

DER EINFLUSS VON KOMORBIDITÄTEN UND MEDIKAMENTÖSEN WECHSELWIRKUNGEN AUF DIE BEHANDLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Prof. Dr. Christoph Fiehn

Praxis für Rheumatologie und klinische Immunologie,
Medical Center, Baden-Baden

Prof. Dr. Klaus Krüger

Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifatius,
München

VNR: 2760909014582690012 | Gültigkeit: 20.07.2025 – 20.07.2026

1 EINLEITUNG

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung der Gelenke und hat durch das Risiko einer folgenden Behinderung hohe sozioökonomische Relevanz [Albrecht et al. 2024]. Die Altersverteilung mit einem Altersgipfel nach dem 50. Lebensjahr sowie systemische Entzündungsprozesse der RA tragen dazu bei, dass Betroffene überdurchschnittlich häufig an Begleit- und Folgeerkrankungen leiden, die neben der bereits aus Wirkstoff-Kombinationen bestehenden medikamentösen Behandlung der RA noch zusätzliche Komedikationen erfordern [Serhal et al. 2020]. Die dadurch entstehende Polypharmazie erzeugt für den Behandler bei der Wahl der geeigneten Therapiestrategie eine hohe Komplexität: Neben den durch Komorbiditäten entstehenden Risikofaktoren müssen bei der Therapieentscheidung

Wechselwirkungen der RA-spezifischen Wirkstoffe sowie der Komedikationen berücksichtigt werden.

Diese Fortbildung soll Ihnen als Behandler einen fundierten Überblick über häufige Komorbiditäten und Komedikationen sowie über mögliche Wechselwirkungen bei der Therapie der RA liefern. Dabei liegt der Fokus auf den durch die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie kürzlich im Rahmen einer Literaturrecherche identifizierten relevanten Wechselwirkungen der bei der Behandlung der RA verwendeten Wirkstoffe [Fiehn et al. 2023]. Begleitend werden Hintergründe zur Entstehung von Arzneimittel-Interaktionen erläutert sowie im Rahmen von Polypharmazie entstehende Wechselwirkungen dargestellt.

2 HINTERGRUND – RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Die RA ist eine Systemerkrankung, die sich vor allem als Polyarthritis manifestiert und insbesondere Gelenke und anderen Strukturen des Bewegungssystems, z. B. Sehnenscheiden betrifft. Von aktivierten Synoviozyten sowie von Zellen des Immunsystems produzierte proinflammatorische Zytokine wie z. B. Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- α oder Interleukin-(IL)-6 sind an den entzündlichen und degenerativen Prozessen beteiligt [Fiehn und Krüger 2016]. Die systemische Entzündungsaktivität im Rahmen der RA stellt zudem einen Risikofaktor für extraartikuläre Komorbiditäten wie z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen dar [Krüger und Nüßlein 2019].

Es wird geschätzt, dass 0,8 – 1,2 % der erwachsenen Bevölkerung mit RA diagnostiziert sind; die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu [Albrecht et al. 2024]. Durch den potenziell aggressiven Verlauf und die große Gefahr der daraus resultierenden Behinderung hat die RA eine wichtige sozioökonomische Bedeutung [Fiehn und Krüger 2016]. Die krankheitstypischen Gelenkschmerzen verursachen eine enorme Reduzierung der Lebensqualität: Ungefähr 15 % der RA-Patienten leiden an starken Schmerzen [Thiele et al. 2022]. Die Reduktion von Schmerzen wurde daher in einer Umfrage von 42 % der Betroffenen als wichtigstes Ziel der Behandlung genannt [Sanderson et al. 2010].

Für die Diagnose einer RA ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis (d. h. der Nachweis einer Synovitis) und einer reinen Arthralgie richtungsweisend. Eine frühzeitige Diagnosestellung kann zudem die Prognose der RA verbessern, die Destruktion der Gelenke aufhalten und die Funktionalität und Mobilität der Patienten erhalten. Eine sorgfältige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung im Rahmen der Diagnostik sind daher von großer Bedeutung [Schneider et al. 2020]. Nach gültigen Klassifikationskriterien reicht der alleinige Nachweis von RA-typischen Knochenerosionen in ≥ 3 Gelenken für die Diagnose einer RA aus [Aletaha et al. 2010, Knevel et al. 2013].

2.1 MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNGSOPTIONEN BEI DER RA

In den letzten Dekaden hat die Entwicklung zielgerichteter antiinflammatorischer Wirkstoffe und Antikörper die medikamentöse Behandlung der RA revolutioniert, wodurch die Prognose und auch die Lebensqualität für die Patienten deutlich verbessert werden konnte [Smolen et al. 2016a].

2.1.1 Antirheumatika – Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)

Unter DMARDs werden Medikamente mit krankheitsmodifizierenden Eigenschaften zusammengefasst, die über symptomatische Effekte hinausgehen und somit eine Gelenkzerstörung verzögern bzw. im besten Falle verhindern sowie die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten sollen. Die Wirkung nahezu aller verfügbarer Substanzen tritt verzögert ein. So kann der Zeitraum bis zur vollen Wirksamkeit abhängig von der verwendeten Substanz und dem individuellen Ansprechen zwischen vier bis zu 16 Wochen betragen [Schneider et al. 2020].

IN DIE GRUPPE DER DMARDs WERDEN FOLGENDE WIRKSTOFFGRUPPEN EINGEORDNET:

- konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs): u. a. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin
- zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs): Small-Molecule-Inhibitoren der Januskinasen (JAK-Inhibitoren)
- biologische DMARDs (bDMARDs): Antikörper, u. a. gegen die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6, sowie Fusionsproteine (CTLA4-Fc) zur Inhibition der T-Zell-Aktivierung

2.1.2 Glukokortikoide (GC)

Die überbrückende GC-Therapie bietet auf Grund ihrer raschen entzündungshemmenden Wirkung die Möglichkeit, eine symptomatische Besserung zu erzielen, bis der Effekt einer csDMARD-Behandlung einsetzt [Laan et al. 1999]. Da Langzeittoxizität auch der niedrig dosierten GC-Therapie gut belegt ist, raten die aktuellen Empfehlungen der *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) wie auch die deutsche S2e-Leitlinie, diese nach drei bzw. spätestens sechs Monaten zu beenden [Fiehn et al. 2018, Smolen et al. 2023].

2.1.3 Symptomatische analgetische Therapie

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen verringern Gelenkschmerzen und Gelenksteife, und verbessern die Mobilität, ohne jedoch die Krankheitsaktivität anhaltend oder langfristig zu beeinflussen [Brooks und Day 1991]. Auch Paracetamol kann Schmerzen bei Patienten mit RA lindern, ist jedoch den NSAR in seiner Wirksamkeit unterlegen [Wienecke und Götzsche 2004]. Die Anwendung von Opioidanalgetika zur symptomatischen Therapie sollte die Ausnahme darstellen [Whittle et al. 2012].

3 ALLGEMEINE THERAPIEEMPFEHLUNGEN LAUT EULAR-LEITLINIEN

Moderne Therapien verbessern die Funktionalität der RA-Patienten sichtbar, reduzieren die Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit, die kardiovaskuläre Morbidität sowie die Gesamt mortalität bei RA-Patienten signifikant und sind dabei kosteneffektiv [Fiehn et al. 2018].

Einem verbesserten pathophysiologischen Verständnis der RA folgte die Notwendigkeit der frühen und nachhaltigen Unterdrückung der Entzündungsreaktionen. Die neuen Klassifikationskriterien der RA erlauben, die Erkrankung früher zu detektieren und somit frühzeitig eine Behandlung mit dem Ziel einzuleiten, eine möglichst vollständige Krankheitsremission zu erreichen [Aletaha et al. 2010, Smolen et al. 2016b].

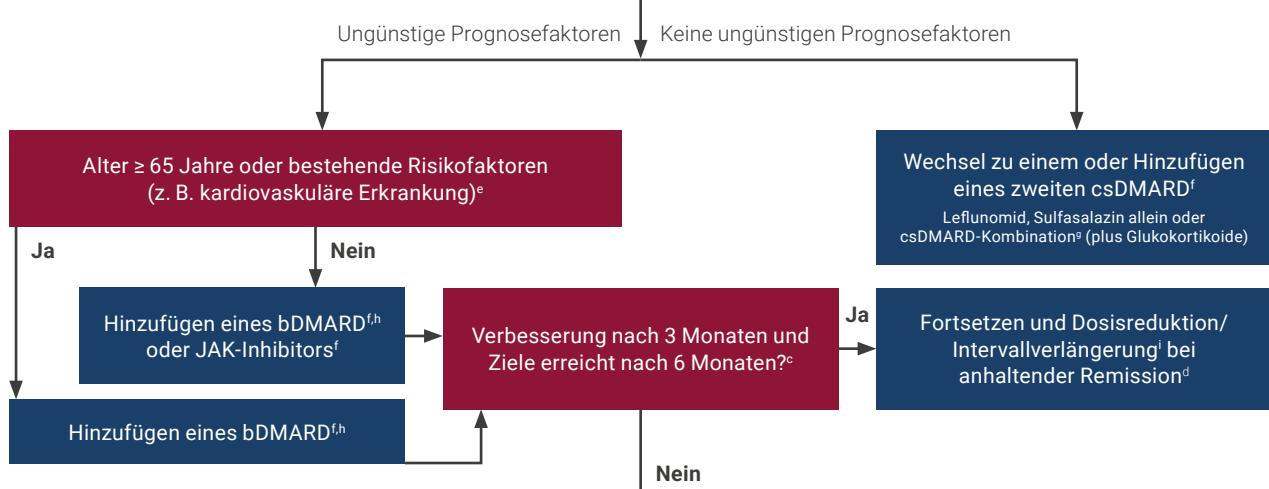
Die aktuellen Behandlungsempfehlungen für die RA wurden von den Experten der EULAR unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse zu potenziellen Neben-

wirkungen von JAK-Inhibitoren sowie von GC diskutiert und aktualisiert. Dies spiegelt sich auch in den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen der jeweiligen Fachinformationen der JAK-Inhibitoren wider. Abbildung 1 zeigt den aktuellen Therapiealgorithmus zur Behandlung von RA-Patienten entsprechend der EULAR-Leitlinien aus dem Jahr 2023 [Smolen et al. 2023]. Dieser beinhaltet in der Frühphase bzw. bei geringer klinischer Aktivität eine Therapie mit csDMARDs in Kombination mit transienter GC-Gabe. Die EULAR-Empfehlungen betonen, dass GC so schnell wie klinisch möglich ausgeschlichen und abgesetzt werden. In späteren Phasen höherer Krankheitsaktivität bzw. bei fehlendem Ansprechen auf csDMARDs kommen moderne zielgerichtete Antikörper-Therapien (bDMARDs) bzw. JAK-Inhibitoren (tsDMARDs) zum Einsatz.

