

MÖGLICHKEITEN DER MONOTHERAPIE IN DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Prof. Dr. Torsten Witte

Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Klaus Krüger

Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifatius, München

VNR: 2760909013816480018 | Gültigkeit: 13.09.2024 – 13.09.2025

1 EINLEITUNG

Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,8 – 1,2 % ist die rheumatoide Arthritis (RA) die häufigste chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung in Deutschland. Aufgrund der daraus resultierenden erhöhten Morbidität und Mortalität der Betroffenen stellt die Erkrankung eine hohe sozioökonomische Belastung dar [Albrecht et al. 2024]. Die Behandlung der RA fußt in der Basistherapie insbesondere auf dem Einsatz von Methotrexat (MTX), das in die Gruppe der konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* [csDMARDs]) eingeordnet wird. So sollen entsprechend der Empfehlungen der *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) alle Patienten ohne relevante Kontraindikationen zuerst mit MTX behandelt werden. Bei unzureichendem Ansprechen sowie in Phasen erhöhter Krankheitsaktivität kann dann auf eine Therapie mit biologischen DMARDs (bDMARDs) oder Januskinase-(JAK-)Inhibitoren gewechselt werden [Smolen et al. 2023]. Da für einen Teil der bDMARDs ein

wirkverstärkender Effekt durch eine Kombinationstherapie mit MTX nachgewiesen werden konnte, wird der Einsatz von bDMARDs und JAK-Inhibitoren zumindest initial mit begleitender MTX-Behandlung empfohlen. Trotz dieser Empfehlungen wird ein relevanter Anteil der Patienten unter bDMARDs oder JAK-Inhibitoren im klinischen Alltag monotherapeutisch behandelt. Gründe für das Absetzen von begleitendem MTX und die Initiierung einer Monotherapie sind u. a. reduzierte Nebenwirkungsraten, eine Verbesserung der Adhärenz durch vereinfachte Anwendung der Medikamente, eine Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen durch Polypharmazie sowie die Patientenpräferenz. Die Option einer Monotherapie ist nur für einen Teil der bDMARDs zugelassen, was vor allem auf fehlenden Daten zur Monotherapie in den Phase-III-Studien beruht. In dieser Fortbildung sollen aktuelle Daten zu monotherapeutischen Behandlungsstrategien besprochen und das Potenzial der Monotherapie bei der rheumatoiden Arthritis aufgezeigt werden.

2 EPIDEMIOLOGIE, PATHOLOGIE & KLINISCHES BILD DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Bei der RA handelt es sich um eine chronisch-entzündliche, autoimmun vermittelte Systemerkrankung. Die Inflammation geht einher mit der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor-[TNF-] α , Interleukin-[IL-]1, IL-6) durch aktivierte Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten und Zellen des Immunsystems. Die Signale der proinflammatorischen Zytokine werden mittels Januskinase-Signal-Transducer-and-Activator-of-Transcription-(JAK-STAT)-Signalweg übertragen, wobei JAK1 eine zentrale Rolle spielt. Die dadurch entstehende fehlgeleitete überschießende Entzündungsreaktion im Gewebe fördert den Knorpel- und Knochenabbau. Charakteristisch ist zudem die Bildung spezieller Antikörper gegen Immunglobulin (Ig) G (Rheumafaktor [RF]) und zyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Antikörper [ACPA]), wobei eine Krankheitsentstehung auch ohne Auftreten dieser Antikörper möglich ist (seronegative RA) [Smolen et al. 2018].

Die Erkrankung manifestiert sich vor allem an den Gelenken und anderen Strukturen des Bewegungssystems (z. B. Sehnenscheiden) in Form von Schwellungen, Schmerzen und Steifigkeit. Darüber hinaus können weitere extraartikuläre Symptome wie Rheumaknoten, eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine Vaskulitis auftreten [Albrecht et al. 2024]. Der Krankheitsverlauf ist zumeist schubförmig und sehr variabel, was die Prognose erschwert. Bleibt die RA unbehandelt, sind Gelenkdestruktionen sowie schwerwiegende Knochen- und Knorpelgewebsschädigungen möglich [Smolen et al. 2018].

In Deutschland lag die Inzidenz im Jahr 2014 bei 80 Neuerkrankungen je 100.000 gesetzlich Krankenversicherte [Steffen et al. 2017]. Grundsätzlich steigt das Risiko einer Neuerkrankung mit zunehmendem Alter. So erkranken die meisten Frauen zwischen 55 und 64 Jahren; bei Männern liegt der Häufigkeitsgipfel zwischen 65 und 75 Jahren [Schneider et al. 2020].

