werden. Mit Filgotinib plus MTX wurden im Vergleich zu Adalimumab plus MTX und Placebo plus MTX zu Woche 12 signifikant höhere Remissionsraten erreicht. In Bezug auf eine geringe Krankheitsaktivität (DAS28 [CRP] < 3,2) wurden vergleichbare Ergebnisse wie mit Adalimumab plus MTX erreicht. Patienten mit inadäquatem Ansprechen oder Unverträglichkeit von bDMARDs wurden in der FINCH2-Studie untersucht. Eine signifikante Verbesserung der Krankheitsanzeichen und Symptome war gegenüber dem Placebo nach 12 und 24 Wochen für ACR20, 50 und 70 bei einer Dosierung von 200 mg nachweisbar [Genovese et al. 2019]. Signifikant mehr Patienten als in der Placebogruppe erreichten eine Remission oder geringere Krankheitsaktivität gemessen an DAS28(CRP), CDAI, SDAI und Boole'schen Kriterien. Das Ansprechen war dabei unabhängig von der Anzahl an vorherigen bDMARDs.

Die FINCH3-Studie evaluierte die Wirksamkeit von Filgotinib bei MTX-naiven Patienten [Westhovens et al. 2019]. Ein klinisch relevantes Ansprechen trat hier bereits nach zwei Wochen ein, Filgotinib war dabei dem Placebo hinsichtlich des ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechens überlegen. Im Vergleich zum Placebo erreichten signifikant mehr Patienten unter Filgotinib (mit oder ohne MTX) eine Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität und die radiologische Progression war nachweislich reduziert. In allen drei Studien kam es auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie von Fatigue.

4.4 SICHERHEIT DER JAK-INHIBITOREN

Häufige Nebenwirkungen der Substanzklasse beinhalten gastrointestinale Beschwerden, Infektionen, Zytopenien, erhöhte Cholesterolverwerte und einen Anstieg der Transaminasekonzentration. Typisch für JAK-Inhibitoren ist außerdem ein erhöhtes Risiko für Herpes-Zoster-Infektionen. Für Tofacitinib besteht in einer höheren Dosierung von 2 x 10 mg täglich ein erhöhtes Thrombose-Risiko. Auch für Baricitinib wird ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse diskutiert. Die Hintergründe dafür sind bislang unbekannt, es scheint keine Verbindung zur Thrombozytenzahl zu bestehen [Genovese et al. 2018b, Jegatheeswaran et al. 2019].

5. FAZIT

Die Therapiemöglichkeiten bei der Erkrankung RA haben sich in den vergangenen Jahren stark verbessert. Dazu beigetragen hat die Entwicklung neuer Wirkstoffe, welche die Krankheitsaktivität hemmen und damit die Progression deutlich verlangsamen können. Heutzutage stehen eine Vielzahl an csDMARDs, bDMARDs und mittlerweile auch tsDMARDs in Form von JAK-Inhibitoren für die Behandlung zur Verfügung. Für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver RA sind in Deutschland die JAK-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib zugelassen. Ein vierter JAK-Inhibitor, Filgotinib, steht kurz vor der Zulassung. Wie die Studiendaten zeigen, besitzen JAK-Inhibitoren eine sehr gute Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX, anderen csDMARDs und bDMARDs. Studien mit MTX-naiven Patienten konnten außerdem die Überlegenheit gegenüber MTX nachweisen. Patienten profitieren dabei sowohl von Kombinationstherapien mit csDMARD (meist MTX) als auch von einer

tsDMARD-Monotherapie. Dies ermöglicht auch die Anwendung bei Patienten mit MTX-Unverträglichkeiten, bei nur geringem Wirkverlust im Vergleich zur Kombinationstherapie. Die Anwendung von tsDMARDs wird in den aktuellen Leitlinien für Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeiten gegenüber csDMARDs empfohlen, in dieser Situation können bDMARDs oder tsDMARDs gleichwertig eingesetzt werden.

Entscheidend für die Prognose ist ein frühzeitiger Therapiebeginn nach dem *Treat-to-Target*-Prinzip, mit dem Ziel einer anhaltenden Remission. Ist keine Remission erreichbar, sollte zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt werden. Für die Bewertung des Therapieerfolgs wurden unterschiedliche Kriterien entwickelt, empfohlen wird in den aktuellen Leitlinien eine Bewertung nach dem SDAI, der gut mit einer sehr geringen Krankheitsaktivität in den Gelenken korreliert.