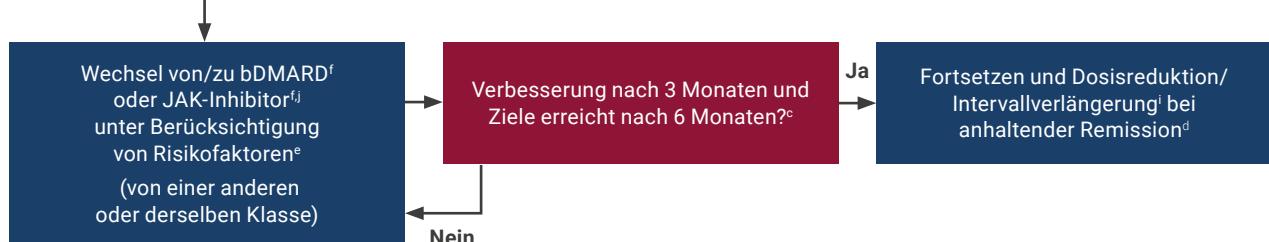
Phase 1



Phase 2



Phase 3



a: 2010-ACR-EULAR-Klassifikationskriterien können eine frühe Diagnose unterstützen. b: MTX sollte Teil der ersten Behandlungsstrategie sein. Während eine Kombinationstherapie von csDMARDs von der Task Force nicht bevorzugt wird, schließt der Beginn mit MTX dessen Einsatz in Kombination mit anderen csDMARDs nicht aus, obwohl in diesem Zusammenhang mehr unerwünschte Ereignisse ohne Nutzen zu erwarten sind, insbesondere wenn MTX mit Glukokortikoiden kombiniert wird. c: Das Behandlungsziel ist eine klinische Remission gemäß ACR-EULAR-Definition oder, falls eine Remission nicht erreichbar ist, zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität. Das Ziel sollte nach 6 Monaten erreicht werden, aber die Therapie sollte angepasst oder geändert werden, wenn nach 3 Monaten eine unzureichende Verbesserung (weniger als 50 % der Krankheitsaktivität) festgestellt wird. d: Anhaltende Remission: ≥ 6 Monate basierend auf dem ACR-EULAR-Index oder der Boolschen Remission. e: Patienten mit spezifischen Risiken (kardiovaskuläre Erkrankungen, Thrombosen, Malignome und Infektionen) sollten nur dann mit JAKi behandelt werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht. Zudem sollte bei Risikopatienten versucht werden, im Falle einer Therapie mit JAKi, deren Dosis wenn möglich zu reduzieren. f: Kontraindikationen und Risiken im Betracht ziehen. g: Die am häufigsten verwendete Kombination beinhaltet MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin. h: TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Biosimilars), Abatacept, IL-6-Rezeptor-Antagonisten oder Rituximab (unter bestimmten Bedingungen); bei Patienten, die csDMARDs nicht als Komedikation verwenden können, haben IL-6-Rezeptor-Antagonisten und tsDMARDs einige Vorteile. i: Dosisreduktion und Intervallverlängerung können mit allen bDMARDs und tsDMARDs sicher und mit geringem Risiko für Schübe durchgeführt werden. Ein Absetzen ist mit hohen Schubraten verbunden. Die meisten, aber nicht alle Patienten können ihren guten Zustand bei einer erneuten Behandlung mit demselben bDMARD/ tsDMARD wiedererlangen. j: Die Wirksamkeit und Sicherheit von bDMARDs nach Versagen eines JAK-Inhibitors ist nicht vollständig bekannt. Auch die Wirksamkeit und Sicherheit eines IL-6-Rezeptor-Antagonisten nach Versagen eines anderen ist derzeit unbekannt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von JAK-Inhibitoren nach unzureichendem Ansprechen auf einen vorherigen JAK-Inhibitor ist unbekannt.

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus bei der rheumatoiden Arthritis, modifiziert nach [Smolen et al. 2023].

bDMARDs: biologische DMARDs; csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs; DMARDs: Antirheumatische (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs); JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis; tsDMARDs: zielgerichtete synthetische DMARDs.

4 RELEVANTE KOMORBIDITÄTEN BEI RA-PATIENTEN

Die Prognose der RA wird wesentlich durch Komorbiditäten mitbestimmt [Serhal et al. 2020]. Diese können bei Krankheitsbeginn bereits bestehen oder treten in Koinzidenz mit der RA als Manifestationen oder Konsequenzen der Erkrankung sowie Komplikationen der Therapie auf.

Tabelle 1 listet die laut Kerndokumentation der Deutschen Kooperativen Rheumazentren aus dem Jahr 2020 häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit etablierter RA sowie die damit verbundenen häufigsten Komedikationen auf [Thiele et al. 2022].

Tabelle 1: Häufigkeit von Komorbiditäten und entsprechende Komedikationen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, modifiziert nach [Thiele et al. 2022].

ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ASS: Acetylsalicylsäure; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; PCSK-9: Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; RA: rheumatoide Arthritis.

Komorbidität	Häufigkeit bei RA-Patienten	Entsprechende häufige Komedikationen (Auswahl)	Referenz
Degenerative Gelenk-/ Wirbelsäulenerkrankungen	40 %	NSAR	[Stöve et al. 2021]
Arterielle Hypertonie	38 %	ACE-Hemmer + Kariumkanalblocker, Diuretika	[Williams et al. 2018]
Schildrüsenerkrankungen	14 %	L-Thyroxin, Thiamazol	[Biondi et al. 2015]
Osteoporose	13 %	Bisphosphonate, Denosumab, osteoanabole Substanzen	[Thomasius et al. 2018]
Atemwegs- und Lungen- erkrankungen	12 %	Tiotropium, Formoterol	[Vogelmeier et al. 2018]
Koronare Herzkrankheit oder andere Herzerkrankungen	11 %	ASS, Statine	[AWMF 2022a]
Diabetes mellitus	9 %	Metformin	[AWMF 2023]
Hypercholesterinämie	9 %	Statine, PCSK-9-Inhibitoren	[Mach et al. 2019]
Depression	6 %	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	[AWMF 2022b]

Prognostisch relevant sind vor allem kardiovaskuläre Komorbiditäten, da diese die Hauptursache für eine erhöhte Sterblichkeit darstellen. Dabei führt eine anhaltend hohe Krankheitsaktivität der RA zu einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse [Krüger und Nüßlein 2019]. Neben der Kontrolle der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ist daher eine ausreichende Krankheitskontrolle der RA essenziell. Ein früher Einsatz von DMARDs kann somit ebenfalls zu einer Risikoreduktion für Entstehung und Exazerbation von Komorbiditäten beitragen [Listing et al. 2015].

Neben kardiovaskulären Komorbiditäten spielt die interstitielle Lungenerkrankung als krankheitsassoziierte Komorbidität eine besonders wichtige Rolle, da

sie zwar mit einer Häufigkeit von 5 – 10 % seltener, aber mit einer nach wie vor ungünstigen Prognose verknüpft ist [Krause und Rubbert-Roth 2019]. Zu häufigen extraartikulären Manifestationen gehören außerdem Vaskulitiden [Baerwald et al. 2012]. Eine weitere häufige Ursache für eine extraartikuläre Symptomatik besteht in arzneimittelbedingten unerwünschten Wirkungen der RA-Therapie. Auch andere Komorbiditäten wie z. B. Diabetes oder Osteoporose spielen eine erhebliche Rolle bei der Krankheitslast von Patienten mit RA. Die Behandlung dieser Begleiterkrankungen richtet sich in der Regel nach den aktuellen Leitlinien für die entsprechenden Erkrankungen. Zusätzlich benötigen viele Patienten eine medikamentöse Behandlung der als Begleiterscheinung der RA auftretenden Schmerzen [Sanderson et al. 2010, Thiele et al. 2022].

Insgesamt haben die Begleit- bzw. Folgeerkrankungen einen bedeutenden Einfluss auf die Behandlung der RA. So können einerseits durch Komorbiditäten vorliegende Risikofaktoren die Wahl der Therapeutika aufgrund von Kontraindikationen einschränken, andererseits müssen bei der Wahl der geeigneten Wirkstoffe auch potenzielle Wechselwirkungen mit bestehenden Komedikationen berücksichtigt werden.

Um Ihnen als Behandler von RA-Patienten in diesem Kontext eine Hilfestellung zu geben, werden in den folgenden Kapiteln dieser Fortbildung potenzielle Wechselwirkungen zwischen RA-Therapeutika und häufigen Komedikationen bei RA-Patienten tiefergehend beleuchtet.

5 ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN UND POLYPHARMAZIE

5.1 HINTERGRUND ZU ARZNEIMITTEL-WECHSELWIRKUNGEN

Arzneimittelwechselwirkungen sind durch unerwünschte pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Eigenschaften einzelner Substanzen gekennzeichnet, wenn diese gleichzeitig mit weiteren interagierenden Wirkstoffen verabreicht werden. Das Risiko für Wechselwirkungen steigt dabei nicht nur durch die Gabe mehrerer Arzneimittel, sondern auch durch Funktionsstörungen wichtiger Organe wie Leber, Nieren und Herzfunktion sowie durch eingeschränkte Stoffwechselleistungen bei Adipositas, Hypothyreose und Hypoproteinämie [Alhawassi et al. 2014].

5.1.1 Pharmakodynamische Interaktionen

In der Pharmakodynamik, die das Wirkprofil eines Medikaments am Zielort beschreibt, können antagonistische und additive bzw. synergistische Wechselwirkungen von Medikamenten unterschieden werden. Wird der Effekt eines Arzneimittels am Wirkungsort durch ein zweites reduziert, wird von einer antagonistischen Wechselwirkung gesprochen [Krause et al. 2021]. Ein synergistischer Effekt ist dagegen oftmals erwünscht und findet in Form von Kombinationstherapien u. a. in der Schmerztherapie, in der Tumorthерапie oder bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie Anwendung.

Eine synergistische Wirkung kann jedoch auch unerwünschte Komplikationen hervorrufen. So kann die Kombination von Angiotensin-konvertierendes-Enzym-(ACE-)Hemmern mit Kalium-sparenden Di-

uretika eine Kaliumretention so verstärken, dass daraus eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie resultieren kann [Cascorbi 2014].

5.1.2 Pharmakokinetische Interaktionen

Die Pharmakokinetik beschreibt den Einfluss des Organismus auf die Arzneistoffe. Im Wesentlichen geht es um diejenigen Vorgänge, die nach der Gabe eines Medikamentes in den Verteilungsräumen des Körpers ablaufen. Hierzu zählen Resorption, Distribution, biochemische Um- und Abbauprozesse (Metabolisierung) sowie Elimination.

INTERAKTIONEN AUF DER EBENE DES METABOLISMUS

Der überwiegende Teil der pharmakokinetischen Interaktionen beruht auf einer veränderten Metabolisierung in der Leber durch Induktion oder Inhibition der Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme, welche die Oxidation von mehr als der Hälfte aller Medikamente katalysieren [Bertz und Granneman 1997].