Das erhöhte Alter der Betroffenen bedingt auch eine zunehmende Anzahl an Komorbiditäten, die bei der Prognose der RA eine relevante Rolle spielen. Neben der allgemeinen Seneszenz führen die chronische Inflammation und Komplikationen der medikamentösen RA-Therapie zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Komorbiditäten [Serhal et al. 2020, Thiele et al. 2024]. Dabei sind degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen sowie arterielle Hypertonie die häufigsten Komorbiditäten bei Betroffenen mit RA. Zudem kann ein Großteil der Mortalität auf kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zurückgeführt werden [Smolen et al. 2018].

Die Ätiologie der RA ist bisher noch nicht umfassend geklärt und beruht wahrscheinlich auf einer multifaktoriellen Genese. Es konnten verschiedene Allele identifiziert werden, die eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer RA vermitteln. So sind die humanen Leukozyten-Antigene (HLA) *HLA-DRB1*01* und *HLA-DRB1*04* beispielsweise mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert [Gregersen et al. 1987]. Obwohl Frauen und Männer an einer RA erkranken können, ist das Risiko bei Frauen um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise auf hormonelle Unterschiede insbesondere beim Östrogenspiegel zurückführen [Alpizar-Rodríguez et al. 2017]. Ein weiterer relevanter Risikofaktor ist Nikotinabusus, wobei das Erkrankungsrisiko durch einen ausgeprägten Tabakkonsum (20 Pack-Years) im Vergleich zu Nichtrauchern verdoppelt ist [Sugiyama et al. 2010]. Rauchende RA-Patienten weisen zudem häufig erhöhte Level an proinflammatorischen Zytokinen und eine verstärkte Krankheitsaktivität auf [Sokolove et al. 2016]. Darüber hinaus scheinen Übergewicht, eine verstärkte Exposition gegenüber Silikaten, Veränderungen des Darmmikrobioms sowie bestimmte Infektionserreger (z. B. *Porphyromonas gingivalis*, Epstein-Barr-Virus) die Prädisposition zu verstärken [Smolen et al. 2018].

3 DERZEITIGE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN

Eine frühzeitige Diagnose und rasche Therapieeinleitung können die Prognose von RA-Patienten deutlich verbessern, die Destruktion der Gelenke reduzieren und so die Funktionalität sowie Mobilität der Patienten erhalten. Dabei ist das Therapieziel eine Remission oder zumindest eine (nur) minimale Krankheitsaktivität. Im Rahmen einer *Treat-to-Target*-Strategie mit engmaschigen Kontrollen der Krankheitsaktivität (alle 3 – 6 Monate) kann das Erreichen bzw. die Erhaltung des Behandlungsziels regelmäßig überprüft und die Medikation bei Bedarf angepasst oder gewechselt werden [AWMF 2018, Smolen et al. 2023] (siehe Abbildung 1). Neben begleitenden Lebensstilmodifikationen wie einer Rauchentwöhnung, einer adäquaten Gewichtsreduktion, regelmäßiger Bewegung und einer gesunden sowie ausgewogenen Ernährung stehen zahlreiche hochwirksame medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Die Einführung **krankheitsmodifizierender Antirheumatika (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs [DMARDs])** hat die Therapie der RA revolutioniert und stellt heutzutage die zentrale Behandlungsstrategie dar. Die Substanzen wirken auf unterschiedliche Weise spezifisch auf die fehlgeleitete Immunantwort ein und verringern so die Entzündungsreaktion. In der Gruppe der DMARDs wird zwischen konventionellen synthetischen (*conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs [csDMARDs]*), zielgerichteten synthetischen (*targeted synthetic DMARDs [tsDMARDs]*) und biologischen DMARDs (bDMARDs) unterschieden. Zu den csDMARDs zählen u. a. Leflunomid, Sulfasalazin oder MTX, wobei Letzteres das Mittel der ersten Wahl (*Anchor Drug*) darstellt. Bei MTX-Intoleranz sollte der Therapiebeginn mit Leflunomid oder Sulfasalazin erfolgen [AWMF 2018]. Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens auf MTX kann eine Dosissteigerung, ggf. ein Wechsel von einer oralen auf eine subkutane Applikation sowie eine Kombination aus verschiedenen csDMARDs angedacht werden. Dieses Vorgehen geht allerdings häufig mit einer erhöhten Rate unerwünschter Ereignisse einher [Verschuere et al. 2017]. Entsprechend den Empfehlungen der EULAR sollen die csDMARDs in der Frühphase oder bei geringer Krankheitsaktivität eingesetzt werden [Smolen et al. 2023].

