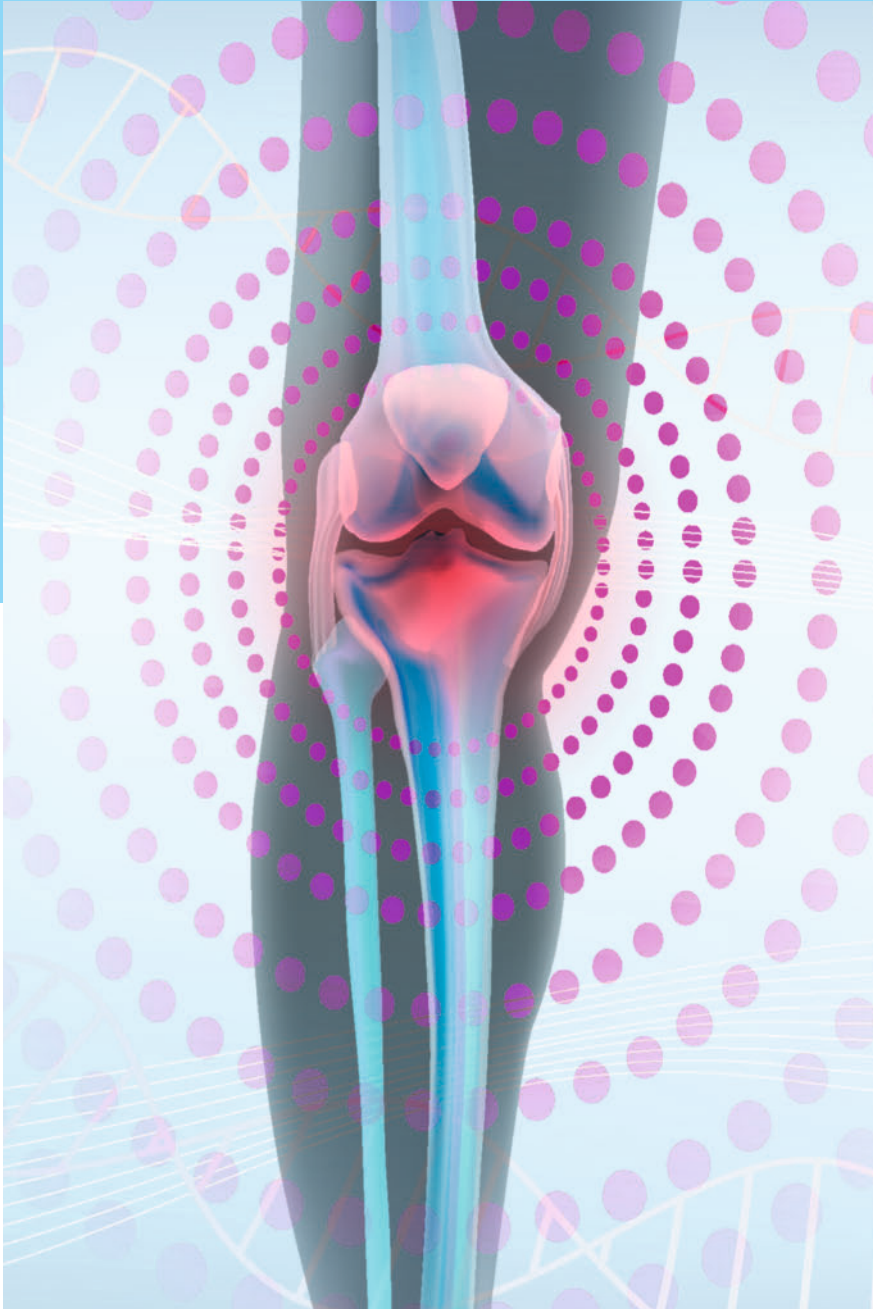


Praxis Report



Baricitinib (Olumiant®)

Ein Blick in die
klinische Routine:
Vom innovativen
Wirkprinzip zur
etablierten Therapie
der rheumatoiden
Arthritis

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

Lilly

 Thieme

Praxis Report

Baricitinib (Olumiant®)
Dezember 2019
ISSN 1611-7891

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift Aktuelle Rheumatologie beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg.

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der Aktuellen Rheumatologie.

Herausgeber

Prof. Eugen Feist
Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern
Abteilung für Rheumatologie
Sophie-von-Boetticher-Straße 1
39245 Vogelsang-Gommern
E-Mail: eugen.feist@helios-gesundheit.de

Prof. Andrea Rubbert-Roth
Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Rheumatologie
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
E-Mail: Andrea.Rubbert-Roth@kssg.ch

Prof. Hendrik Schulze-Koops
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Rheumaeinheit
Pettenkofersstraße 8a
80336 München
E-Mail: Hendrik.Schulze-Koops@med.uni-muenchen.de

Prof. Torsten Witte
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: witte.torsten@mh-hannover.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Isabelle v. Ronge
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