Mehr als die Hälfte dieser Wechselwirkungen finden über das Isoenzym CYP3A4 statt, da dieses Isoenzym ein besonders breites Substratspektrum aufweist [Liu et al. 2007]. Das in Zitrusfrüchten (besonders in Grapefruit) enthaltene Flavonoid Naringin ist z. B. ein Hemmstoff von CYP3A4 und kann somit die Bioverfügbarkeit einer Vielzahl von Arzneistoffen erhöhen [Greenblatt et al. 2003]. Das von Patienten oft nicht als Medikament oder als harmlose Substanz verstandene und entsprechend oft in der Arzneimittelamnese nicht erfasste Phytotherapeutikum Johanniskraut ist da-

gegen ein CYP3A4-Induktor und kann daher bei vielen Arzneimitteln zu unerwünscht niedrigen oder auch erhöhten Wirkstoffkonzentrationen führen. Prinzipiell weisen Arzneistoffe mit hoher Metabolisierungsrate und geringer Bioverfügbarkeit ein hohes potenzielles Interaktionsrisiko auf [Cascorbi 2014].

INTERAKTIONEN AUF DER EBENE DER RESORPTION UND ELIMINATION

Der bedeutende *Multidrug-Effluxtransporter P-Glycoprotein (P-gp)* wird an vielen Gewebebarrieren exprimiert und transportiert vorwiegend lipophile Verbindungen aus dem Inneren der Zelle über die apikalen Membranen der Epithel- oder Endothelzellen. Eine Inhibition dieses Effluxtransporters kann somit zu einer besseren Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen führen. Die Induktion von P-gp kann umgekehrt den Auswärts-transport beschleunigen und die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen herabsetzen [Greiner et al. 1999].

Während bei den meisten Interaktionen eine genauere Quantifizierung des Ausmaßes der Interaktion nicht vorhersagbar ist, kann für renal eliminierte Substanzen in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) eine Dosisadaptation berechnet werden.

Die Evaluation der GFR erfolgt im klinischen Routinealltag primär über den Kreatininwert im Serum. Dieser ist alters- und geschlechtsabhängig und steigt im Serum erst bei einer Reduktion der GFR auf etwa 50 ml/min (Normwert 130 ml/min). Gerade bei der Verabreichung mehrerer Medikamente, die allein oder in Kombination Einfluss auf die renale Clearance nehmen können, sollte eine zusätzliche und exaktere Bestimmung der GFR über die Cystatin-C-Serumkonzentration erfolgen [Krause et al. 2021].

INTERAKTIONEN AUF DER EBENE DER DISTRIBUTION

Wechselwirkungen im Rahmen der Distribution sind darauf zurückzuführen, dass die Bioverfügbarkeit von mindestens einem der gleichzeitig verabreichten Wirkstoffe durch Verdrängung aus der bestehenden Plasmaproteinbindung beeinflusst wird. Die verdrängende Substanz wird dabei auch als *Displacer* bezeichnet.

Diese relativ häufige Wechselwirkung ist in der Regel nur für Wirkstoffe mit hoher Plasmaproteinbindung (> 95 %),

geringem Verteilungsvolumen und geringer therapeutischer Breite klinisch bedeutsam. Die zu erwartenden Effekte der Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung sind zudem davon abhängig, durch was die Metabolisierung der verdrängten Substanz begrenzt ist und wie sich der freigesetzte Wirkstoff im Körper verteilt.

5.1.3 Funktionelle Wechselwirkungen

Neben den genannten Interaktionen im eigentlichen (pharmakologischen) Sinne sind im praktischen Alltag auch „funktionelle“ Wechselwirkungen bedeutsam. Dabei führt die gleichzeitige Gabe zweier Medikamente zu einer Potenzierung der einzelnen Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydroxychloroquin und dem Östrogenantagonisten Tamoxifen (siehe Kapitel 6.2.2) [Fiehn et al. 2020].

5.2 POLYPHARMAZIE BEI RA-PATIENTEN

Patienten mit einer RA nehmen häufig eine Vielzahl von Medikamenten gleichzeitig ein [Krüger 2012]. Ein wichtiger Grund für die Polypharmazie ist die leitliniengerechte Behandlung der Erkrankung, die bereits auf der Kombination verschiedener Wirkstoffe basiert (siehe Abbildung 1, Seite 4). Zudem leiden, wie in Kapitel 2.5 beschrieben, viele Betroffene an Begleiterkrankungen, die eine Komedikation erforderlich machen.

Komorbidität und Polypharmazie sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Hospitalisierung bei Patienten mit RA. Eine retrospektive Kohortenstudien mit 1.101 RA-Patienten zeigte, dass bei den 173 Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine stationäre Behandlung brauchten, bei 23 % mögliche Komplikationen der medikamentösen Therapie der RA und hier insbesondere der csDMARDs vorlagen [Filkova et al. 2017]. Oft spielen toxische Medikamentenkonzentrationen eine Rolle. Bei deren Entstehung können die eingeschränkte Metabolisierung oder Ausscheidung der Substanzen bzw. ihrer Metabolite infolge beeinträchtigter Organfunktionen oder Wechselwirkungen mit anderen Substanzen die Ursache sein. Im Gegensatz zu bDMARDs haben csDMARDs und tsDMARDs geringere therapeutische Breiten und aufgrund ihres Metabolismus eher potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [Fiehn et al. 2023].

6 HINWEISE ZU RELEVANTEN WECHSELWIRKUNGEN VON SUBSTANZEN BEI DER BEHANDLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Die in der Rheumatologie häufiger verwendeten Wirkstoffe sind mit einem unterschiedlich hohen Risiko für Interaktionen der einen oder anderen Art assoziiert. Die für die Praxis relevanten Interaktionen im Kontext der Behandlung von Patienten mit RA wurden vor kurzem von einer Konsensusgruppe der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) identifiziert, bewertet und veröffentlicht [Fiehn et al. 2023]. Eine verkürzte Zusammenstellung dieser Erkenntnisse wird im Folgenden aufgezeigt. Dabei bleiben die Verordnung eines Medikaments, dessen Dosierung und die Komedikation in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

6.1 GLUCOCORTICOIDE UND NICHT-STEROIDALE ANTIRHEUMATIKA

Medikamentöse Wechselwirkungen spielen beim Einsatz von GC in der Regel keine klinisch relevante Rolle. Bei Komedikation mit NSAR ist jedoch ein 13-fach erhöhtes Ulcus-Risiko zu beachten [Masclée et al. 2014]. Daher ist bei einer Therapie mit einem NSAR plus einem systemisch wirksamen GC insbesondere im höheren Lebensalter eine Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) in halber oder voller Standarddosis zur Prophylaxe von gastrointestinale Blutungen regelhaft indiziert. Nur bei jüngeren Patienten kann aufgrund der insgesamt geringen Blutungsinzidenz auf eine PPI-Prophylaxe individuell verzichtet werden [Hasenfuß et al. 2021, Masclée et al. 2014].

Hingegen sind für NSAR pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen beschrieben, die zu relevanten Konsequenzen führen können. So ist z. B. bei Diclofenac eine Kombination mit anderen potenziell hepatotoxischen Substanzen wie Methotrexat (MTX) aufgrund der erhöhten Rate an hepatischen Nebenwirkungen eher problematisch, weshalb in diesem Fall auf andere NSAR zurückgegriffen werden sollte [Krüger 2012]. Bei gleichzeitiger Behandlung mit NSAR und oralen Antikoagulanzien ist, wie für die gleichzeitige Gabe von GC, vor allem das erhöhte Risiko für gastrointestinale Blutungen zu beachten.

Aber auch andere Blutungskomplikationen, wie z. B. Hämatome und Nasenbluten, sind in Einzelfällen bei gleichzeitiger Gabe beschrieben worden [Davidson et al. 2014].

Bei Patienten mit Einnahme von niedrigen Dosen Acetylsalicylsäure (ASS) zur Thrombozytenaggregationshemmung wird der gewünschte Effekt durch Ibuprofen blockiert, wenn dessen Einnahme vor der von ASS erfolgt [Mackenzie et al. 2010]. Auf diese Komedikation sollte deshalb verzichtet werden.

6.2 KONVENTIONELLE SYNTHETISCHE DMARDS

6.2.1 Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Folatantagonist und spielt in einer niedrigen Dosierung von ca. 15 – 25 mg/Woche eine zentrale Rolle in der Behandlung der RA [Fiehn et al. 2023]. Nach der zellulären Aufnahme von MTX wird das Molekül durch Polyglutamierung modifiziert. Dadurch verbleibt MTX intrazellulär und hat eine erhöhte biologische Wirkung auf Folat-abhängige Enzyme. Das Ausmaß dieser Polyglutamierung korreliert sowohl mit der Wirkung wie auch mit Toxizität von MTX. Das freie, nicht polyglutamierte MTX in der Zirkulation wird in der Leber zum Teil in den weniger aktiven Metaboliten 7-Hydroxy-MTX umgewandelt, der zusammen mit nativem MTX mit einer kurzen Halbwertszeit (HWZ) von 2 – 4 Stunden (Gesamt-HWZ von MTX: 6 – 7 h) renal eliminiert wird. Ein kleiner Anteil wird zudem hepatobiliär ausgeschieden [Fiehn 2016]. Dosierungsempfehlungen für MTX sind daher von der renalen sowie der hepatischen Funktion abhängig, welche das Ausmaß der Polyglutamierung, die HWZ und auch die Plasmaspiegel von freiem MTX beeinflussen. Relevante Toxizitäten, welche aus erhöhter Exposition resultieren können, sind vor allem Knochenmarkstoxizität mit Zytopenien sowie Transaminasenanstieg, Mukositis und allgemeine Symptome wie z. B. Übelkeit.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind ein möglicher Grund für MTX-induzierte Panzytopenien. Ein systematisches Review zeigte, dass die simultane Gabe des Antibiotikums Cotrimoxazol in therapeutischer Dosis (i. d. R. 2 × 960 mg/Tag) und MTX zu den häufigsten Kombinationen gehört, die schwere Panzytopenien auslöst [Bourré-Tessier und Haraoui 2010]. Diese Kombination ist daher streng kontraindiziert. Wichtig ist aber, dass die niedrig dosierte Gabe von Cotrimoxazol (960 mg 3 ×/Woche) zur Prophylaxe der *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PjP) in Kombination mit MTX gemäß einer Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für Zytopenien assoziiert ist [Kwon et al. 2018].

Ähnlich verhält es sich mit der Gabe von ASS in analgetischer Dosierung von ≥ 2 g/Tag. Diese weist ebenfalls ein hohes Wechselwirkungsrisiko mit MTX auf und kann zur Wirkverstärkung von MTX sowie Panzytopenien führen [Bourré-Tessier und Haraoui 2010]. Eine solche hochdosierte ASS-Therapie wird allerdings heutzutage in der Rheumatologie kaum noch durchgeführt. Für die häufig gegebene Dosierung von 80 – 100 mg/Tag ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung liegen keine Studien vor, die Wechselwirkungen mit MTX belegen. Angesichts der Häufigkeit von ASS in der Komedikation ist daher zu vermuten, dass relevante Wechselwirkungen von MTX in rheumatologischen Dosierungen und niedrig dosiertem ASS sehr unwahrscheinlich sind [Colebatch et al. 2012, Fiehn et al. 2023].

Kombinationen von MTX mit NSAR konnten ebenfalls in Zusammenhang mit Zytopenien gebracht werden [Svanström et al. 2018]. Da keine direkte pharmakologische Interaktion der Substanzen gefunden werden konnte [Schwartz et al. 2009], liegt der Zusammenhang wahrscheinlich in der potenziellen Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch NSAR.