Zusätzlich sollte die Therapie vorübergehend mit **Glukokortikoiden (GC)** ergänzt werden [AWMF 2018]. Diese ermöglichen aufgrund ihrer starken entzündungshemmenden Wirkung innerhalb kürzester Zeit eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Aufgrund der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Osteoporose, kardiovaskuläre Risiken, gesteigerte Mortalität) eignen sich GC jedoch nicht für eine Langzeittherapie und sollten daher nur für eine begrenzte Zeit von maximal 3 – 6 Monaten eingesetzt werden [AWMF 2018, Smolen et al. 2023].

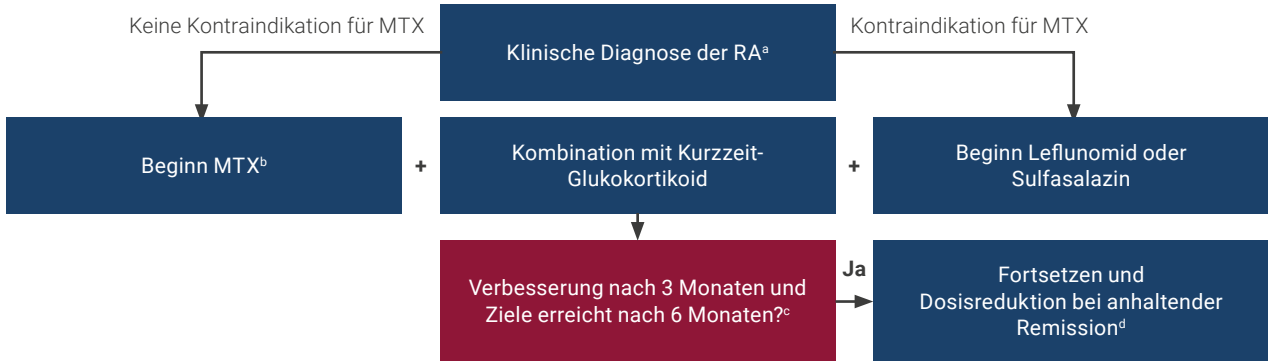
Zur kurzzeitigen Symptomlinderung können zudem **nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)** wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen eingenommen werden. Obgleich die Substanzen die Gelenkschmerzen, die Gelenksteife und die Mobilität der Patienten verbessern können, haben sie keinen Einfluss auf die Krankheitsaktivität sowie -progression [Brooks und Day 1991]. Zudem sind bei bestimmten Kombinationen mit NSAR und weiteren RA-spezifischen Arzneimitteln (z. B. MTX und Diclofenac) pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen möglich [Krüger 2012]. Dieser Umstand ist insbesondere aufgrund der Freiverkäuflichkeit vieler NSAR problematisch.

Bei unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs oder in späteren Phasen mit höherer Krankheitsaktivität kann auf **bDMARDs** oder **tsDMARDs** wie JAK-Inhibitoren gewechselt werden. Die bDMARDs wirken entzündungshemmend, indem sie z. B. spezifisch an TNF- α oder an Interleukin-Rezeptoren binden und so die Immunreaktion unterbrechen [Rein und Mueller 2017]. Bei den JAK-Inhibitoren basiert der Wirkmechanismus auf einer Unterbrechung der Signalweiterleitung von Zytokin-Rezeptoren durch Hemmung von Rezeptor-assoziierten Januskinasen. Dabei wirken die derzeit zugelassenen JAK-Inhibitoren auf verschiedene Januskinasen ein und zeigen somit eine unterschiedliche Spezifität bezüglich der gehemmten Zytokin-Signalwege [Tanaka et al. 2022]. Durch die Verringerung der Entzündungsreaktion durch bDMARDs und JAK-Inhibitoren wird die Gelenkdestruktion und die Symptomatik der RA dauerhaft verringert.