redaktionelle Mitarbeit

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

Ira Dvilyuk – stock.adobe.com

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Praxis Report

2	Impressum	4	Zwei Jahre JAK-Inhibition in Deutschland – eine Standortbestimmung
3	Editorial	11	Literatur



© Markus Schmidt Fotografie

Prof. Eugen Feist,
Vogelsang-Gommern



Prof. Andrea Rubbert-
Roth, St. Gallen



Prof. Hendrik
Schulze-Koops,
München



© Markus Schmidt Fotografie

Prof. Torsten Witte,
Hannover

Editorial

Gegenstand der vorliegenden Publikation ist ein Experten-Workshop, der das Potenzial der innovativen Substanzklasse der Januskinase-(JAK)-Inhibitoren im Allgemeinen und Baricitinib (Olumiant®) im Speziellen nach 2 Jahren Erfahrung in der klinischen Versorgung beleuchtet. Damit knüpften wir an einen Workshop in gleicher Runde an, der kurz nach der Zulassung im Februar 2017 stattfand. Damals diskutierten wir Daten des Zulassungsprogramms mit mehr als 3000 Patienten aus 4 klinischen Studien. Neben Erkenntnissen aus neuen Langzeitdaten bzw. Post-hoc-Analysen standen dieses Mal v. a. Daten unter Alltagsbedingungen im Mittelpunkt. Mittlerweile werden in Deutschland rund 13 000 Patienten mit Baricitinib behandelt. Zusätzlich zu unseren eigenen Erfahrungen aus der klinischen Routine gewinnen auch Registerdaten zu den JAK-Inhibitoren an Bedeutung. Thematisch stand somit für den vorliegenden Praxis-Report der Abgleich von Erfahrungen aus der klinischen Praxis mit den bekannten Studiendaten im Vordergrund. Dafür wurden wichtige Fragen aus dem klinischen Alltag diskutiert sowie der Stellenwert der JAK-Inhibitoren bewertet. Die Effekte einer JAK-Inhibition sind noch immer nicht vollständig verstanden. Deshalb sind Langzeitstudien unter Alltagsbedingungen und weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen von großer Bedeutung. Bemerkenswert ist, dass sich JAK-Inhibitoren in der Therapielandschaft und im Therapiealgorithmus der rheumatoiden Arthritis (RA^a) schnell etablieren konnten. Mit der Einführung der JAK-Inhibitoren kann der Rheumatologe auf potente niedermolekulare Arzneimittel mit einem grundlegend anderen Wirkansatz zurückgreifen. Die orale Gabe wird dabei den Wünschen vieler Patienten gerecht. Neben einem Wandel in der Therapielandschaft ändern sich Verordnungsgewohnheiten auch durch neue Rahmenbedingungen und Behandlungsempfehlungen. So fordern Leitlinien eine noch stärkere Einbindung des Patienten in die Therapieentscheidung. Inwieweit patientenrelevante Parameter (Patient-Reported Outcomes, PROs) Berücksichtigung bei der Therapiewahl finden können, welche Entscheidungshilfen dabei heranzuziehen sind und welche Fragen auch nach zweieinhalb Jahren in der Anwendung noch offenbleiben, waren somit nur einige der vielen praxisrelevanten und teils kontrovers diskutierten Themen des 2. Praxisworkshops.

^a Olumiant® ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant® kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Zwei Jahre JAK-Inhibition in Deutschland – eine Standortbestimmung

Herausgeber: Prof. Eugen Feist, Vogelsang-Gommern
Prof. Andrea Rubbert-Roth, St. Gallen
Prof. Hendrik Schulze-Koops, München
Prof. Torsten Witte, Hannover

Nach Zulassung des JAK1- und JAK2-Inhibitors Baricitinib im Jahr 2017 haben sich die Erfahrungen mit dem innovativen Wirkprinzip weiter verdichtet. JAK-Inhibitoren sind längst im Behandlungsalltag angekommen und werden von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) als gleichwertige Alternative zu bDMARDs (biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) nach csDMARD (conventional synthetic DMARD)-Versagen empfohlen (**►Praxistipp 1**) [1]. Diesen Stellenwert erhielten JAK-Inhibitoren wie Baricitinib aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit auf die klinischen und patientenrelevanten Parameter der rheumatoiden Arthritis (RA) sowie aufgrund ihrer akzeptablen Verträglichkeit, die für Baricitinib mittlerweile über einen Zeitraum von bis zu 7 Jahren belegt wurde [2, 3].

Die recht hohen Verordnungszahlen und ersten Versorgungsdaten geben Hinweise darauf, dass die innovative Wirkstoffklasse bereits eine breite Akzeptanz bei der Behandlung der RA gefunden hat. Dies bestätigte auch der Expertenkreis im Rahmen des Workshops mit Blick auf den eigenen klinischen Versorgungsalltag.

JAK-Inhibitoren wie Baricitinib sind in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) dank des intrazellulären Ansatzes mit breiter Zytokinhemmung sowie der oralen Applikation eine wertvolle Erweiterung des therapeutischen Spektrums. Mit dem zunehmenden Einzug der noch jungen Wirkstoffklasse in Patienten-Register sowie neuen Versorgungsdaten aus z. B. Post-Marketing-Studien werden sukzessive neue Erkenntnisse generiert, die näher an der Praxisrealität sind, als es Studiendaten durch die Selektion der Patienten sein können. Auswertungen von Versorgungsdaten inklusive des deutschen RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie)-Registers zeigen, dass Baricitinib zunehmend früher, bereits vor bDMARDs, und häufiger in Monotherapie verordnet wird (**►Tab. 1**) [4–7]. „Es war nicht unbedingt zu erwarten, dass bereits nach so kur-

zer Zeit im Markt so viele Patienten direkt nach MTX eingestellt werden, wo sicherlich die meisten Kollegen es anfangs zunächst in therapierefraktären Fällen eingesetzt haben“, beurteilte Prof. Eugen Feist, Vogelsang-Gommern, die Daten aus der klinischen Praxis. Die überzeugenden Studiendaten auch bei unterschiedlichen Patientenpopulationen (**►Praxistipp 1**) und die zunehmende Erfahrung aus dem Praxisalltag führen zu einer immer breiteren Akzeptanz der JAK-Inhibitoren und zu einem Wandel des Patientenbildes, wie Feist zusammenfasste: „Nach meiner persönlichen Einschätzung hat sich das Profil des Baricitinib-Patienten seit der Zulassung verändert. Baricitinib wird an verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf und bei unterschiedlicher Krankheitsaktivität eingesetzt, wobei der Trend eher zu einem frühzeitigeren Einsatz im Therapiealgorithmus

► Tab. 1 Verordnungsgewohnheiten von Baricitinib basierend auf Register-, Versorgungs- und Post-Marketing-Studien (PMS)-Daten.

	RABBIT [4]	BSRBR-RA ^b [5]	Beobachtungsstudie britischer Krankenhäuser (n = 3) [6]	japanische PMS [7]
Patienten mit Baricitinib	403	374	130	2832
bDMARD-naiv	14 %	28 %	29 %	23 %
Monotherapie ohne MTX	53 %	57 % ^c	37 %	45 %

^b BSRBR-RA: British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis

^c Auswertung umfasst 443 Patienten, die entweder mit Baricitinib (84 %) oder Tofacitinib (16 %) behandelt wurden.

PRAXISTIPP 1

Wann können JAK-Inhibitoren eingesetzt werden?

DGRh-Leitlinie: Baricitinib als Zweit- oder Drittlinientherapie einsetzen

Die aktuelle S2e-Leitlinie der DGRh empfiehlt JAK-Inhibitoren wie Baricitinib als gleichwertige Alternative zu bDMARDs [1].