Die Kombination von MTX mit dem Antibiotikum Isoniazid zur Behandlung der latenten Tuberkulose sowie mit dem DMARD Leflunomid (LEF) kann zum Anstieg von Transaminasen führen. Zudem wurden im Fall von LEF Zytopenien beschrieben [Bird et al. 2013, Chan et al. 2004, Vanhoof et al. 2003]. Da beide Medikamente in der Kombination mit MTX im leitliniengerechten Management der RA eine wichtige

Rolle spielen, schwere klinische Verläufe aufgrund von Wechselwirkungen selten sind und eine aktuelle Registerauswertung ein relativ gutes Sicherheitsprofil demonstriert hat, kann – unter regelmäßiger Kontrolle der entsprechenden Laborparameter – MTX mit LEF oder Isoniazid kombiniert werden [Fiehn et al. 2023].

Die Kombination von MTX mit den csDMARDs Sulfasalazin (SSZ) oder Hydroxychloroquin (HCQ) zeigte sich in einer Studie als sicher und nebenwirkungsarm. Das Gichttherapeutikum Probenecid sollte dagegen nicht in Kombination mit MTX gegeben werden, da durch Hemmung der MTX-Ausscheidung toxische Medikamentenkonzentrationen und unter Umständen schwere Nebenwirkungen auftreten können [Fiehn et al. 2023].

Es wird vermutet, dass MTX mit Penicillinen um die Plasmaproteinbindung konkurriert und dabei potenziell Wechselwirkungen entstehen können [Sathi et al. 2006]. Daher wird eine Unterbrechung der MTX-Behandlung für die Dauer der Gabe von Penicillin-Antibiotika empfohlen.

Die Kombination von MTX mit Metamizol führte gemäß einer Analyse der EudraVigilance-Datenbank zu einer im Mittel ca. 4,5-fach erhöhten Rate an Agranulozytosen [Hoffmann et al. 2020]. Die Rate mit fatalem Ausgang liegt bei dieser Komplikation unter Kombinationstherapie bei 17 %, zusammengefasst in allen Altersgruppen. Daher ist von der Kombination dieser beiden Substanzen abzuraten [Fiehn et al. 2023]. Zu beachten ist, dass diese Wechselwirkung nicht in der Fachinformation von MTX, wohl aber von Metamizol aufgeführt ist.

Erwähnenswert ist zudem, dass die Kombination von MTX sowohl mit bDMARDs als auch mit tsDMARDs in kontrollierten klinischen Studien bisher keine Sicherheitshinweise für Wechselwirkungen ergeben hat.

DOSIERUNG VON MTX IM ALTER UND BEI NIERENINSUFFIZIENZ

Die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab dem 40. Lebensjahr ab. Entscheidend ist jedoch der körperliche Allgemeinzustand. Pharmakologische Untersuchungen zeigen, dass ab einer GFR von < 45 ml/min die Konzentration von MTX im Plasma auf das 1,3- bis

1,6-Fache ansteigt und sich dadurch die Halbwertszeit von MTX fast verdoppelt. Die DGRh empfiehlt daher bei älteren Menschen zu Beginn eine niedrige Dosierung von MTX mit vorsichtiger Dosiserhöhung, angepasst an die Nierenfunktion. Von der MTX-Gabe bei einer GFR von ≤ 45 ml/min wird abgeraten [Fiehn et al. 2023]. Bei einer GFR von ≤ 30 ml/min ist MTX kontraindiziert. Potenzielle rasche Veränderungen der Nierenfunktion durch Änderung der Komedikation oder Begleiterkrankungen müssen in die Dosisentscheidung für MTX immer mit einbezogen werden.

6.2.2 Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin (HCQ), ein als Antirheumatikum eingesetztes Antimalariamittel, zählt zu den DMARDs, dessen Wechselwirkungsprobleme bisher nicht von besonderer Relevanz waren. Anhand eines Fallberichtes wurde eine Verdrängung von Digoxin aus der Plasmaproteinbindung und eine verringerte renale Clearance mit der Folge eines Anstieges des Digoxin-Spiegels postuliert [Leden 1982]. Da hierzu keine weiteren Untersuchungen folgten, bleibt die klinische Bedeutung unklar. Dies gilt auch für das heute kaum noch verwendete Cimetidin, welches die Eliminationshalbwertszeit von HCQ in einer Studie verdoppelte [Ette et al. 1987].

In einer retrospektiven Studie wurden 12 Substanzen identifiziert, die in Kombination mit HCQ eine Verlängerung der QT-Zeit bewirken und damit potenziell Herzrhythmusstörungen auslösen können: Trimebutin, Tacrolimus, Tramadol, Rosuvastatin, Ciclosporin, Sulfasalazin, Rofecoxib, Diltiazem, Piperacillin/Tazobactam, Isoniazid, Clarithromycin und Furosemid [Choi et al. 2021]. Die klinische Bedeutung dieses Effektes ist jedoch unklar. Eine weitere retrospektive Kohortenstudie verglich bei rund zwei Millionen RA-Patienten das kardiovaskuläre Risiko unter HCQ, Sulfasalazin, HCQ + Azithromycin und HCQ + Amoxicillin. Für die Kombination HCQ + Azithromycin wurde eine signifikante Verdopplung der kardiovaskulären 30-Tage-Mortalität und in geringerem Ausmaß eine Steigerung des Risikos für Thoraxschmerz/Angina sowie Herzinsuffizienz gefunden [Lane et al. 2020].

Eine relevante funktionelle Wechselwirkung (ohne pharmakologisch bekannten Mechanismus) liegt zwischen HCQ und dem Östrogenantagonisten Tamoxifen vor. Hier ist bekannt, dass durch die gleichzeitige Gabe das Risiko für eine toxische Retinopathie signifikant erhöht wird [Melles und Marmor 2014]. Die aktuellen Sicherheitsempfehlungen zur Therapie mit Antimalariamitteln sehen daher bei der Kombination von HCQ und Tamoxifen jährliche ophthalmologische Screeninguntersuchungen schon ab dem ersten Jahr der Therapie vor [Fiehn et al. 2020].

DOSIERUNG IM ALTER UND BEI NIEREN-INSUFFIZIENZ

HCQ kann unabhängig vom Alter gegeben werden. Bei einer GFR von ≤ 30 ml/min sollte die Dosis auf 3 mg/kg Körpergewicht reduziert werden.

6.2.3 Sulfasalazin

Sulfasalazin (SSZ) wird überwiegend im Dünndarm in Sulfapyridin und Mesalazin gespalten und resorbiert. Sowohl Sulfasalazin als auch seine Spaltprodukte werden jeweils hepatisch weiter metabolisiert [Plosker und Croom 2005]. Auch bei SSZ sind Wechselwirkungen selten klinisch relevant. In einer bereits 1976 durchgeführten Untersuchung wurde bei zehn Probanden bei gleichzeitiger Gabe von SSZ und Digoxin eine Senkung des Digoxin-Spiegels um bis zu 50 % festgestellt [Juhl et al. 1976]. Eine weitere Studie beobachtete eine von SSZ vermittelte Hemmung des Folattransporters 1, und somit eine potenzielle Bedeutung bei der Verwendung der Kombination SSZ + MTX [Jansen et al. 2004]. Da MTX heute ohnehin kaum noch ohne Folsäure-Substitution angewendet wird, ist die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung vermutlich gering.

Die gleichzeitige Einnahme von Eisenpräparaten und SSZ kann über Chelatbildung zur Resorptionshemmung von SSZ führen [Das und Eastwood 1973]. Es sollte deshalb eine zeitlich getrennte Einnahme erfolgen. SSZ kann über Induktion von CYP-Enzymen zu einer Wirkungssteigerung des Immunsuppressivums Cyclosporin A (CsA) führen. Bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen sollte deshalb die CsA-Dosis reduziert werden [Fiehn et al. 2023].

DOSIERUNG IM ALTER UND BEI NIEREN- INSUFFIZIENZ

Die Fachinformation empfiehlt eine Dosisreduktion ab 65 Jahren. Ab einer GFR von ≤ 30 ml/min ist SSZ kontraindiziert [Fiehn et al. 2023].

6.2.4 Leflunomid

Leflunomid (LEF) hemmt die Dihydroorotatdehydrogenase und damit die Bildung von Pyrimidin. Es unterliegt einer enterohepatischen Rezirkulation und ist zu > 99 % an Plasmaproteine gebunden. Erkrankungen, die mit verminderten Plasmaproteinspiegeln einhergehen (z. B. Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom) führen zu erhöhten Serumspiegeln; Medikamente, welche die enterohepatische Zirkulation beeinflussen, reduzieren den Wirkspiegel [Prakash und Jarvis 1999].

Warfarin und andere Medikamente, die über CYP2C8 metabolisiert werden, können durch LEF in ihrer Wirkung verstärkt werden, wodurch ein erhöhter Überwachungsbedarf der jeweiligen durch die Substanz beeinflussten Laborparameter entsteht [Chonlahan et al. 2006]. Hinweise für Wechselwirkungen von LEF mit bDMARDs existieren nicht.

DOSIERUNG IM ALTER UND BEI NIEREN- INSUFFIZIENZ

LEF kann in allen Stadien der Nierenfunktion einschließlich Dialysepflicht ohne Einschränkungen verabreicht werden.

Tabelle 2: Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen von csDMARDs, modifiziert nach [Fiehn et al. 2023].

Anmerkung: Das rechtlich bindende Dokument ist die jeweilige Fachinformation. Unabhängig davon sind die Autoren teilweise zu davon abweichenden Schlüssen gekommen, welche sich z. B. aus der Unkompliziertheit des kurzfristigen Unterbrechens der Therapie oder aber aus publizierter Evidenz für die Unbedenklichkeit bestimmter Medikamentenkombinationen ergeben.