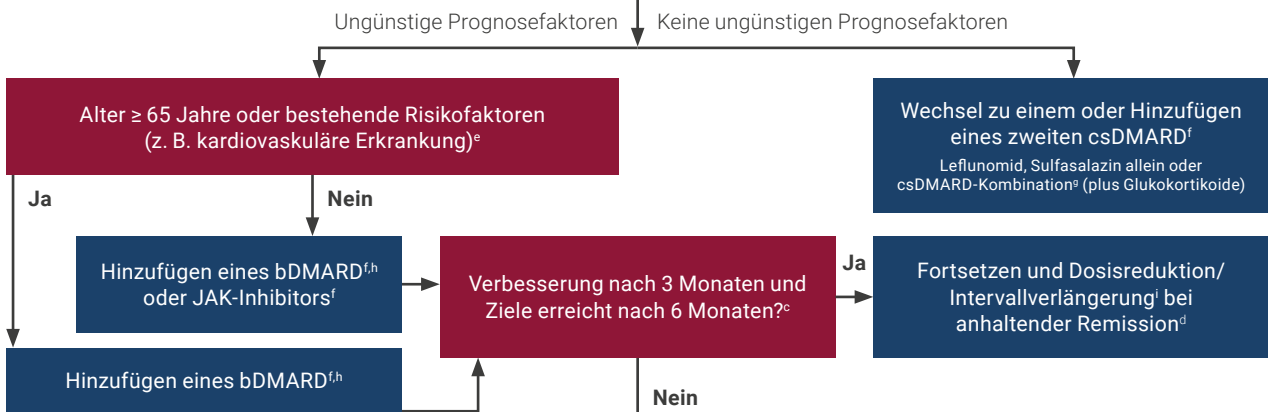
Für eine Therapieeinleitung mit bDMARDs oder tsDMARDs sind unter anderem relevante Risikofaktoren (z. B. Alter ≥ 65 Jahre, aktiver oder ehemaliger Raucherstatus, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Malignom in der Anamnese), die jeweilige Vorbehandlung, Komorbiditäten

und die Patientenpräferenz entscheidend [EMA 2023]. Die deutsche S2e-Leitlinie empfiehlt für beide Substanzgruppen grundsätzlich den Einsatz als Kombinationstherapie mit MTX. Eine Kombination mit anderen csDMARDs ist in Deutschland derzeit nicht zugelassen [AWMF 2018].

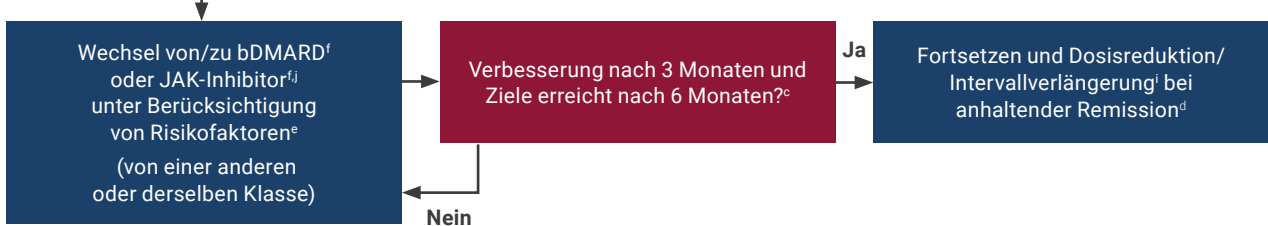
Phase 1



Phase 2



Phase 3



a: ACR-EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 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-Definitionen 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 Booleschen Remission. e: Patienten mit spezifischen Risiken (kardiovaskuläre Erkrankungen, Thrombosen, Malignome und Infektionen) sollten nur dann mit JAK-Inhibitoren behandelt werden, wenn keine geeignete Therapiealternative zur Verfügung steht. Zudem sollte bei Risikopatienten, die eine Therapie mit JAK-Inhibitoren erhalten, versucht werden, deren Dosis wenn möglich zu reduzieren. f: Kontraindikationen und Risiken in 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]. ACR: American College of Rheumatology; bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Antirheumatika (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs); EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD

4 MONOTHERAPIE BEI DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Der Einsatz von bDMARDs oder JAK-Inhibitoren wird – sofern keine Intoleranzen oder Kontraindikationen vorliegen – in Kombination mit MTX empfohlen. Dies beruht u. a. auf umfassenden Langzeiterfahrungen mit MTX sowie vorteilhaften Effekten auf die Wirksamkeit von TNF-Inhibitoren. Es gibt allerdings Argumente, die für eine RA-Monotherapie sprechen (siehe Abbildung 2): So kann die Kombinationstherapie mit verstärkten Nebenwirkungen und einer dadurch verringerten Adhärenz einhergehen. Zudem bevorzugen viele Patienten einfache und unkomplizierte Therapiemodalitäten. Grundsätzlich wird mit dem Begriff „Kombinationstherapie“ im Folgenden immer nur die Kombination aus MTX und bDMARDs bzw. JAK-Inhibitor beschrieben; bei begleitender temporärer GC-Gabe ist weiterhin von einer RA-Monotherapie die Rede.