- In Phase II: nach MTX-Versagen und bei hoher Krankheitsaktivität und/oder bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren sowie nach Versagen zweier csDMARDs
- In Phase III: nach bDMARD-Versagen

Studiendaten: Konsistent wirksam in verschiedenen Patientenpopulationen

Zwei Jahre nach Zulassung belegen Studiendaten und zusätzliche Post-hoc-Analysen die Wirksamkeit von Baricitinib in verschiedenen Patientenpopulationen.

- Baricitinib ist bei Patienten in Zweit- und in Drittlinientherapie gut wirksam.
 - Baricitinib war in der direkten Vergleichsstudie RA-BEAM dem Biologikum Adalimumab bei Patienten nach MTX-Versagen überlegen^d [8].
 - Nach bDMARD-Versagen überzeugte Baricitinib in der RA-BEACON-Studie mit einem starken und schnellen Ansprechen [9]. Dabei zeigten Post-hoc-Analysen, dass das Ansprechen unabhängig von der Art und Anzahl der bDMARD-Vorbehandlungen vergleichbar war [10].
- Patienten profitieren von Baricitinib unabhängig von der Hintergrundtherapie.
 - In aktuellen Post-hoc-Analysen war Baricitinib sowohl mit als auch ohne Glukokortikoide gleichermaßen wirksam [11].
- Studiendaten belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit auch bei älteren Patienten.
 - Studien mit älteren Patienten sind selten, doch eine Post-hoc-Analyse belegte, dass Baricitinib bei Patienten ≥ 65 Jahre ähnlich stark wirksam und verträglich war wie bei jüngeren Patienten [12].

EXPERTENKOMMENTAR – PROF. EUGEN FEIST, VOGELSANG-GOMMERN

Moderne Therapien und eine Verbesserung der Versorgungslage müssen Hand in Hand gehen

Baricitinib wurde in Deutschland von Ärzten und Patienten gut aufgenommen und hat inzwischen einen bedeutenden Stellenwert. JAK-Inhibitoren rücken im Therapiealgorithmus immer weiter vor. Ein Grund dafür ist sicherlich, dass der Therapieeinsatz für Arzt und Patient weniger kompliziert ist. Mittlerweile steht uns eine große Bandbreite von Therapieoptionen für die Behandlung der RA zur Verfügung. Limitierender Faktor ist also heute weniger das Fehlen therapeutischer Optionen als die Versorgungslage. Patienten müssen schneller zum internistischen Rheumatologen kommen, der die Komplexität der RA in ihrer Gesamtheit kennt und eine individualisierte Therapie entsprechend der Bedürfnisse, Komorbiditäten und Charakteristika des jeweiligen Patienten wählen kann.

geht, ebenso wie zur Anwendung in Monotherapie.“ Erste Wirksamkeitsdaten aus dem RABBIT-Register zeigen, dass nach 3 Monaten Baricitinib-Therapie etwa die Hälfte der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität erzielten [4]. Das Therapieziel Remission wurde von etwa 10–30 % erreicht, je nachdem welcher Score (DAS28-BSG, SDAI oder CDAI) für die Beurteilung der Krankheitsaktivität verwendet wurde.

Rolle der JAK-Inhibition: erkannt und doch nicht gänzlich bekannt?

JAK-Inhibitoren ermöglichen eine breite Hemmung verschiedener Entzündungsmodulatoren bei der Multi-

systemerkrankung RA. Für einen krankheitsspezifischen Wirkmechanismus ist es wichtig zu wissen, welche Zytokine genau bei der Manifestation und Chronifizierung der RA eine Rolle spielen. Die Bedeutung der verschiedenen Zytokine und deren Zusammenspiel ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Untersuchungen zeigen, dass die Wirkung einzelner Zytokine dynamisch ist und im Krankheitsverlauf variiert [13]. Neben Interleukin (IL)-17 und -23 in der präklinischen Phase sind es vermutlich IL-6, TNF- und Granulozyten-Monozysten-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), die die Entzündung von der frühen Arthritis in die Chronifizierung führen. Durch die Hemmung von JAK1 und JAK2 inhibiert Baricitinib die Wirkung von Zytokinen, die ihr Signal über Homo- oder Heterodimere mit JAK1 und/

^d Statistische Signifikanz für Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab (beide in Kombination mit MTX) für ACR20 und mittlere Veränderung des DAS28-CRP, jeweils in Woche 12.

oder JAK2 vermitteln [14]. Dazu gehören u. a. IL-6, GM-CSF, Interferon- γ (IFN- γ) oder IL-23. Auf das Signal von TNF oder IL-17 hingegen hat Baricitinib keinen direkten Effekt. Im Gegensatz zu Biologika modulieren JAK-Inhibitoren viele verschiedene Zytokine im komplexen Netzwerk und wirken nicht nur auf einzelne Zytokine.

Pharmakokinetische Eigenschaften der JAK-Inhibitoren

Der grundlegend andere Wirkmechanismus ist aber nicht der einzige Unterschied gegenüber den Biologika: JAK-Inhibitoren sind niedermolekulare Wirkstoffe, die eine orale Einnahme erlauben. Sie haben kein immunogenes Potenzial. Ihre Halbwertszeit beträgt nur wenige Stunden. Zudem ist die Wirkung der JAK-Inhibitoren reversibel. Das überschießende Signal wird abgebremst, ohne dass ein pharmakologischer Knockout erzeugt wird. Das Maß der Inhibition gemessen an der IC_{50} -Konzentration ist für die einzelnen JAK-Inhibitoren unterschiedlich [2, 15]. Auch in Bezug auf die Pharmakokinetik unterscheiden sich JAK-Inhibitoren voneinander. Die Metabolisierung und Elimination können renal oder hepatisch erfolgen. Baricitinib wird nur zu ca. 10 % über das hepatische Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Der größte Teil wird unverändert renal ausgeschieden (75 %) [2]. Demgegenüber

wird Tofacitinib zu etwa 70 % hepatisch metabolisiert und zu 30 % unverändert renal ausgeschieden [16].