AUC: Area Under the Curve; CsA: Ciclosporin A; csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs; CYP: Cytochrome P450; DMARDs: Antirheumatische (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs); MTX: Methotrexat; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatische; RA: rheumatoide Arthritis; SSZ: Sulfasalazin.

csDMARD	Interagierende Substanz	Mechanismus der Interaktion	Potenzielle Auswirkung	Klinische Relevanz	Referenz
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Methotrexat	Acetylsalicylsäure (analgetische Dosierungen > 2g/d)	Verminderte tubuläre Sekretion, Verdrängung aus Plasmaproteinbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	hoch	[Bourré-Tessier und Haraoui 2010]
	Cotrimoxazol (therapeutische Dosierung 2 x 960 mg/d)	Additive Folate-antagonistische Wirkung und Knochenmarkstoxizität	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	hoch	[Bourré-Tessier und Haraoui 2010]
	Isoniazid (zur Behandlung der latenten Tuberkulose mit 300 mg/d)	Additive Hepatotoxizität	Transaminasenerhöhung	gering	[Vanhoof et al. 2003]
	Leflunomid (in der Kombinations-csDMARD-Therapie der RA mit 10 – 20 mg/d)	Additive Hepato- und Hämatotoxizität	Transaminasenerhöhung und Zytopenien	gering	[Bird et al. 2013]
	NSAR	Verminderte tubuläre Sekretion, verminderte renale Perfusion mit Einschränkung der Nierenfunktion, Verdrängung aus Plasmaproteinbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	abhängig von Nierenfunktion gering oder mittel	[Svanström et al. 2018]



csDMARD	Interagierende Substanz	Mechanismus der Interaktion	Potenzielle Auswirkung	Klinische Relevanz	Referenz
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Methotrexat	Penicilline	Verdrängung aus Plasmaproteinbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	mittel	[Sathi et al. 2006]
	Probenecid	Verminderte renale Ausscheidung von Methotrexat	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	mittel	[Fiehn et al. 2023]
	Metamizol	Synergistische Knochenmarkstoxizität	Erhöhte Rate an Agranulozytose	mittel (hoch bei Alter ≥ 80 J.)	[Hoffmann et al. 2020]
	Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation (Auswahl)				
	Proteingebundene Arzneimittel wie Salicylate, Hypoglykämika, Diuretika, Sulfonamide, Diphenylhydantoin, Tetrazykline, Chloramphenicol und p-Aminobenzoësäure sowie saure anti-inflammatorische Substanzen	Verdrängung aus Plasmaproteinbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	gering	-
Hydroxychloroquin	Orale Antibiotika wie Tetrazykline, Chloramphenicol und nicht resorbierbare Breitbandantibiotika	Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs durch Veränderung der Darmflora	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	gering	-
	Theophyllin	Reduktion der Theophyllin-Clearance	Anstieg der Theophyllin-Spiegel	gering	-
	Knochenmarkstoxische Substanzen wie Azathioprin, Chloramphenicol, Mercaptopurin, Pyrimethamin, Retinoide, Sulfonamide	Additive Knochenmarks- und Hepatotoxizität	Panzytopenien und Transaminasenanstiege	gering	-
	Renal wirksame Medikamente wie Schleifen-diuretika	Beeinträchtigung der renalen Ausscheidungsfunktion von Methotrexat	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	gering	-
	Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz				
	Digoxin	Verdrängung aus Plasmaproteinbindung, verringerzte renale Clearance	Anstieg des Digoxin-Spiegels	gering	[Leden 1982]
	Azithromycin	Synergistischer Effekt auf QT-Verlängerung	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, v. a. QT-Verlängerung	hoch	[Lane et al. 2020]

csDMARD	Interagierende Substanz	Mechanismus der Interaktion	Potenzielle Auswirkung	Klinische Relevanz	Referenz
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Hydroxy-chloroquin	Trimebutin, Tacrolimus, Tramadol, Rosuvastatin, Cyclosporin, Sulfa-salazin, Rofecoxib, Diltiazem, Piperacillin/Tazobactam, Isoniazid, Clarithromycin, Furosemid	Synergistischer Effekt auf QT-Verlängerung	Erhöhtes Risiko für QT-Verlängerung	gering	[Choi et al. 2021]
	Tamoxifen	Synergistischer schädigender Effekt auf Retina	Erhöhung des Retinopathie-Risikos	mittel	[Melles und Marmor 2014]
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Sulfasalazin	Digoxin	Hemmung der Aufnahme durch SSZ	Senkung des Digoxin-Spiegels (AUC um 50 %)	gering	[Juhl et al. 1976]
	Folsäure	Hemmung der Folsäureresorption	Folsäuremangel, Beeinträchtigung der Kombination aus SSZ + MTX	gering	[Jansen et al. 2004]
	Eisen	Chelat-Bildung	Resorptionshemmung von SSZ	gering	[Das und Eastwood 1973]
	Ciclosporin A	Induktion von CYP450-Enzymen	Verstärkung der CsA-Wirkung, Dosis-Reduktion nötig	gering	[Du Cheyron et al. 1999]
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Leflunomid	Warfarin	unbekannt	Verstärkung der Warfarinwirkung	gering	[Chonlahan et al. 2006]
	MTX	Wirkung auf OAT3- und BCRP-Substrate	Steigerung der Lebertoxizität	gering	[Bird et al. 2013]
Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation (Auswahl)					
Leflunomid	Medikamente, die über CYP2C8 metabolisiert werden, z. B. Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon	Inhibition von CYP2C8	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	gering	-
	Medikamente, die über CYP1A2 metabolisiert werden, z. B. Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin	Schwache Induktion von CYP1A2	Reduktion der Wirkung durch Abfall der Wirkspiegel	gering	-



csDMARD	Interagierende Substanz	Mechanismus der Interaktion	Potenzielle Auswirkung	Klinische Relevanz	Referenz
Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation (Auswahl)					
Leflunomid	Medikamente, die über OAT3 metabolisiert werden z. B. Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indometacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Zidovudin	Wirkung auf OAT3-Substrate	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	gering	-
	Medikamente die über BCRP metabolisiert werden z. B. Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin	Wirkung auf BCRP-Substrate	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	gering	-
	Medikamente die über OATP1B1/ B3 metabolisiert werden z. B. Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin	Wirkung auf OATP1B1/ B3-Substrate	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	gering	-

6.3 ZIELGERICHTETE SYNTHETISCHE DMARDS

Aktuell sind als tsDMARDs zur Behandlung der RA vier Inhibitoren der für die Immunzellfunktion wichtigen Januskinasen (JAK) zugelassen. JAK-Inhibitoren werden allesamt peroral eingenommen und unterscheiden sich in ihrem Hemmprofil bzgl. der einzelnen Januskinasen als auch hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften.

6.3.1 Tofacitinib

Tofacitinib (TOF) wird in erster Linie durch CYP3A4 sowie in geringerem Maße durch CYP2C19 metabolisiert [Dhillon 2017]. Die gleichzeitige Einnahme der CYP3A4-Inhibitoren Fluconazol und Ketoconazol sowie von CsA führt zu einem Anstieg der TOF-Konzentration. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, nimmt die TOF-Exposition ab [Veeravalli et al. 2020]. TOF wird primär hepatobiliär ausgeschieden [Dhillon 2017].

6.3.2 Baricitinib

Probenecid, ein starker OAT3-Inhibitor, erhöht *in vivo* die Konzentration von Baricitinib (BAR) und verringert die renale Clearance [Posada et al. 2017]. Auch LEF, dessen Metabolit Teriflunomid ein schwächer OAT3-Inhibitor ist, kann die Konzentration von BAR beeinflussen [Al-Salama und Scott 2018]. Die praktische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist bisher jedoch unklar. BAR wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden [Shi et al. 2014]

6.3.3 Filgotinib

Filgotinib (FIL) wird überwiegend im Darm zum aktiven Metaboliten GS-829845 umgewandelt, welcher den Großteil der im Plasma zirkulierenden Substanzen ausmacht. Da FIL und GS-829845 Substrate des Effluxtransporters P-gp sind, kommt es bei Gabe von P-gp-Inhibitoren wie Itraconazol zu einer Erhöhung der Konzentration von FIL, ohne Auswirkung auf den aktiven Metaboliten, während es bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin als P-gp-Induktor zu einer Reduktion von FIL und dessen Metaboliten kommt [Hsueh et al. 2022]. Ca. 87 % der verabreichten Dosis wird als natives FIL oder dessen Metaboliten über den Urin ausgeschieden und nur ca. 15 % über den Stuhl [Dhillon und Keame 2020].

6.3.4 Upadacitinib

Das wichtigste CYP-Enzym, das am Metabolismus von Upadacitinib (UPA) beteiligt ist, ist CYP3A4 [Veeravalli et al. 2020]. Dementsprechend können z. B. die CYP3A4-Inhibitoren Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol oder Clarithromycin die Exposition von UPA verstärken, während z. B. Rifampicin die Wirkung abschwächen kann [Mohamed et al. 2017]. UPA wird zu ca. 53 % fäkal und zu ca. 43 % im Urin ausgeschieden (hauptsächlich unverändert zu ca. 62 % und metabolisiert zu ca. 34 %).

Es wurde kein relevanter Effekt von TOF, BAR, FIL oder UPA auf die Pharmakokinetik und Wirkung der häufigsten eingesetzten oralen Kontrazeptiva Ethinylestradiol oder Levonorgestrel nachgewiesen [Begley et al. 2021, Veeravalli et al. 2020].

DOSIERUNG VON TSDMARDS IM ALTER SOWIE BEI VORLIEGEN VON RISIKOFAKTOREN

Nach einem Risikobewertungsverfahren aufgrund von erhöhten Risikosignalen, die in einer Nachbeobachtungsstudie mit TOF auftraten, wurden die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aller tsDMARDs im Frühjahr aktualisiert [BfArM 2023, Ytterberg et al. 2022]. Aufgrund der aktuellen Warnhinweise veröffentlichte die DGRh im Frühjahr 2023 eine Stellungnahme mit Hinweisen zur Behandlung der RA mit tsDMARDs bei Patienten mit erhöhtem Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen [DGRh 2023]. Laut Stellungnahme der DGRh sollten tsDMARDs bei folgenden Patienten nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter; Patienten mit erhöhtem Risiko

für schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. nach Herzinfarkt oder Schlaganfall); Patienten, die rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben; und Patienten mit aktueller oder in der Anamnese dokumentierter maligner Erkrankung. Die Dosis der tsDMARDs BAR und FIL sollte bei Verabreichung ab einem Alter von 65 Jahren, wenn möglich, auf 2 mg/Tag bzw. 100 mg/Tag halbiert werden. Teil der Stellungnahme ist aber auch, dass bei den Sicherheitserwägungen die effektive Therapie der RA mit dem Ziel der Remission trotzdem im Mittelpunkt stehen muss, da eine anhaltend hohe Krankheitsaktivität der RA, wie auch eine bei ungenügender DMARD-Wirkung u. U. notwendige GC-Therapie, wesentliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Die sehr gute, teilweise den bDMARDs überlegene therapeutische Wirkung der tsDMARDs muss also bei den Sicherheitserwägungen mit in die Entscheidung einbezogen werden.

Die hepatobiliäre Elimination von TOF und UPA ist vergleichsweise höher als bei BAR und FIL. Die Empfehlungen bezüglich Dosierung bei Leberfunktionsstörungen sind jedoch für alle tsDMARDs gemäß Fachinformation identisch. So ist die Gabe von tsDMARDs bei leichten (Child Pugh A) und mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh B) in den für die RA und Psoriasis-Arthritis zugelassenen Standarddosierungen möglich, bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C) aber nicht empfohlen oder kontraindiziert. Da BAR und FIL größtenteils renal eliminiert werden, wird in den Fachinformationen eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR von ≤ 60 ml/min) empfohlen [Fiehn et al. 2023].

Tabelle 3: Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen von tsDMARDs, modifiziert nach [Fiehn et al. 2023].

Anmerkung: Das rechtlich bindende Dokument ist die jeweilige Fachinformation. Unabhängig davon sind die Autoren teilweise zu davon abweichenden Schlüssen gekommen, welche sich z. B. aus der Unkompliziertheit des kurzfristigen Unterbrechens der Therapie oder aber aus publizierter Evidenz für die Unbedenklichkeit bestimmter Medikamentenkombinationen ergeben.