4.1 VORTEILE DER MONOTHERAPIE

Bei der Behandlung von RA-Patienten ist Polypharmazie häufig unvermeidbar. Neben der RA-spezifischen Therapie, die leitliniengerecht oftmals auf Kombinationen mit MTX beruht, müssen bei einem Großteil der Betroffenen Komorbiditäten mitbehandelt werden. Zudem benötigt ein relevanter Teil der Patienten eine medikamentöse Behandlung der als Begleiterscheinung der RA auftretenden Schmerzen [Thiele et al. 2024]. In einer retrospektiven Kohortenstudie in Mitteleuropa konnte gezeigt werden, dass ein Drittel der Betroffenen mit RA ≥ 5 verschiedene Arzneimittel eingenommen hat, wobei der Anteil mit zunehmendem Krankheitsverlauf noch weiter gestiegen ist [Jack et al. 2020]. Die Polypharmazie geht dabei mit einer messbaren Risikoerhöhung bezogen auf Hospitalisierungen sowie Morbidität einher [Filikova et al. 2017]. Dies beruht neben den Auswirkungen der Grunderkrankungen u. a. auf Arzneimittelwechselwirkungen und verstärkten Nebenwirkungen. Zudem wird die Monotherapie als einfacher und klarer wahrgenommen. Bei einer Vielzahl an Medikamenten müssen verschiedene Einnahmezeiträume und -bedingungen beachtet werden, was insbesondere für ältere Patienten problematisch sein kann. Kommt es zu einer akzidentellen Überdosierung mit MTX, z. B. durch eine tägliche statt wöchentliche

Einnahme, sind moderate bis schwere Organtoxizitäten möglich [Kumar C et al. 2022, Sah et al. 2020]. Somit ist eine Reduktion der Arzneimittel nicht nur für die Betroffenen selbst, sondern auch für Angehörige entlastend. Eine Verringerung der Anzahl der regelmäßig einzunehmenden Arzneimittel kann zudem die Risiken, die mit Polypharmazie assoziiert sind, reduzieren.

Viele RA-Patienten entwickeln Intoleranzen gegenüber der MTX-Therapie, die zwar nur sehr selten lebensbedrohliche Folgen haben und in den meisten Fällen reversibel sind, allerdings weitreichende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen haben können. Insbesondere gastrointestinale Störungen wie Diarrhö oder Ulzeration der Mund- und Rachenschleimhaut sind häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit MTX (20 – 70 % der Patienten) und werden von den Patienten als einschränkend empfunden [Wang et al. 2018]. Darüber hinaus leiden Betroffene u. a. unter Kopfschmerzen, Müdigkeit, Thrombozytopenie und Leukopenie [Fachinfo-Service]. Manche Patienten entwickeln darüber hinaus einen diffusen Widerwillen gegenüber der MTX-Einnahme. Insbesondere Myelotoxizitäten gehen mit hohen Hospitalisierungsraten und einer gesteigerten Mortalität einher [Kivity et al. 2014]. In 10 – 37 % der Fälle führen MTX-bedingte Nebenwirkungen sogar zu einem dauerhaften Therapieabbruch [Lopez-Olivo et al. 2014, Romão et al. 2014]. In einer Studie war die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen bei einer Kombinationstherapie aus MTX und bDMARD oder JAK-Inhibitor im Vergleich zu einer Monotherapie mit bDMARD oder JAK-Inhibitor signifikant erhöht (1,13; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,05 – 1,21) [Exposito et al. 2024]. Ob dies in potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen oder Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen begründet war, wurde nicht untersucht. Nebenwirkungen unter MTX sind einer der Hauptgründe, weshalb Patienten eine Monotherapie mit bDMARD oder JAK-Inhibitor bevorzugen. Die Möglichkeit einer Monotherapie scheint für die Patienten während der Entscheidungsfindung eine große Rolle zu spielen. So gab ein Großteil der Patienten in einer Befragung an, neben einer oralen Einnahme und Administration alle 1 – 2 Wochen die Option einer Monotherapie in die Therapieentscheidung einfließen zu lassen [Alten et al. 2016].

Eine erhöhte Anzahl an einzunehmenden Arzneimitteln wirkt sich häufig negativ auf die Adhärenz und Persistenz der Patienten aus [Grijalva et al. 2007]. Müssen die Patienten ≥ 3 DMARDs einnehmen, ist das Risiko für Nicht-Adhärenz und -Persistenz signifikant erhöht [Choy et al. 2017]. In einer spanischen Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass die Persistenz bei Monotherapie im Vergleich zu einer Kombination aus csDMARD und bDMARD bzw. JAK-Inhibitor ver-

bessert war, was insbesondere auf ein schlechteres Sicherheitsprofil unter der Kombinationstherapie zurückgeführt werden konnte [Exposito et al. 2024]. Eine Umstellung auf Monotherapie wird von Ärzten daher auch zur Sicherstellung der Adhärenz genutzt [Detert und Klaus 2015].