Vom Wirkmechanismus in die Praxis: Was im (Versorgungs)-Alltag zählt

Aus der Pharmakodynamik und -kinetik können in der Praxis für manche Patienten Vorteile entstehen (► **Praxistipp 2**). „Für Baricitinib spricht die Darreichung mit nur täglich einer Tablette. Schlussendlich wird eine Therapie nur erfolgreich sein, wenn sie auch patientenfreundlich ist“, bestätigte Feist. Die Bedeutung der Applikationsform und welchen Zugewinn an Flexibilität Patienten dadurch erfahren, unterstrich Prof. Andrea Rubbert-Roth, St. Gallen, mit ihrem vorgestellten Fallbeispiel (► **Expertenkommentar – Prof. Rubbert-Roth, St. Gallen**). Für Rubbert-Roth hat die Einführung des Therapieprinzips der JAK-Inhibition einen Paradigmenwechsel eingeläutet: „Es hat sich gezeigt, dass Patienten davon profitieren, wenn nach Wirkversagen einer Substanzklasse zu einem anderen Wirkmechanismus gewechselt wird. Derzeit findet ein Umdenken statt – weg von dem historisch bedingten Austausch eines TNF-Blockers gegen den nächsten. Wir Ärzte sind dankbar, dass wir aus verschiedenen Therapieklassen unterschiedliche Moleküle auswählen können, die im Sinne einer individualisierten Therapie eingesetzt werden können.“

EXPERTENKOMMENTAR – PROF. RUBBERT-ROTH, ST. GALLEN

Der Weg zum Ziel: Von partizipativer Entscheidungsfindung zur Remission

Die RA verändert als chronische Erkrankung den Lebensalltag der Patienten. Folglich sollten die Lebensumstände des Patienten bei der Therapie berücksichtigt werden. Die DGRh verankert in ihrer Leitlinie die partizipative Entscheidungsfindung als ein übergeordnetes Prinzip, das besagt, dass keine Entscheidung über den Patienten ohne den Patienten getroffen werden soll. Wie die partizipative Entscheidungsfindung im Praxisalltag aussehen und eine Therapie trotz herausfordernder Lebensumstände in den Alltag integriert werden kann, zeigt die nachfolgende Kasuistik.

Steckbrief

- 34-jährige, weibliche Patientin, reist beruflich viel
- seropositive RA ohne erosive Veränderungen
- vor Einstellung auf Baricitinib: DAS28: 3,6
- Vortherapien: MTX, Prednison, Folsäure

Therapieverlauf: Im Januar 2017 stellte sich die Patientin mit einer hochaktiven RA vor (DAS28: 5,3). Sie zeigte eine Synovitis der MCP-, beider Handgelenke und eines Kniegelenks ohne erosive Veränderungen. Die Anti-CCP-Antikörper waren stark erhöht (340 U/ml). Sie wurde zunächst auf MTX 15 mg/Woche, Prednison 10 mg/d, Folsäure und Vitamin D eingestellt. Wegen beruflicher Termine hatte sie sich dann lange Zeit nicht in der Praxis vorgestellt. In der Zwischenzeit hatte sie aber das MTX selbstständig abgesetzt, da sie an Übelkeit, Kopfschmerzen und Alopezie litt und sich in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt fühlte. Sie erhöhte in Eigeninitiative die Prednison-Dosis auf 15 mg/d und stellte sich letztendlich wieder im März 2018 vor. Der DAS28 betrug zu diesem Zeitpunkt 3,6 (unter 15 mg Prednison täglich). Wegen des hohen CCP-Titers und somit einer ungünstigen Prognose war eine Therapieeskalation notwendig. Da die Patientin beruflich viel reist, wünschte sie sich eine einfache und in ihren Alltag leicht integrierbare Therapie. Aufgrund der MTX-Unverträglichkeit wurde sie auf 4 mg Baricitinib in Monotherapie eingestellt. Nach der Umstellung verbesserte sich ihr Zustand schnell, sodass das Prednison bereits bis Juni 2018 ausgeschlichen werden konnte. Im Oktober 2018 konnte sie wieder Sport treiben und war sehr froh darüber, dass sie wieder ihrem Hobby Mountainbiking nachgehen konnte. Sie ist auch noch eineinhalb Jahre nach Einstellung auf Baricitinib in Remission.

PRAXISTIPP 2

Wie zeigt sich die Flexibilität im Praxisalltag?

► **Tab. 2** Baricitinib: klinisch relevante Eigenschaften für den Praxisalltag [2].

Eigenschaften von Baricitinib	Vorteile im Praxisalltag
Zulassung in Mono- und Kombinationstherapie mit MTX	Verzicht auf MTX möglich, auch wenn keine Kontraindikation vorliegt
Zulassung in 2 Dosierungen (2 mg und 4 mg) ^e	an unterschiedliche Patienten angepasste Dosiswahl
überwiegend renale Elimination	kaum klinisch relevante Medikamentenwechselwirkungen ^f

^e Eine Dosis von 2 mg 1-mal täglich ist für Patienten ab 75 Jahre angebracht und ist/kann auch für andere, in der Fachinformation spezifizierte Patientengruppen angebracht sein [2].

^f OAT-3 Inhibitoren mit starkem Hemmpotential (Probenecid) haben einen nachgewiesenen Effekt auf die Pharmakokinetik von Baricitinib. Bei einer Kombination ist daher die 2 mg Dosis empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Baricitinib mit OAT-3-Inhibitoren mit geringem Hemmpotenzial wie Leflunomid oder Teriflunomid ist Vorsicht geboten. Kein klinisch relevanter Effekt ist bei gleichzeitiger Einnahme von Baricitinib mit Ibuprofen oder Diclofenac zu erwarten [2].

Praktische Vorteile im Vergleich zu bDMARDs ergeben sich durch die kurze Halbwertszeit von Baricitinib mit ca. 12,5 Stunden. Sie erlaubt eine gute Steuerbarkeit, die z. B. bei Infekten oder anstehenden Operationen nötig ist [2]. Überdies hat sich gezeigt, dass Baricitinib nach einer Pause mit einem schnellen Ansprechen wieder etabliert werden kann [17]. Das IL-6-Signal wird reduziert, aber nicht vollständig blockiert. Somit kann unter einer Baricitinib-Therapie das C-reaktive Protein (CRP) gebildet und als Entzündungsmarker weiter genutzt werden.