BAR: Baricitinib; FIL: Filgotinib; TOF: Tofacitinib; tsDMARDs: zielgerichtete synthetische DMARDs; UPA: Upadacitinib.

tsDMARD	Interagierende Substanz	Mechanismus der Interaktion	Potenzielle Auswirkung	Klinische Relevanz	Referenz
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Tofacitinib	Fluconazol, Ketoconazol, Rifampicin, Ciclosporin A	CYP3A4-Inhibition	Mögliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von TOF	mittel	[Veeravalli et al. 2020]
	Rifampicin	CYP3A4-Induktion	Mögliche Abschwächung der Wirkung	mittel	[Veeravalli et al. 2020]
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Baricitinib	Probenecid	Starker OAT3-Inhibitor	Deutliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von BAR	mittel	[Posada et al. 2017]
	Cyclosporin A	P-gp-Inhibitor	Leichte Verstärkung von Wirkung und Toxizität von BAR	gering	[Payne et al. 2015]
	Leflunomid	OAT3-Inhibitor	Mögliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von BAR	gering	[Al-Salama und Scott 2018]
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Filgotinib	Itraconazol	P-gp-Modulation	Moderate Verstärkung von Wirkung und Toxizität von FIL	gering	[Hsueh et al. 2022]
	Rifampicin	P-gp-Induktor	Moderate Abschwächung der Wirkung von FIL	gering	[Hsueh et al. 2022]
Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz					
Upadacitinib	Ketoconazol	starker CYP3A-Inhibitor	Deutliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von UPA	gering	[Mohamed et al. 2016]
	Rifampicin	CYP3A-Induktor	Deutliche Abschwächung der Wirkung von UPA	gering	[Mohamed et al. 2016]
Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation					
	Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Clarithromycin	starke CYP3A-Inhibitoren	Verstärkung von Wirkung und Toxizität von UPA	gering	
	Phenytoin	starke CYP3A-Induktion	Abschwächung der Wirkung von UPA	gering	

6.4 BIOLOGISCHE DMARDS (bDMARDs)

Innerhalb der Gruppe der bDMARDs spielen medikamentöse Interaktionen nur eine geringe Rolle. Allerdings gibt es Ausnahmen: So kommt es bei Gabe von Tocilizumab in Kombination mit MTX häufiger zu einem Anstieg der Transaminasen als bei monotherapeutischem Einsatz [Krüger 2012]. IL-6, das bei RA erhöht nachzuweisen ist, kann zu einer reduzierten CYP450-Aktivität und damit zu erhöhter Exposition von CYP450-verstoffwechselten Medikamenten führen. Tocilizumab kann diesen Effekt rückgängig machen und damit die Plasmakonzentration dieser Substanzen verringern. In vivo ist dieser Effekt bisher nur für Komedikation mit Simvastatin beschrieben [Schmitt et al. 2011]. Auch für Rituximab (RTX) ist eine Interaktion mit Statinen bei RA-Patienten nachgewiesen worden [Arts et al. 2011]. Statine verringern durch eine Veränderung der Rezeptorkonfiguration die zelluläre Bindung von RTX, was offenbar die Wirkdauer verkürzt. Aufgrund geringer wissenschaftlicher Evidenz ist die klinische

Relevanz der bisher bekannten Interaktionen zwischen Biologika und Statinen bis jetzt nicht abschließend bewertbar.

6.5 HINWEISE ZU PHYTOTHERAPEUTIKA

Die Einnahme pflanzlicher Arzneimittel halten Patienten in der Regel für harmlos und teilen sie dem behandelnden Arzt möglicherweise nicht mit. Es lohnt sich jedoch, gezielt danach zu fragen – nicht zuletzt wegen einer Reihe möglicher, meist CYP450-vermittelten Interaktionen insbesondere durch Johanniskrautextrakte. In der Rheumatologie ist die Wechselwirkung mit CsA bzw. Tacrolimus wichtig, da deren Bioverfügbarkeit bei gleichzeitiger Einnahme mit Johanniskrautextrakten um 40 % bzw. 54 % reduziert wird. Ausgeprägt ist auch der Effekt auf die bei RA-Patienten häufig verwendeten Komedikationen Simvastatin (Reduktion der Bioverfügbarkeit um 62 %) und Omeprazol (Reduktion der Bioverfügbarkeit um 44 %) [Unger 2010].

7 HINWEISE ZUM UMGANG MIT POLYPHARMAZIE

Der gemeinsam mit dem Patienten entwickelte Behandlungsplan für die RA umfasst oftmals mehrere RA-spezifische Arzneimittel und aufgrund von Komorbiditäten benötigte Komedikationen. Dabei muss der Behandler regelmäßig überprüfen, ob alle Arzneimittel notwendig bzw. ob medikationsbezogene Probleme aufgetreten sind [AWMF 2022c].

Für die Arzneimitteltherapiesicherheit besteht ein wichtiger Ansatzpunkt darin, unangemessene, nicht geplante Polypharmazie zu erkennen und zu beenden. Diese wird durch viele unterschiedliche Faktoren beeinflusst: u. a. durch das Verhalten des Patienten, durch Handeln des Arztes, durch Praxisorganisation und Schnittstellen in der Gesundheitsversorgung. So kann z. B. die Unterstützung durch eine rheumatologische Fachassistenz, welche regelmäßig korrekte Dosierungen und den Medikamentenplan überprüft bzw. bei Fehlen einfordert, gerade bei der Behandlung von äl-

teren Patienten sinnvoll sein. Insgesamt wird deutlich, dass eine sichere medikamentöse Therapie eine Managementaufgabe darstellt, die diverse Faktoren und alle Akteure mitberücksichtigen muss [AWMF 2022c].

Durch Polypharmazie können vielfältige Risiken und Nebenwirkungen entstehen, die ihrerseits neue Erkrankungen oder eine Verschlechterung bereits diagnostizierter Erkrankungen vortäuschen. Um die Sicherheit der Arzneimitteltherapie und den Therapieerfolg zu gewährleisten, ist deshalb laut aktueller S3-Leitlinie zur Multimedikation ein strukturiertes Vorgehen im Verordnungsprozess erforderlich. So sollten bei Patienten mit Multimedikation (≥ 5 dauerhaft angewendete Arzneimittel) und Multimorbidität (≥ 3 chronische Erkrankungen) mindestens einmal jährlich eine Medikationsüberprüfung mit Bestandsaufnahme und Bewertung der Medikation erfolgen [AWMF 2022c].

7.1 RELEVANTE WECHSELWIRKUNGEN IM KONTEXT VON POLYPHARMAZIE

Wie bereits erwähnt, ist die Kenntnis der Wechselwirkungen aller für die Behandlung eines Patienten benötigten Wirkstoffe essenziell. Dazu haben die Autoren der S3-Leitlinie Multimedikation die relevan-

testen Wechselwirkungen im Kontext der Polypharmazie benannt, welche auch bei der Behandlung von komorbidien Patienten mit RA eine Rolle spielen [AWMF 2022c]. Diese sind in Tabelle 4 aufgeführt, dabei wurden die bei komorbidien Patienten mit RA häufig notwendigen Komedikationen aus Tabelle 1 (Seite 5) zur besseren Wahrnehmung farblich hervorgehoben.

Tabelle 4: Ausgewählte relevante Medikamenteninteraktionen, modifiziert nach [AWMF 2022c]. Die bei komorbidien Patienten mit rheumatoider Arthritis häufig notwendigen Komedikationen aus Tabelle 1 (Seite 5) sind farblich hervorgehoben.

NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; PETN: Nitropenta; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; RR: Blutdruck; SSRI: selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; TMP: Trimethoprim.

Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Potenzielle Auswirkung der Interaktion	Konsequenz
ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	NSAR/Coxibe (z. B. Diclofenac, Ibuprofen etc.)	Wirkabschwächung des ACE-Hemmers (z. B. Risiko einer akuten Dekompensation), zusätzliche Nierenfunktions-einschränkung	1. Vermeiden 2. (Selbst-)Kontrolle z. B. RR und Gewicht 3. Wahl eines anderen Analgetikums
Diuretika	NSAR/Coxibe (z. B. Diclofenac, Ibuprofen etc.)	Wirkabschwächung des Diuretikums (z. B. Risiko einer akuten Dekompensation)	1. Vermeiden 2. (Selbst-)Kontrolle z. B. RR und Gewicht 3. Wahl eines anderen Analgetikums
Statine (Pravastatin und Fluvastatin haben wenig relevante Interaktionen)	Makrolidantibiotika (außer Azithromycin), Amiodaron, Fluconazol, Fibrate, Verapamil	Gegenseitige Wirkverstärkung, Risiko einer Rhabdomyolyse	1. CSE-Hemmer während Antibiotika pausieren 2. Vermeiden 3. Bei Notwendigkeit zu gemeinsamer Gabe zu Pravastatin wechseln
Phenprocoumon	z. B. TMP, Cotrimoxazol, Metronidazol, Doxycyclin, Amoxicillin/Clavulansäure, NSAR/Coxibe, Rifampicin, Phenylbutazon, Allopurinol, Amiodaron, Makrolid-antibiotika (alle!), Ginseng, Ginkgo	Blutungsrisiko, Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung	1. Vermeiden 2. Generell: wenn ein neues Medikament dauerhaft zu Phenprocoumon gegeben wird, initial (14 Tage) INR engmaschig kontrollieren (wenigstens alle 7 Tage), ebenso beim Absetzen
Glukokortikoide	NSAR	Erhöhtes Risiko für Blutung(en) im Magen-Darm-Trakt	1. Vermeiden 2. Wenn NSAR unumgänglich, PPI dazu
SSRI	NSAR	Erhöhtes Risiko für Blutung(en) im Magen-Darm-Trakt	1. Vermeiden 2. Wenn NSAR unumgänglich, PPI dazu
Theophyllin	Gyrasehemmstoffe (alle), Erythromycin, Clarithromycin, Fluvoxamin	Konzentrationsanstieg von Theophyllin	1. Vermeiden (es gibt nur noch Nischenindikationen) 2. Wenn unumgänglich, Toxizitätszeichen beachten und ggf. Spiegelkontrolle am 3. Tag
PDE-Hemmer für erektil Dysfunktion	Nitrate, PETN, Molsidomin	unbehandelbare, ggf. letale Hypotonie	Kontraindiziert



Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Potenzielle Auswirkung der Interaktion	Konsequenz
Terfenadin, Loratadin etc.	Makrolidantibiotika	QT _c -Verlängerung (Terfenadin), Wirkverstärkung/Konzentrationsanstieg (Loratadin)	Terfenadin generell nicht bei Multimedikation
Dabigatran	Systemisch: Ketoconazol, Itraconazol, Ciclosporin A, Dronedaron	Blutungsrisiko, Verstärkung der Wirkung	1. Kontraindiziert 2. Ggf. Rücksprache mit Spezialist
Rivaroxaban, Apixaban	Systemische Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol oder Itraconazol) und Proteasehemmer wie z. B. Ritonavir	Blutungsrisiko, Verstärkung der Wirkung	1. Vermeiden 2. Ggf. Rücksprache mit Spezialist
Trizyklische Antidepressiva	Anticholinerge Spasmolytika (z. B. Oxybutynin)	Potenzierung anticholinriger Effekte (Mundtrockenheit, Schwindel, Verwirrtheit)	1. Erkennen 2. Vermeiden 3. Wenn unumgänglich, auf Symptome achten
Fentanyl (Pflaster)	SSRI (Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralini), SNRI (Venlafaxin), MAO-Hemmer (Moclobemid, Selegilin)	Serotoninsyndrom: Bewusstseinsänderung, Tachykardie, instabiler Blutdruck, Hyperthermie, neuromuskuläre Veränderungen, gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen); potenziell lebensgefährlich	1. Kombination vermeiden 2. Symptome beachten 3. Bei Verdacht auf Serotoninsyndrom eines der Medikamente absetzen
Fentanyl (Pflaster)	CYP3A4-Inhibitoren	Überdosierung	Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich; die Fentanyl-Dosis muss ggf. reduziert werden
SSRI	Tramadol	Serotoninsyndrom	1. Kombination vermeiden 2. Symptome beachten 3. Bei Verdacht auf Serotoninsyndrom eines der Medikamente absetzen
Simvastatin	Amlodipin	Myopathie/Rhabdomyolyse	1. Maximal 20 mg/d Simvastatin 2. Umsetzen auf Atorvastatin