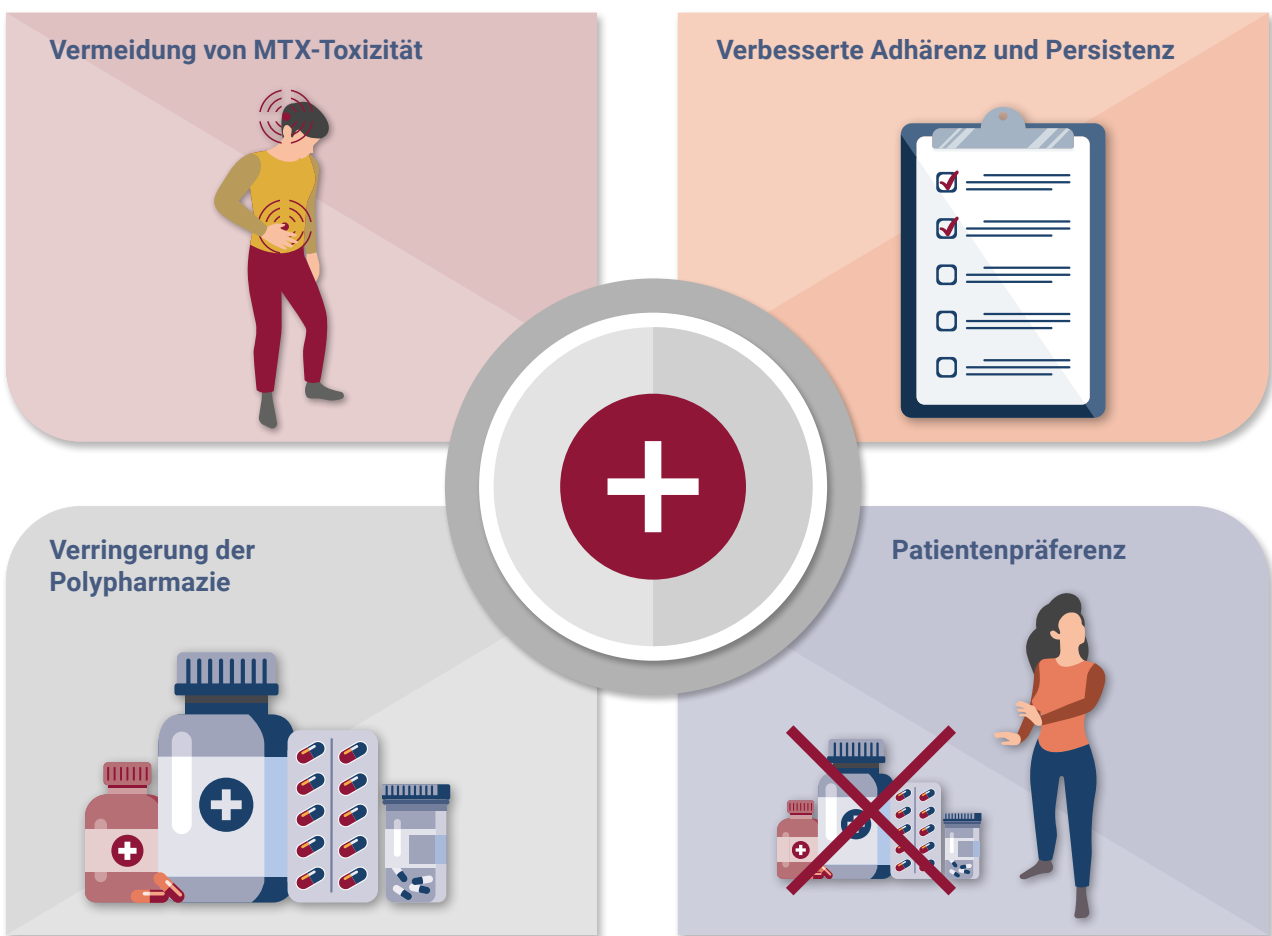


Abbildung 2: Vorteile einer Monotherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. MTX: Methotrexat

4.2 MONOTHERAPIE BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS IM KLINISCHEN ALLTAG

Obwohl die nationalen und internationalen Leitlinien bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf in der Regel eine Kombinationstherapie aus MTX mit bDMARD oder JAK-Inhibitor empfehlen, zeigt sich in der Praxis häufig ein anderes Bild. So erhalten bis zu einem Drittel aller Patienten unter bDMARD eine Monotherapie, was auf Intoleranzen sowie Kontraindikationen gegenüber MTX oder den Patientenwunsch zurückgeführt werden kann [Doria und Zavaglia 2019, Emery et al. 2013, Exposito et al. 2024, Sánchez-Piedra et al. 2021]. In aktuellen Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren für den Versorgungsalltag in Deutschland liegt der Monotherapie-Anteil sogar bei 48 % für bDMARD und bei 68 % für JAK-Inhibitoren [Thiele et al. 2024]. Bei den JAK-Inhibitoren existieren regional große Unterschiede bezüglich des Einsatzes als Monotherapie. Baricitinib wird beispielsweise laut Registerdaten aus Dänemark in bis zu 87 % der Fälle als Monotherapie eingesetzt [Egeberg et al. 2022]; in Spanien beträgt der Anteil dagegen 43 % [Hernández-Cruz et al. 2022].