Baricitinib: Im Praxisalltag flexibel einsetzbar

Im Gegensatz zu Studien sind im Praxisalltag Patientencharakteristika oft deutlich komplexer, weshalb eine breite Zulassung den Einsatz vereinfacht. Aus der Zulassung von Baricitinib als Mono- und Kombinationstherapie mit MTX sowie der 2 zugelassenen Dosierungen (2 mg und 4 mg)^e ergeben sich für manche Patienten praxisrelevante Vorteile (► **Praxistipp 2**) [2]. Die 2-mg-Dosierung ist indiziert für Patienten ab 75 Jahren oder für Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min ist die 2-mg-Dosis indiziert. Schließlich bietet die 2-mg-Dosierung eine Option für Deeskalation, die laut DGRh-Leitlinie bei Patienten in stabiler Remission erwogen werden kann. Studiendaten zeigen, dass das Ansprechen bei einer Dosisreduktion überwiegend erhalten bleibt [18]. Die

^e Eine Dosis von 2 mg 1-mal täglich ist für Patienten ab 75 Jahre angebracht und ist/kann auch für andere, in der Fachinformation spezifizierte Patientengruppen angebracht sein [2].

Deeskalation im Sinne des Ausschleichens von Kortison oder MTX ist bereits gängige Praxis, eine Deeskalation durch Dosisreduktion oder Absetzen des JAK-Inhibitors ist hingegen noch wenig im klinischen Alltag erprobt. Die Deeskalation durch Weglassen der Hintergrundtherapie, i. d. R. MTX, ist auch bei Prof. Torsten Witte, Hannover, gängig: „Ich persönlich beginne die Therapie bei meinen Patienten in Kombination mit MTX. Wenn sie in Remission sind, denken wir darüber nach, das MTX abzusetzen. Spätestens wenn der Patient selbst den Wunsch äußert, das MTX wegzulassen, setzen wir es ab.“ Damit spricht Witte auch einen wichtigen Patientenwunsch an, denn viele Patienten favorisieren eine Monotherapie [19]. Den höchsten Zuspruch erhalten orale DMARDs, die ohne MTX auskommen.

Durch die breite Zulassung nach csDMARD- bis bDMARD-Versagen in Kombination mit der DGRh-

EXPERTENKOMMENTAR – PROF. HENDRIK SCHULZE-KOOPS, MÜNCHEN

Von selektiver Zielstruktur zur Multizytokinhemmung

Das proinflammatorische Zytokinnetzwerk bei der RA ist hoch komplex und dynamisch. Es ist denkbar, dass verschiedene Zytokinwege von Patient zu Patient die Pathogenese unterschiedlich beeinflussen können.

Mit einer breiten Hemmung können zahlreiche Zytokine gleichzeitig adressiert werden, sodass Patienten mit verschiedenen Zytokinprofilen profitieren können. JAK-Hemmer kommen diesem Anspruch näher als Biologika, die nur ein Zytokin als Zielstruktur haben, ob nun aber eine breite oder selektive Zytokinhemmung in der Praxis effektiver ist, ist nicht hinlänglich untersucht.

Empfehlung kann Baricitinib im Therapiealgorithmus flexibel eingesetzt werden [1].

Patientenbedürfnisse berücksichtigen

Zur Bewertung eines Therapieerfolgs ist die Patientensicht besonders relevant. So sollten Patienten erläutern, unter welchen Beeinträchtigungen im Alltag sie besonders leiden, z. B. Schmerz (► **Faktencheck**), Fatigue oder Morgensteifigkeit. Auch Feist betonte, wie wichtig, aber auch herausfordernd die präzise Evaluation des Patientenzustandes ist: „Jeder Patient ist anders, hat andere Manifestationen, Bedürfnisse oder Erwartungen, die sich auch auf die Bewertung des Therapieerfolgs auswirken können“, so der Experte. „Bei einer sekundären Fibromyalgie bspw. wird der Patient seine Krankheitsaktivität als hoch beschreiben, obwohl objektiv vielleicht keine Entzündung mehr feststellbar ist. Andererseits gibt es Patienten, die verschweigen, wie schlecht ihr Gesundheitszustand ist, weil sie sich vor Nebenwirkungen bei einer Therapieumstellung fürchten. Manche Patienten, die zuvor einen hohen Leidensdruck hatten, sind bereits mit kleinen Verbesserungen zufrieden und bewerten ihren Gesundheitszustand als gut. Diese Patienten wissen nicht, was sie von einer modernen und zielgerichteten Therapie fordern können.“ Somit können sich die Ansprüche an eine RA-Behandlung von Patient zu Patient stark unterscheiden.

Erfahrungen aus der Praxis und der Austausch von Patientenrückmeldungen können hilfreich sein, um die individuellen Verbesserungen der Therapie, v. a. im Hinblick auf PROs, noch besser bewerten zu können.

Verträglichkeit: von akut bis Langzeit

Auch in puncto Verträglichkeit kommt die Pharmakokinetik von Baricitinib zum Tragen: Aufgrund der überwiegend renalen Elimination sind klinisch relevante Medikamentenwechselwirkungen kaum zu erwarten [2]. Das ist besonders relevant, da RA-Patienten häufig Komorbiditäten haben und deshalb zusätzliche Medikationen erhalten [23]. Aufgrund der überwiegend renalen Elimination muss bei der Einnahme von Baricitinib auf die Nierenfunktion geachtet werden [2]. Die Überprüfung der Nierenfunktion ist bereits vor Therapiebeginn erforderlich.