8 KERNEMPFEHLUNGEN DER KOMMISSION PHARMAKOTHERAPIE DER DGRH ZU ARZNEIMITTEL-WECHSELWIRKUNGEN

Basierend auf den in Kapitel 4 beschriebenen identifizierten Wechselwirkungen der verfügbaren Substanzen zur Behandlung der RA hat die Kommission Pharmakotherapie der DGRh drei übergeordnete Empfehlungen und elf Kernempfehlungen zu Wechselwirkungen von csDMARDs und tsDMARDs veröffentlicht, die praktische Hilfestellung für therapeutische Entscheidungen geben und die Sicherheit der Therapie der RA verbessern sollen [Fiehn et al. 2023]. Ziel dieser Empfehlungen, die in Tabelle 5 dargestellt

sind, ist es, möglichst viele Aspekte zu berücksichtigen und gleichzeitig das komplexe Feld der Wechselwirkungen auf eine überschaubare Anzahl an klinisch relevanten Empfehlungen zusammenzufassen. Dabei obliegt die Entscheidung über den klinischen Einsatz und die Dosierung eines DMARDs, z. B. auch mit Komedikation von Substanzen mit potenziellen Wechselwirkungen, dennoch dem behandelnden Arzt und kann von den vorgestellten Empfehlungen abweichen.

Tabelle 5: Empfehlungen zu Wechselwirkungen von csDMARDs und tsDMARDs, modifiziert nach [Fiehn et al. 2023].

↑↑ = starke Empfehlung; ↑ = Empfehlung.

Anmerkung: Das rechtlich bindende Dokument ist die jeweilige Fachinformation. Unabhängig davon sind die Autoren teilweise zu davon abweichenden Schlüssen gekommen, welche sich z. B. aus der Unkompliziertheit des kurzfristigen Unterbrechens der Therapie oder aber aus publizierter Evidenz für die Unbedenklichkeit bestimmter Medikamentenkombinationen ergeben.

ASS: Acetylsalicylsäure; BAR: Baricitinib; csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs; DMARDs: Antirheumatische (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs); FIL: Filgotinib; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HCQ: Hydroxychloroquin; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; NI: Niereninsuffizienz; TOF: Tofacitinib; tsDMARDs: zielgerichtete synthetische DMARDs; UPA: Upadacitinib.

Übergeordnete Empfehlungen		
A	Vor und während der Gabe von synthetischen DMARDs sollen Leber- und Nierenfunktion sowie Blutbild überwacht werden.	
B	Bei der Gabe von synthetischen DMARDs sollen individuelle Faktoren, wie Alter oder Körpergewicht, und spezifische Risikofaktoren, wie Komorbiditäten, beachtet werden.	
C	Vor und während der Therapie mit synthetischen DMARDs soll die Komedikation regelmäßig erfasst und auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.	
Kernempfehlung		
Empfehlungsgrad		
1	Die Kombination von MTX mit höheren Dosen ASS (> 2 g/d) soll nicht erfolgen, niedrig dosiertes ASS (80 – 100 mg/d zur Thrombozytenaggregationshemmung) ist unbedenklich.	↑↑
2	Die Kombination von MTX mit therapeutischen Dosen Cotrimoxazol (2 × 960 mg/d) soll nicht erfolgen, niedrig dosiertes Cotrimoxazol (3 × 960 mg/Woche zur Pneumozystis-jejuveci-Prophylaxe) ist unbedenklich.	↑↑
3	Bei der gleichzeitigen Gabe von Penicillinen sollte MTX pausiert werden.	↑
4	a) Von der Gabe von MTX bei einer GFR von ≤ 45 ml/min ist abzuraten. b) Unter einer GFR von 30 ml/min soll MTX nicht eingesetzt werden.	a) ↑ b) ↑↑
5	a) Von der Kombination von MTX mit Metamizol bei erwachsenen Patienten bis 79 Jahre ist abzuraten. b) Ab einem Alter von 80 Jahren soll diese Kombination nicht eingesetzt werden.	a) ↑ b) ↑↑
6	Die Kombination von HCQ mit Azithromycin sollte wegen möglichen QT _c -Verlängerungen nicht erfolgen, bei weiteren Substanzen sind u. U. EKG-Kontrollen empfehlenswert.	↑
7	Die Kombination von HCQ mit Tamoxifen macht von Therapiebeginn an jährliche Retinopathie-Kontrollen notwendig.	↑↑
8	Leflunomid kann in allen Stadien der Niereninsuffizienz in gleicher Dosis gegeben werden.	↑↑



Kernempfehlung	Empfehlungsgrad
9 Die JAK-Inhibitoren TOF und UPA sollten in Kombination mit CYP3A4-abhängigen Medikamenten wie Ketoconazol oder Itraconazol nur unter besonderer Vorsicht und in reduzierter Dosis erfolgen, in Kombination mit Rifampicin muss eine Wirkabschwächung befürchtet werden.	⊟
10 Bei Niereninsuffizienz soll bei den JAK-Inhibitoren TOF (bei hochgradiger NI) sowie BAR und FIL (bei moderater NI) eine Dosisanpassung erfolgen.	⊟⊟
11 JAK-Inhibitoren sollten bei Patienten ≥ 65 Jahre nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Dabei sollte die niedrigst wirksame Dosierung eingesetzt werden.	⊟

9 FAZIT

Die Behandlung der Patientenpopulation mit Rheumatoider Arthritis erfordert eine maßgebliche Auseinandersetzung mit Wechselwirkungen von RA-spezifischen sowie RA-unspezifischen Arzneimitteln, deren Gabe aufgrund von existierenden Komorbiditäten notwendig ist. Die für die Behandlung von komorbidem RA-Patienten relevanten Interaktionen sind in Tabelle 4 (Seite 18f) sowie in den dargestellten Kernempfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh aufgeführt. Diese sollten bei der medikamentösen Einstellung älterer

Patienten beachtet und regelmäßig überprüft werden, auch um eine eventuelle Überbehandlung bzw. Polypharmazie zu vermeiden. Neben den hier vermittelten Hinweisen bieten auch moderne digitale Datenbanken vielfältige Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln. Die klinische Relevanz der dort vermerkten Interaktionen ist jedoch in vielen Fällen unklar und muss vom erfahrenen Behandler korrekt interpretiert werden, um wichtige Therapieoptionen nicht aufgrund klinisch irrelevanter Effekte auszuschließen.

10 LITERATUR

- Al-Salama ZT**, Scott LJ. Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2018;78(7):761 – 72
- Albrecht K**, Binder S, Minden K, et al. Systematic review to estimate the prevalence of inflammatory rheumatic diseases in Germany. *Z Rheumatol* 2024;83(Suppl 1):20 – 30
- Aletaha D**, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580 – 8
- Alhawassi TM**, Krass I, Bajorek BV, et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014;9:2079 – 86
- Arts EE**, Jansen TL, Den Broeder A, et al. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):877 – 8
- AWMF**. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 6. 2022a
- AWMF**. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2. 2022b
- AWMF**. S3-Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. *Z Allgemeinmed* 2022c;98(4):156 – 8
- AWMF**. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. 2023
- Baerwald C**, Kneitz C, Bach M, et al. Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2012;71(10):841 – 9
- Begley R**, Anderson K, Watkins TR, et al. Lack of drug-drug interaction between filgotinib, a selective JAK1 inhibitor, and oral hormonal contraceptives levonorgestrel/ethinyl estradiol in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021;10(4):376 – 83
- Bertz RJ**, Granneman GR. Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(3):210 – 58
- BfArM**. Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission zu Januskinase-Inhibitoren. 2023. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-I/januskinase.html?nn=986770, abgerufen am: 11.04.2025

- Biondi B**, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4(3):149 – 63
- Bird P**, Griffiths H, Tymms K, et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(3):228 – 35
- Bourré-Tessier J**, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2010;37(7):1416 – 21
- Brooks PM**, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324(24):1716 – 25
- Cascorbi I**. Arzneimittelinteraktionen: Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen. *Dtsch Arztebl Int* 2014;2(1):7 – 10
- Chan J**, Sanders DC, Du L, et al. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Ann Pharmacother* 2004;38(7 – 8):1206 – 11
- Choi BJ**, Koo Y, Kim TY, et al. Risk of QT prolongation through drug interactions between hydroxychloroquine and concomitant drugs prescribed in real world practice. *Sci Rep* 2021;11(1):6918
- Chonlahan J**, Halloran MA, Hammonds A. Leflunomide and warfarin interaction: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006;26(6):868 – 71
- Colebatch AN**, Marks JL, van der Heijde DM, et al. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl* 2012;90:62 – 73
- Das KM**, Eastwood MA. Effect of iron and calcium on salicylazosulphapyridine metabolism. *Scott Med J* 1973;18(2):45 – 50
- Davidson BL**, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014;174(6):947 – 53
- DGRh**. Januskinase-Inhibitoren (JAKi) – wie ist mit den neuen Verordnungseinschränkungen umzugehen? Empfehlungen der DGRh. 2023. https://dgrh.de/dam/jcr:95e45a6f-02e8-4975-bc0d-5b85f162a3ed/230317_SN%20JAKi%20DGRh_final.pdf, abgerufen am: 11.04.2025
- Dhillon S**, Keam SJ. Filgotinib: first approval. *Drugs* 2020;80(18):1987 – 97
- Dhillon S**. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2017;77(18):1987 – 2001
- Du Cheyron D**, Debruyne D, Lobbezoo T, et al. Effect of sulfasalazine on cyclosporin blood concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(3):227 – 8
- Ette EI**, Brown-Awala EA, Essien EE. Chloroquine elimination in humans: effect of low-dose cimetidine. *J Clin Pharmacol* 1987;27(10):813 – 6
- Fiehn C**, Holle J, Iking-Konert C, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 2018;77(2):35 – 53
- Fiehn C**, Krüger K. Management der rheumatoiden Arthritis. *Internist* 2016;57(11):1042 – 51
- Fiehn C**, Leipe J, Weseloh C, et al. Bewertung von Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen von synthetischen DMARDs – Evidenz- und konsens-basierte Empfehlungen auf Basis einer systematischen Literatursuche. *Z Rheumatol* 2023;82(2):151 – 62
- Fiehn C**, Ness T, Weseloh C, et al. Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie. Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. *Z Rheumatol* 2020;79(2):186 – 94
- Filkova M**, Carvalho J, Norton S, et al. Polypharmacy and unplanned hospitalizations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2017;44(12):1786 – 93
- Greenblatt DJ**, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(2):121 – 9
- Greiner B**, Eichelbaum M, Fritz P, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999;104(2):147 – 53
- Hasenfuß G**, Gamstätter T, Jung N, et al. Klug entscheiden: No-Gos bei Medikamentenkombis. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118(12):630
- Hoffmann F**, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;126(2):116 – 25
- Hsueh CH**, Anderson K, Shen G, et al. Evaluation of the potential drug interactions mediated through P-gp, OCT2, and MATE1/2K with filgotinib in healthy subjects. *Clin Transl Sci* 2022;15(2):361 – 70
- Jansen G**, van der Heijden J, Oerlemans R, et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2130 – 9
- Juhl RP**, Summers RW, Guillary JK, et al. Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20(4):387 – 94
- Knevel R**, Lukas C, van der Heijde D, et al. Defining erosive disease typical of RA in the light of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):590 – 5
- Krause A**, Rubbert-Roth A. Lungenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2019;78(3):228 – 35
- Krause K**, Jahn K, Homey B. Wechselwirkungen in der dermatologischen Systemtherapie. *Hautarzt* 2021;72(1):44 – 9
- Krüger K**. Medikamentöse Interaktionen in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2012;71(3):209 – 16
- Krüger K**, Nüßlein H. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. *rheuma plus* 2019;18(5):171 – 7
- Kwon OC**, Lee JS, Kim YG, et al. Safety of the concomitant use of methotrexate and a prophylactic dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Rheumatol* 2018;37(12):3215 – 20
- Laan RF**, Jansen TL, van Riel PL. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(1):6 – 12
- Lane JCE**, Weaver J, Kostka K, et al. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(1):e698–e711
- Leiden I**. Digoxin-hydroxychloroquine interaction? *Acta Med Scand* 1982;211(5):411 – 2
- Listing J**, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):415 – 21
- Liu YT**, Hao HP, Liu CX, et al. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 2007;39(4):699 – 721
- Mach F**, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;41(1):111 – 88
- Mackenzie IS**, Coughtrie MW, MacDonald TM, et al. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med* 2010;268(6):516 – 29
- Mascole GM**, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147(4):784 – 92. e9; quiz e13 – 4