Der Wunsch nach einer Monotherapie wird insbesondere bei gutem Therapieansprechen laut. Zudem können sich bei älteren Patienten im Krankheitsverlauf Kontraindikationen für die Behandlung mit MTX, wie z. B. eine reduzierte Nierenfunktion, entwickeln. Sollten Patienten eine stabile Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, kann eine MTX-Deeskalation angedacht werden. Dafür sollten die Patienten über mindestens sechs Monate in einer anhaltenden Remission ohne begleitende GC-Gabe gewesen sein. Allerdings reduziert sich laut eines Cochrane-Reviews infolge der MTX-Deeskalation die Fähigkeit zur Remissionserhaltung über 18 Monate um 10 % [Meng et al. 2023]. Zudem führte eine Adalimumab-Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie mit MTX zu einer signifikanten Zunahme des Erosionsscores [Breedveld et al. 2006]. Das potenzielle Rezidivrisiko und weitere mögliche negative Aspekte der Monotherapie müssen daher unbedingt in der partizipativen Entscheidungsfindung besprochen werden. Darüber hinaus sollten spezifische Risikofaktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko wie ein positiver Anti-CCP- oder RF-IgM-Status berücksichtigt werden [AWMF 2018]. Grundsätzlich scheint eine geplante schrittweise De-

eskalation zu besseren Ergebnissen zu führen als ein abrupter Abbruch, wie anhand einer älteren Patientenkohorte (> 89 Jahre) in Großbritannien gezeigt werden konnte [Robson und Hayes 2022].

Der Erfolg einer Deeskalation lässt sich häufig nicht vorhersagen und ist u. a. vom Kombinationspartner und von patientenindividuellen Charakteristika abhängig. In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erwies sich eine Deeskalation von MTX aus einer Kombinationstherapie mit Abatacept im Hinblick auf die Wirksamkeit zwar verglichen mit einer Fortsetzung der Kombinationstherapie als weniger effektiv, ein Teil der Patienten profitierte jedoch von der Abatacept-Monotherapie [Emery et al. 2023]. Unter Tocilizumab wurden gastrointestinale Beschwerden durch eine MTX-Deeskalation effektiv reduziert, gleichzeitig konnten nur 75,5 % der Patienten die niedrige Krankheitsaktivität über 36 Wochen aufrechterhalten [Asai et al. 2020]. Ein retrospektives Chart-Review aus Kanada zeigte dagegen, unabhängig vom Kombinationspartner, keine auffälligen Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität durch eine Reduktion oder einen Abbruch der begleitenden MTX-Therapie [Bessette et al. 2022]. Sobald die Erkrankung bei den Patienten während eines Deeskalationsversuchs wieder aufflammt, muss die Therapie mit MTX schnellstmöglich wieder intensiviert werden [AWMF 2018]. Grundsätzlich sollten für die Entscheidung für eine MTX-Deeskalation stets alle relevanten Aspekte zum Nutzen und Risiko einbezogen und die Therapiestrategie gründlich abgewogen werden.

Einsatz der einzelnen Substanzgruppen als Monotherapie

Die vorgestellten Vorteile der Monotherapie machen diese zu einer attraktiven Behandlungsoption bei Langzeittherapien. Allerdings sind nicht alle verfügbaren Substanzen für den Einsatz als Monotherapie geeignet. MTX kann beispielsweise bei TNF-Inhibitoren die Wirksamkeit verstärken und die Bildung von *Anti-Drug Antibodies* (ADA) verhindern. In verschiedenen Studien wurde die Effektivität und Sicherheit unterschiedlicher bDMARDs und JAK-Inhibitoren in Mono- und Kombinationstherapie untersucht. Im nachfolgenden Abschnitt werden die wichtigsten Studienergebnisse diskutiert, wobei der Fokus auf den in Deutschland zur Monotherapie zugelassenen Substanzen liegt (siehe Tabelle 2, Seite 14 – 15).