6 LITERATUR

- Accortt** NA, Lesperance T, Liu M, et al. Impact of sustained remission on the risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(5):679 – 84
- Aletaha** D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3702 – 11
- Aletaha** D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama* 2018;320(13):1360 – 72
- Burmester** GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9865):451 – 60
- Burmester** GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391(10139):2503 – 12
- Clark** JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem* 2014;57(12):5023 – 38
- Combe** B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. LB0001 Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: FINCH1 primary outcome results *Ann Rheum Dis* 2019;78(Suppl 2):77 – 8
- Dougados** M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):88 – 95
- Felson** DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):404 – 13
- Fiehn** C, Holle J, Iking-Konert C, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2018;77(2):35 – 53
- Fiehn** C, Krüger K. Management der rheumatoiden Arthritis. *Der Internist* 2016;57(11):1042 – 51
- Finckh** A, Choi HK, Wolfe F. Progression of radiographic joint damage in different eras: trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1192 – 7
- Fleischmann** R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):495 – 507
- Fleischmann** R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017a;390(10093):457 – 68
- Fleischmann** R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019a;71(11):1788 – 800
- Fleischmann** R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017b;69(3):506 – 17
- Fleischmann** RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* 2019b;78(11):1454 – 62
- Genovese** MC, Fleischmann R, Combe B, et al. 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. *Lancet* 2018a;391(10139):2513 – 24
- Genovese** MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy: the FINCH 2 randomized clinical trial. *Jama* 2019;322(4):315 – 25
- Genovese** MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2016;374(13):1243 – 52
- Genovese** MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 6 years: an updated integrated safety analysis (abstract). *Arthritis Rheum* 2018b;70 (suppl. 10)
- Gremese** E, Salaffi F, Bosello SL, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):858 – 62
- Jegatheeswaran** J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy* 2019;11(8):737 – 54
- Kremer** J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159(4):253 – 61
- Lee** EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370(25):2377 – 86
- Legrand** J, Kirchgerner T, Sokolova T, et al. Early clinical response and long-term radiographic progression in recent-onset rheumatoid arthritis: Clinical remission within six months remains the treatment target. *Joint Bone Spine* 2019;86(5):594 – 9
- Listing** J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):415 – 21
- Nikiphorou** E, Norton S, Young A, et al. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. *Ann Rheum Dis* 2016;75(12):2080 – 6
- O'Shea** JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311 – 28
- Radner** H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R56
- Ramiro** S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1101 – 36
- Rubbert-Roth** A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (select-choice): a double-blind controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79 (supplement 1):1011, presented at EULAR

- Smolen JS**, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, et al. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naive patients with Early Erosive rheumatoid arthritis (AGREE). *Arthritis Res Ther* 2015;17:157
- Smolen JS**, Pangan AL, Emery P, et al. 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. *Lancet* 2019;393(10188):2303 – 11
- Strand V**, Pope J, Tundia N, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther* 2019a;21(1):272
- Strand V**, Schiff M, Tundia N, et al. 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* 2019b;21(1):263
- Taylor PC**, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(7):652 – 62
- ter Wee MM**, Lems WF, Usan H, et al. The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2012;71(2):161 – 71
- Thiele K**, Huscher D, Bischoff S, et al. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1194 – 9
- Uhlig T**, Lie E, Norvang V, et al. Achievement of remission and low disease activity definitions in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: results from the NOR-DMARD study. *J Rheumatol* 2016;43(4):716 – 23
- van der Heijde D**, Klareskog L, Boers M, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1582 – 7
- van der Heijde D**, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65(3):559 – 70
- van Gestel AM**, Prevoo ML, van t Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34 – 40
- van Vollenhoven RF**, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508 – 19
- Verschueren P**, De Cock D, Corluy L, et al. 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* 2017;76(3):511 – 20
- Westhovens R**, Rigby W, van der Heijde D, et al. LB0003 Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis naive to methotrexate therapy: FINCH3 primary outcome results. *Ann Rheum Dis* 2019;78(Suppl 2):259 – 61

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Zu **welcher Medikamentengruppe** gehören die Janus-Kinase(JAK)-Inhibitoren?
 - A) Zu den konventionellen synthetischen *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (csDMARDs).
 - B) Zu den biologischen DMARDs (bDMARDs).
 - C) Zu den zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs).
 - D) Zu den Glukokortikoiden.
 - E) Zu den monoklonalen Antikörpern.

2. Was kann durch eine frühe Remission **nicht** erreicht werden?
 - A) Die Häufigkeit von Entzündungen ist reduziert.
 - B) Es treten weniger Gelenkdestruktionen und strukturelle Schäden auf.
 - C) Operative Eingriffe sind weniger häufig notwendig.
 - D) Die Lebensqualität der Patienten steigt.
 - E) Eine Heilung ist grundsätzlich möglich.