Baricitinib weist ein akzeptables Nebenwirkungsprofil auf – sowohl in der Therapieeinleitung als auch in der Langzeitbehandlung [2, 3, 24]. In den ersten 4 Wochen kann es zu einer Abnahme der Anzahl neutrophiler Granulozyten kommen, die im Folgenden konstant bleiben. Eine Lymphopenie mit einer Lymphozytenzahl ≤ 500 Zellen/mm³ wurde laut Daten aus 6 gepoolten

FAKTENCHECK

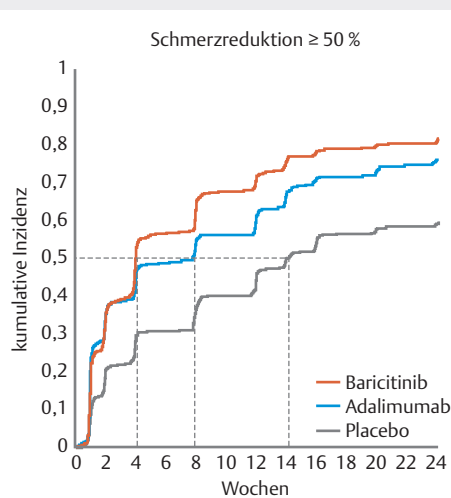
Schmerz und Fatigue bei RA: Nicht zu unterschätzen, mit Baricitinib aber gut zu behandeln

Für Patienten hat Schmerz den größten Einfluss auf die Beurteilung der Krankheitsaktivität [20]. Die starke Wirkung von Baricitinib auf die Schmerzreduktion wurde in einer Post-hoc-Analyse der RA-BEAM-Studie näher beleuchtet [21].

- Dabei zeigte sich, dass Baricitinib neben der Wirkung auf die Entzündung und damit einhergehende Schmerzreduktion auch eine direkte Wirkung auf den Schmerz zu haben scheint.
- Die Schmerzreduktion war auch im Vergleich zum bDMARD Adalimumab statistisch signifikant und deutlich stärker ausgeprägt. Dabei wurde eine 50-prozentige Schmerzreduktion unter Baricitinib nach 4 Wochen und damit fast doppelt so schnell wie unter Adalimumab beobachtet (► **Abb. 1**).

Den außerordentlichen Einfluss des Schmerzes auch bei niedriger Entzündungsaktivität zeigt eine Post-hoc-Analyse der RA-BEAM-Studie [22].

- Patienten, die eine niedrige Entzündungsaktivität erzielten und gleichzeitig geringe Schmerzen hatten (auf einer visuellen Analogskala, VAS ≤ 20), profitierten auch von einer höheren körperlichen Funktion und weniger Fatigue.
- Patienten mit der gleichen Entzündungsaktivität, aber größeren Schmerzen, hatten ein statistisch signifikant schlechteres Ansprechen bei diesen Parametern.
- Daher sollte die Schmerzreduktion ein Ziel der Therapie sein, auch wenn die Entzündung bereits kontrolliert wird.



► **Abb. 1** Mit Baricitinib spürten Patienten nach 4 Wochen eine Schmerzreduktion um durchschnittlich 50%. Den gleichen Erfolg erzielten Patienten unter Adalimumab nach 7,9 und unter Placebo nach 14 Wochen [21].

Studien über einen Zeitraum von 24 Wochen selten beobachtet (Baricitinib 0,8 %; Placebo 1 %) [24].

Eine leicht erhöhte Rate an Herpes zoster unterscheidet JAK-Hemmer von Biologika [25]. Daten aus 4 gepoolten Baricitinib-Studien über jeweils 24 Wochen zeigen, dass die Herpes-zoster-Inzidenz bei der 2-mg-Dosierung geringer ausfällt als bei der 4-mg-Dosis (Inzidenzrate [IR] 3,1 vs. 3,8 pro 100 Patientenjahre [PJ]) [3]. In einer weiteren gepoolten Analyse aus 7 Studien mit Patienten, die Baricitinib entweder in der 2- oder 4-mg-Dosierung erhielten, blieb die Inzidenz im Langzeitverlauf über 3 Jahre stabil und fiel in Europa geringer aus als in Asien [25]. Ein höheres Alter war in dieser Auswertung mit einer höheren Inzidenz assoziiert. Auch für die allgemeine Bevölkerung ist ein Zusammenhang zwischen dem Alter und einer höheren Herpes-zoster-Inzidenz bekannt [26]. Zur Prävention wird der Totimpfstoff Shingrix laut der Ständigen Impfkommission (STIKO) für immunsupprimierte Personen und für RA-Patienten im Besonderen ab einem Alter von 50 Jahren empfohlen [26, 27] und ist mittlerweile Kasernenleistung [28]. Die Experten waren sich einig, dass die Herpes-zoster-Impfung bei der entsprechenden Patientenpopulation in Betracht gezogen werden sollte. Eine auf dem EULAR-Kongress 2019 vorgestellte retrospektive Studie demonstrierte die Verträglichkeit dieser Impfung bei 207 RA-Patienten. Selten auftretende Krankheitsschübe oder Nebenwirkungen fielen in Folge der Impfung mild aus und erforderten in keinem Fall eine Änderung der DMARD-Therapie [29]. Eine dezidierte Studie zur Verträglichkeit dieser Impfung bei Patienten, die mit Baricitinib behandelt werden, gibt es derzeit nicht. Daten zur Pneumokokken- und Tetanus-Impfung belegen jedoch, dass diese beiden Totimpfstoffe unter Baricitinib gut vertragen wurden. Die Immunantwort auf die Pneumokokken-Impfung war selbst unter der Immunsuppression mit Baricitinib zufriedenstellend, wohingegen die Immunantwort auf die Tetanus-Impfung weniger robust ausfiel [30].

Kardiovaskuläre Verträglichkeit und relevante Risikofaktoren

In der 24-wöchigen placebokontrollierten Phase der Zulassungsstudien (Daten aus 6 gepoolten Studien) traten 6 Fälle einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie (TVT/PE) unter Baricitinib auf [31]. Alle 6 Fälle wiesen Risikofaktoren wie z. B. eine TVT/PE in der Anamnese und/oder einen hohen BMI auf (► **Tab. 3**). „Man könnte diskutieren, ob ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Ereignisse und der Therapie besteht. Denn es ist sehr

► **Tab. 3** Vorliegen von Risikofaktoren bei den 6 Patienten mit entweder einem LE- oder TVT-Ereignis während der 24-wöchigen placebokontrollierten Phase der Zulassungsstudien [31].

Patient	1	2	3	4	5	6
Event	LE	TVT	LE	LE	TVT	TVT
starkes Übergewicht (BMI ≥ 30 kg/m ²)	•		•	•	•	•
relevante Anamnese mit TVT/PE			•			•
Einnahme oraler Kontrazeptiva		•				

auffällig, dass 5 von 6 Patienten starkes Übergewicht hatten, mit teilweise extrem hohen BMI-Werten von z. B. 45 oder 52 kg/m². Zudem zeigen Daten aus Langzeitbeobachtungen bisher kein besorgniserregendes Signal. Dennoch dürfen wir einen eventuellen Klasseneffekt noch nicht ausschließen“, bewertete Witte. Eine Evaluation von Risikofaktoren sowie das enge Monitoring von Risikopatienten seien deshalb von großer Bedeutung, so das Fazit der Experten.