- Melles RB**, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1453 – 60
- Mohamed MF**, Camp HS, Jiang P, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK 1 inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(12):1547 – 58
- Mohamed MF**, Jungerwirth S, Asatryan A, et al. Assessment of effect of CYP3A inhibition, CYP induction, OATP1B inhibition, and high-fat meal on pharmacokinetics of the JAK1 inhibitor upadacitinib. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(10):2242 – 8
- Payne C**, Zhang X, Shahri N, et al. AB0492 evaluation of potential drug-drug interactions with baricitinib. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 2):1063
- Plosker GL**, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005;65(13):1825 – 49
- Posada MM**, Cannady EA, Payne CD, et al. Prediction of transporter-mediated drug-drug interactions for baricitinib. *Clin Transl Sci* 2017;10(6):509 – 19
- Prakash A**, Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999;58(6):1137 – 64
- Sanderson T**, Morris M, Calnan M, et al. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(5):647 – 56
- Sathi N**, Ackah J, Dawson J. Methotrexate induced neutropenia associated with coprescription of penicillins: serious and under-reported? *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(3):361 – 4
- Schmitt C**, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):735 – 40
- Schneider M**, Baseler G, Funken O, et al. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2020;79(1):1 – 38
- Schwartz JI**, Agrawal NG, Wong PH, et al. Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2009;49(10):1202 – 9
- Serhal L**, Lwin MN, Holroyd C, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102528
- Shi JG**, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014;54(12):1354 – 61
- Smolen JS**, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016a;388(10055):2023 – 38
- Smolen JS**, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016b;75(1):3 – 15
- Smolen JS**, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):3 – 18
- Stöve J**, Steinmeyer J, Flechtenmacher J, et al. AWMF-Leitlinie „Gonarthrose“. *Orthopädie Technik* 2021;72:50 – 5
- Svanström H**, Lund M, Melbye M, et al. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(8):885 – 93
- Thiele K**, Albrecht K, Kopplin N, et al. Deutsches Rheuma Forschungszentrum (DRFZ). Programmbericht Epidemiologie und Versorgungsforschung. Standardpräsentation 2020, Daten aus der Kerndokumentation. 2022. <http://dx.doi.org/10.17169/refubium-36279>, abgerufen am: 13.05.2025
- Thomasius F**, Baum E, Bernecker P, et al. DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern. *Osteologie* 2018;27(03):154 – 60
- Unger M**. Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen durch pflanzliche Arzneimittel. *Wien Med Wochenschr* 2010;160(21):571 – 7
- Vanhoof J**, Landewe S, Van Wijngaerden E, et al. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1241 – 2
- Veeravalli V**, Dash RP, Thomas JA, et al. Critical assessment of pharmacokinetic drug-drug interaction potential of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, the three approved Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis treatment. *Drug Saf* 2020;43(8):711 – 25
- Vogelmeier C**, Buhl R, Burghuber O, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 2018;72(04):253 – 308
- Whittle SL**, Richards BL, van der Heijde DM, et al. The efficacy and safety of opioids in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* Suppl 2012;90:40 – 6
- Wienecke T**, Götzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(1):Cd003789
- Williams B**, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021 – 104
- Ytterberg SR**, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386(4):316 – 26



LERNKONTROLLFRAGEN

<https://cmemedipoint.de/rheumatologie/behandlung-rheumatoide-arthritis/>

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

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

1. Wie viel Prozent der Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) leiden unter **starken Schmerzen?**

- a)** Ca. 2,5 %
- b)** Ca. 10 %
- c)** Ca. 15 %
- d)** Ca. 19 %
- e)** Ca. 25 %

2. Welche Wirkstoffgruppe zählt **nicht zu den medikamentösen Behandlungsoptionen der RA?**

- a)** Konventionelle synthetische *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (csDMARD)
- b)** Zielgerichtete synthetische DMARD (tsDMARD)
- c)** Biologische DMARD (bDMARD)
- d)** Glukokortikoide (GC)
- e)** *Glucagon-Like-Peptide-1-(GLP-1)-Rezeptorantagonisten*

3. Was sind die **drei häufigsten Komorbiditäten bei RA-Patienten?**

- a)** Osteoporose, Atemwegs- und Lungenerkrankungen sowie Diabetes mellitus
- b)** Arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Osteoporose
- c)** Koronare Herzkrankheit oder andere Herzkrankungen, Diabetes mellitus und Schilddrüsen-erkrankungen
- d)** Degenerative Gelenk-/Wirbelsäulenerkrankungen, arterielle Hypertonie und Schilddrüsenerkrankungen
- e)** Depression, degenerative Gelenk-/Wirbelsäulen-erkrankungen, arterielle Hypertonie

4. Was ist **keine Ursache für Arzneimittelwechselwirkungen?**

- a)** Veränderter Metabolismus durch Beeinflussung der Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzyme
- b)** Kumulative Nebenwirkungen bei langfristiger Monotherapie
- c)** Verstärkte oder reduzierte Bioverfügbarkeit durch Interaktion mit dem *Multidrug-Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp)*
- d)** Veränderte Bioverfügbarkeit durch Verdrängung einer Substanz aus der bestehenden Plasmaproteinbindung durch einen sogenannten *Displacer*
- e)** Verstärkte Wirkung durch synergistische Effekte bei einer Kombinationstherapie (z. B. Schmerztherapie)

5. Welche Aussage zu den Wechselwirkungen von GC und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist **richtig?**

- a)** Medikamentöse Wechselwirkungen spielen beim Einsatz von GC in der Regel abgesehen vom erhöhten gastrointestinalen Risiko bei NSAR-Komedikation keine klinisch relevante Rolle.
- b)** Bei jüngeren Frauen mit Regelblutung ist bei einer Kombinationstherapie aus NSAR und GC die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) obligatorisch.
- c)** Bei Komedikation von GC mit NSAR ist ein 25-fach erhöhtes Ulcus-Risiko zu beachten.
- d)** Da Diclofenac nicht über die Leber verstoffwechselt wird, sind hepatische Nebenwirkungen in Kombination mit anderen potenziell hepatotoxischen Substanzen wie Methotrexat (MTX) selten.
- e)** Bei gleichzeitiger Behandlung mit NSAR und oralen Kontrazeptiva ist das erhöhte Risiko für gastrointestinale Blutungen zu beachten.

6. Wie heißt der Prozess, durch den MTX nach der zellulären Aufnahme modifiziert wird und der mit der Wirkung sowie Toxizität von MTX assoziiert ist?

- a)** Desaminierung
- b)** Acetylierung
- c)** Polyglutamierung
- d)** Phosphorylierung
- e)** N-Dealkylierung

7. Bei welcher Medikamentenkombination sind klinisch hoch relevante Wechselwirkungen möglich?

- a)** MTX und Leflunomid
- b)** MTX und Theophyllin
- c)** Hydroxychloroquin und Digoxin
- d)** Sulfasalazin und Folsäure
- e)** MTX und Acetylsalicylsäure in höherer Dosierung

8. Welche Aussage zur Verstoffwechselung der Januskinase-(JAK)-Inhibitoren stimmt nicht?

- a)** Tofacitinib wird durch CYP3A4 und CYP2C19 verstoffwechselt.
- b)** Baricitinib wird hauptsächlich hepatobiliär ausgeschieden.
- c)** Filgotinib wird überwiegend im Darm zum aktiven Metaboliten GS- 829845 umgewandelt, der den Großteil der im Plasma zirkulierenden Substanzen ausmacht.
- d)** Upadacitinib wird hauptsächlich durch das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert.
- e)** Der Großteil des ausgeschiedenen Upadacitinib ist unverändert.

9. Ab wie vielen Komorbiditäten spricht man von einer Multimorbidität?

- a)** ≥ 5 chronische Erkrankungen
- b)** ≥ 4 chronische Erkrankungen
- c)** ≥ 3 chronische Erkrankungen
- d)** ≥ 2 chronische Erkrankungen
- e)** ≥ 1 chronische Erkrankung

10. Welche Substanz bzw. Substanzgruppe kann bei RA-Patienten, die wegen Schmerzproblemen Fentanyl erhalten, bedrohliche Wechselwirkungen auslösen?

- a)** Allopurinol
- b)** CYP3A4-Inhibitoren
- c)** Upadacitinib
- d)** MTX
- e)** Leflunomid

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. Christoph Fiehn

Praxis für Rheumatologie und klinische Immunologie
Medical Center
Baden-Baden

INTERESSENKONFLIKTE

Vorträge und/oder Beratungstätigkeit für: AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Alfasigma/Galapagos, Janssen, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi und UCB.

AUTOR

Prof. Dr. Klaus Krüger

Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifatius
München

INTERESSENKONFLIKTE

Vorträge und/oder Beratungstätigkeit für: Alfasigma/Galapagos und Gilead.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Kathrin Janssen & Cristina Garrido
KW MEDIPPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Alfasigma GmbH mit insgesamt 8.268 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.