3. Welche Aussage über die Remissionskriterien **ist richtig**?
 - A) Für die Beurteilung der Remission sollten laut Leitlinien die *Disease Activity Score 28* (DAS28)-Kriterien herangezogen werden.
 - B) Ein Patient in DAS28 Remission kann höchstens ein geschwollenes Gelenk aufweisen.
 - C) Die Boole'schen Remissionskriterien sind inzwischen veraltet.
 - D) Die aktuellen Leitlinien empfehlen u.a. die Verwendung des *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) zur Beurteilung der Remission.
 - E) Nach den DAS28-Kriterien erreichen weniger Patienten eine Remission als nach den SDAI-Kriterien.

4. Welches Medikament wird **üblicherweise in der Starttherapie** der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt?
 - A) Methotrexat
 - B) Apremilast
 - C) Infliximab
 - D) Rituximab
 - E) Baricitinib

5. Was gehört **nicht** zu den ungünstigen Prognosefaktoren bei RA?
 - A) Eine moderate oder hohe Krankheitsaktivität trotz csDMARD-Therapie.
 - B) Eine niedrige Konzentration an Akute-Phase-Reaktanden.
 - C) Eine hohe Anzahl geschwollener Gelenke.
 - D) Ein initial hoher DAS-Score.
 - E) Der Nachweis von Rheumafaktor-Antikörpern.

6. Welche Aussage über Januskinasen (JAK) **ist korrekt**?
 - A) JAK sind Zytokin-Rezeptoren.
 - B) JAK spielen bei der Signalübertragung des angeborenen Immunsystems keine Rolle.
 - C) JAK vermitteln die Signalübertragung von Klasse-VII-Rezeptoren.
 - D) Es sind vier Isotypen von JAK bekannt.
 - E) JAK wirken als Transkriptionsfaktoren.

7. Auf welche Weise greifen JAK-Inhibitoren in den Signalweg ein?

- A)** Sie hemmen die Bindung von ATP an JAK.
- B)** Sie konkurrieren mit Zytokinen um die extrazelluläre Bindung an den Zytokin-Rezeptor.
- C)** Sie verhindern die Rezeptor-Dimerisierung.
- D)** Sie blockieren durch sterische Hinderung die Trimerisierung von STAT-Proteinen.
- E)** Sie binden an STAT-Proteine und verhindern deren Translokation in den Zellkern.

8. Welcher Signalweg wird durch den JAK-Inhibitor Filgotinib *in vitro* vor allem gehemmt?

- A)** Der JAK2-Signalweg.
- B)** Alle JAK-Signalwege.
- C)** Der JAK1-Signalweg.
- D)** Der JAK2- und der JAK3-Signalweg.
- E)** Der TYK2-Signalweg.

9. Welche Aussage zu tsDMARDs trifft nicht zu?

- A)** Tofacitinib und Baricitinib erhielten 2017 die Zulassung für die Therapie der mittelschweren bis schweren aktiven RA.
- B)** Upadacitinib ist ein reversibler und selektiver JAK-Inhibitor.
- C)** Für Filgotinib konnte in mehreren Studien eine Verbesserung der Lebensqualität sowie von Fatigue im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden.
- D)** Typische Nebenwirkungen der Substanzklasse sind Herpes-Zoster-Infektionen.
- E)** Die häufigste Nebenwirkung von JAK-Inhibitoren ist Anämie.

10. In welchem Studienprogramm wurde die Wirksamkeit des JAK-Inhibitors Upadacitinib evaluiert?

- A)** Im ORAL-Studienprogramm.
- B)** Im BEAM-Studienprogramm.
- C)** Im BUILD-Studienprogramm.
- D)** Im SELECT-Studienprogramm.
- E)** Im FINCH-Studienprogramm.

Auswertung der Lernerfolgskontrolle (PN:)

Therapie der rheumatoiden Arthritis mit zielgerichteten krankheitsmodifizierenden Medikamenten

VNR: 2760909010591570013 | Gültigkeitsdauer: 24.08.2020 – 31.12.2020
Zertifiziert bei der Bayerischen Landesärztekammer mit 4 CME-Punkten

EFN-Nummer eintragen oder Aufkleber aufkleben

Außendienst-Stempel (optional)

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Arzt-Stempel

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig): niedergelassener Arzt angestellt – Klinik angestellt – sonst. Arbeitgeber

Fachgebiet

Bitte informieren Sie mich über neue Fortbildungen per E-Mail. :

E-Mail-Adresse (freiwillig)

LERNERFOLGSKONTROLLE					
•	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort, Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet, ihre Ergebnisse für zehn Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.

CME MEDIPOINT, Fax-Nr.: 0821 – 27 14 00 06, E-Mail: faxe@cme-medipoint.de

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Klaus Krüger

Praxiszentrum St. Bonifatius, München

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Barbara Knapp & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

VERANSTALTER

CME MEDIPOINT, Neusäß

www.cme-medipoint.de

SPONSOR

Diese Fortbildung wurde von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG mit insgesamt 12.939 € finanziell unterstützt.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.
Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.