Starkes Übergewicht (BMI ≥ 30 kg/m²) ist nicht nur ein Risikofaktor für TVT/PE, es ist laut Auswertungen des deutschen RABBIT-Registers auch mit einem schlechteren Therapieansprechen auf JAK-Inhibitoren assoziiert [32]. Patienten mit starkem Übergewicht wiesen zu Beginn der Therapie eine höhere Krankheitsaktivität auf und erreichten das Ziel der niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission seltener.

Auch eine Gewichtszunahme kann unter einer Therapie für Patienten ein relevanter Faktor sein [15, 33]. Eine Gewichtszunahme wurde z. B. auch für Patienten unter MTX oder TNF-Inhibitoren dokumentiert [34, 35]. Dabei wird die Hypothese diskutiert, dass die Gewichtszunahme auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zurückgeführt werden könnte. Eine gepoolte Analyse mit Daten aus 6 klinischen Studien ergab, dass es auch unter Baricitinib zu einer Gewichtszunahme kommen kann [15]. Nach 24 Wochen wurde bei 10 % der Patienten eine klinisch relevante Gewichtszunahme um mind. 7 % beobachtet. Die Gewichtszunahme war bei Patienten mit niedrigem BMI (≤ 25 kg/m²) häufiger [33]. „Gerade Patientinnen reagieren verständlicherweise besonders sensibel auf das Thema“, berichtete Prof. Hendrik Schulze-Koops, München, aus seinem Praxisalltag. Die Aufklärung der Patienten dürfe an dieser Stelle nicht vernachlässigt

werden, kommentierte Feist. Auch die DGRh-Leitlinie sieht den Arzt in der Pflicht und empfiehlt Lebensstil-Interventionen wie das Anstreben eines normalen BMI sowie die Rauchentwöhnung als eine ärztliche Aufgabe zu betrachten [1].

Langzeitverträglichkeit über bis zu 7 Jahre belegt

Mittlerweile liegen Langzeitdaten⁹ über bis zu 7 Jahre vor, die eine insgesamt gute Verträglichkeit von Baricitinib bestätigen (► **Tab. 4**) [3]. Die IR für TVT/PE und für schwere kardiale Komplikationen (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) betragen jeweils 0,5/100 PJ. Damit entsprechen die Werte für TVT/PE und MACE den allgemeinen Inzidenzraten, die bei RA-Patienten beobachtet werden [36]. Über den gesamten Expositionszeitraum blieb zudem die IR für kardiovaskuläre Ereignisse konstant [31]. Gastrointestinale Perforationen waren im Langzeitverlauf über bis zu 7 Jahre selten (IR = 0,04) [3]. Malignome ohne nicht

melanozytären Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC) wurden über bis zu 7 Jahre mit einer IR von 0,8 beobachtet. Im Allgemeinen ist das Nebenwirkungsprofil von Baricitinib mit dem von Biologika vergleichbar. Dass die Auswertung der Verträglichkeitsdaten regelmäßig keine neuen Sicherheitssignale ergibt, kommentierte Rubbert-Roth wie folgt: „In Bezug auf Safety ist keine Nachricht eine gute Nachricht.“

Ausblick

Seit der Zulassung von Baricitinib im Februar 2017 konnten viele Fragen beantwortet werden, die neue Medikamente oder Therapieprinzipien bei ihrer Markteinführung aufwerfen. Mit zunehmenden Erkenntnissen aus dem Versorgungsalltag ergeben sich neue Fragen, auf die in Zukunft durch Studien, Register und die Erfahrung jedes einzelnen Anwenders hoffentlich Antworten gefunden werden. Für den Praxisalltag wertvolle Fragen, die bislang noch nicht umfassend geklärt sind, wären:

► **Tab. 4** Auswahl relevantester Sicherheitsvariablen über eine Exposition von bis zu 7 Jahren [3].

Variable	PBO vs. BAR 4 mg (24 Wo.)		BAR 2 mg vs. BAR 4 mg inkl. Extension ^h		BAR-alle ⁱ
	PBO	BAR 4 mg	BAR 2 mg	BAR 4 mg	
Exposition					
Anzahl der Patienten	1215	1142	479	479	3770
Patientenjahre (PJ)	450,8	471,8	675,6	698,6	10 127
Ereignisse, n (Anzahl Patienten/100 PJ)					
mindestens 1 TEAE	748 (165,9)	803 (170,2)	378 (55,9)	417 (59,7)	3332 (32,9)
mindestens 1 SAE inkl. Tod	54 (12)	58 (12,3)	62 (9,2)	84 (12)	786 (7,8)
Therapiebeendigung wg. AE	37 (8,2)	50 (10,6)	39 (5,7)	59 (8,3)	426 (5)
Tod	2 (0,4)	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,6)	44 (0,4)
Malignome ohne NMSC	2 (0,4)	2 (0,4)	3 (0,4)	10 (1,4)	85 (0,8)
Herpes zoster	4 (0,9)	18 (3,8)*	18 (2,7)	27 (3,9)	323 (3,3)
Tuberkulose	0	1 (0,2)	0	7 (0,5)	15 (0,2)
schwerwiegende Infektion	19 (4,1)	19 (4)	21 (3,1)	32 (4,6)	283 (2,8)
schweres kardiovask. Ereignis	2 (0,5)	3 (0,7)	2 (0,3)	2 (0,3)	51 (0,5)
tiefe Venenthrombose/Lungenembolie	0	6 (1,3)	4 (0,6)	4 (0,6)	49 (0,5)
gastrointestinale Perforation	1 (0,2)	0	0	1 (0,1)	4 (0,04)

*p ≤ BAR 4 mg vs. PBO. Abkürzungen: AE: unerwünschte Ereignisse; BAR: Baricitinib; NMSC: Non-Melanoma Skin Cancer; SAE: schwere unerwünschte Ereignisse; PBO: Placebo; TEAE: therapiebedingte unerwünschte Ereignisse

⁹ Gepoolte Daten aus 9 randomisierten Studien mit einer Gesamtauswertung aller mit Baricitinib behandelten Patienten sowohl mit 2 mg als auch mit 4 mg [3].

^h Patienten aus zwei Phase-II-, zwei Phase-III- und einer Veränderungsstudie.

ⁱ Patienten aus allen RA-Studien (eine Phase-I-, drei Phase-II-, fünf Phase-III- und eine Verlängerungsstudie)

EXPERTENKOMMENTAR – PROF. TORSTEN WITTE, HANNOVER

Verträglichkeit: Langzeitdaten sind beruhigend, mehr Registerdaten zur Bestätigung jedoch wünschenswert

Es hat mich positiv überrascht, dass in Studien im Vergleich zu Adalimumab und Placebo kein wirkliches Signal für problematische Nebenwirkungen auftrat. Gerade bei der Vielzahl an Zytokinen, die gehemmt werden, hätte ich das erwartet. Auch die Langzeitdaten zur MACE- und Malignom-Inzidenz sind beruhigend. Für die Beurteilung der (Langzeit-)Verträglichkeit ist eine umfassende und valide Betrachtung von Daten aus dem Versorgungsalltag von großer Bedeutung. In Deutschland haben wir bereits seit 2001 das RABBIT-Register, das uns wichtige Langzeitdaten zur Verträglichkeit, aber auch zur Wirksamkeit über die bestehenden RA-Therapien liefert, darunter Biologika, inkl. Biosimilars und JAK-Inhibitoren [37]. Patienten, die mit JAK-Inhibitoren behandelt werden, sind im Register jedoch bislang mit 1,7% noch immer wenig repräsentiert (eingeschlossene Patienten: n = 18 846; Baricitinib: n = 313; Tofacitinib: n = 243) (Stand 01.10.2019). Um mehr Daten und damit auch verlässlichere Antworten auf noch offene Fragen zu erhalten, ist ein Mitwirken der Rheumatologen nötig.

- Bei welchen Patienten kann es zum primären Wirkversagen kommen?
- Wie hoch ist der sekundäre Wirkverlust?
- Was tun, wenn der JAK-Inhibitor versagt? Ist ein Ansprechen auf einen anderen JAK-Inhibitor oder auf ein Biologikum dann wahrscheinlich?
- Wie verhält es sich mit der Langzeitsicherheit über den Zeitraum, den wir von Biologika kennen?

„Mit JAK-Inhibitoren weht wieder ein frischer Wind bei der Behandlung der RA, von dem viele Patienten profitieren können“, resümierte Witte. „JAK-Inhibitoren rücken im Therapiealgorithmus vorwärts und wir als Behandler müssen dafür sorgen, dass Patienten frühzeitig Zugang zu solchen Innovationen bekommen“, ergänzte Feist. „Bei allem Optimismus, dass wir eine weitere Option haben, um Patienten in Remission bringen zu können, ist die Generierung weiterer Langzeitdaten v. a. durch das RABBIT-Register von großer Bedeutung“, darin waren sich alle Experten einig.

Literatur

- [1] Fiehn C et al. Z Rheumatol 2018; 77 (Suppl 2): 35–53
- [2] Fachinformation Olumiant®. Stand Oktober 2018
- [3] Genovese MC et al. Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 308–309
- [4] Meissner Y et al. DGRh-Kongress, Mannheim 19.–22. September 2018; Poster: RA.34
- [5] Page J et al. Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 1680
- [6] Lwin MN et al. Rheumatol 2019; 58 (Suppl 3): Abstract E062
- [7] Matsuno H et al. Annual Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology, Kyoto, Japan, 15.–17. April 2019: Vortrag; Abstract P2-128
- [8] Taylor PC et al. N Engl J Med 2017; 376 (7): 652–662 und suppl. Appendix
- [9] Genovese MC et al. N Engl J Med 2016; 374 (13): 1243–1252
- [10] Genovese MC et al. Rheumatology 2018; 57 (5): 900–908
- [11] van Vollenhoven R et al. Rheumatol Ther 2018; 5 (2): 525–536
- [12] Fleischmann R et al. RMD Open 2017; 3 (2): e000546
- [13] Ridgley LA et al. Curr Opin Rheumatol 2018; 30 (2): 207–214
- [14] Fridman JS et al. J Immunol 2010; 184 (9): 5298–307
- [15] EMA Assessment report 2016; online abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf [abgerufen Juli 2019]
- [16] Fachinformation Xeljanz®. Stand November 2018
- [17] Emery P et al. Ann Rheum Dis 2017; 76 (Suppl 2): 527–528
- [18] Takeuchi T et al. Ann Rheum Dis 2019; 78 (2): 171–178
- [19] Alten R et al. Patient Prefer Adherence 2016; 10: 2217–2228
- [20] Studenic P et al. Arthritis Rheum 2012; 64 (9): 2814–2823
- [21] Taylor PC et al. J Clin Med 2019; 8 (6): 831
- [22] van de Laar M et al. Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 1601
- [23] Filkova M et al. J Rheumatol 2017; 44 (12): 1786–1793
- [24] Smolen JS et al. J Rheumatol 2019; 46 (1): 7–18
- [25] Chen Y-H et al. Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 755
- [26] Robert Koch-Institut. Epid Bull 2018; 50: 541–567
- [27] Wagner N et al. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2019; 62: 494–515
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung Nr. 4/2019; online abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-786/04_2019-02-07_SI-RL_G%C3%BCrtelrose.pdf [abgerufen Juli 2019]
- [29] Stevens E et al. Ann Rheum Dis 2019; 78 (Suppl 2): 695
- [30] Winthrop KL et al. Arthritis Res Ther 2019; 21 (1): 102
- [31] Taylor PC et al. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (7): 1042–1055 und suppl. Appendix
- [32] Meissner Y et al. Arthritis Rheum 2018; 70 (Suppl 9): Abstract: 1518
- [33] Lilly data on file
- [34] Jurgens MS et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65 (1): 88–93
- [35] Brown RA et al. Clin Rheumatol 2012; 31 (3): 455–61
- [36] Ogdie A et al. Eur Heart J 2018; 39 (39): 3608–3614
- [37] Rabbit-Register; online abrufbar unter: <https://biologika-register.de/> [abgerufen Juli 2019]