4.2.1 csDMARDs

Entsprechend der aktuellen Leitlinien sollte MTX bei allen Patienten als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen [AWMF 2018, Smolen et al. 2023]. Dadurch, dass MTX als *Anchor Drug* seit Jahrzehnten sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapien eingesetzt wird, ist die Wirksamkeit des csDMARD umfassend belegt. So war MTX in einer Metaanalyse aus sieben RCT (N = 732) über einen Zeitraum von 52 Wochen signifikant wirksamer als Placebo. Gleichzeitig konnte die physische Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des *Short Form-36 Health Survey* (SF-36), verbessert werden [Lopez-Olivo et al. 2014]. Eine begleitende temporäre GC-Gabe konnte die Effektivität zusätzlich steigern, sodass innerhalb von 52 Wochen 60,2 % bzw. 67,4 % der Patienten mit hohem bzw. niedrigem Progressionsrisiko eine langanhaltende Remission erreichen konnten [Verschuere et al. 2017]. Allerdings traten unter MTX im Vergleich zu Placebo deutlich mehr unerwünschte Ereignisse auf (45 vs. 15 %), die in 16 % der Fälle zu einem Therapieabbruch geführt haben [Lopez-Olivo et al. 2014]. Eine Kombination mit weiteren csDMARDs (Leflunomid, Sulfasalazin) war bei der frühen RA nicht vorteilhaft und erhöhte zudem das Risiko für Nebenwirkungen [Verschuere et al. 2017]. Es konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die mit einer verbesserten Wirksamkeit der MTX-Monotherapie assoziiert sind. Dazu zählen ein männliches Geschlecht, eine niedrige Krankheitsaktivität und geringe Level an Matrix-Metalloproteinasen. Darüber hinaus beeinflussen insbesondere Vortherapien mit anderen DMARDs die Wirksamkeit von MTX [Doria und Zavaglia 2019]. So war die Monotherapie bei unzureichendem Ansprechen von bereits mit MTX vorbehandelten Patienten der Kombination unterschiedlicher csDMARDs oder csDMARD mit bDMARD bzw. JAK-Inhibitoren unterlegen [Hazlewood et al. 2016].

4.2.2 bDMARDs

In der Gruppe der Biologika sind in Deutschland derzeit drei TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept und Certolizumab Pegol) sowie die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab zur Monotherapie bei Betroffenen mit RA nach Versagen von mindestens einem csDMARD zugelassen. Ungeachtet der Zulassung empfehlen die Leitlinien, die bDMARDs bei

fehlender Kontraindikation zumindest anfänglich immer mit MTX zu kombinieren. Dabei kann MTX in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt werden als bei einer konventionellen MTX-Monotherapie. Sobald eine anhaltende Remission erreicht ist, kann eine MTX-Deeskalation angedacht werden [AWMF 2018, Smolen et al. 2023].

Die Leitlinien-Empfehlungen basieren dabei auf zahlreichen Studien, die eine verringerte Wirksamkeit der bDMARDs, insbesondere der TNF-Inhibitoren, bei Monotherapie gezeigt haben, und das unabhängig davon, ob die Patienten MTX-naiv oder -vorbehandelt waren [Emery et al. 2018, Jansen et al. 2014, Keystone et al. 2009]. So war die Kombination aus Golimumab und MTX bei Patienten mit und ohne MTX-Vorbehandlung bezogen auf die meisten Wirksamkeitsparameter einschließlich eines Ansprechens entsprechend *Disease Activity Score 28* (DAS28) der Golimumab-Monotherapie überlegen [Emery et al. 2009, Keystone et al. 2009]. Ebenso konnten unter der Kombinationstherapie aus MTX und Adalimumab im Vergleich zu einer Adalimumab- oder MTX-Monotherapie in der PREMIER-Studie mehr MTX-naive Patienten nach einem Jahr Behandlung ein *American-College-of-Rheumatology*-(ACR)-50-Ansprechen erreichen (62 vs. 41 vs. 46 %). Darüber hinaus war auch die Reduktion der radiologischen Progression und die Verbesserung der physischen Aktivität unter der Kombinationstherapie größer [Breedveld et al. 2006].

Während die Ergebnisse aus den RCT zu den TNF-Inhibitoren zumeist einen Vorteil der Kombinationstherapie vermuten lassen, sind die Resultate retrospektiver Beobachtungs- oder *Real-World*-Studien nicht eindeutig. Die TNF-Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Certolizumab Pegol zeigten beispielsweise vergleichbare Remissionsraten unter Mono- und Kombinationstherapie [Gibofsky et al. 2015, Hyrich et al. 2006, Santos-Moreno et al. 2021]. So befanden sich in einer *Post-hoc*-Analyse der RADIUS-2-Studie nach einer dreijährigen Behandlungszeit ähnlich viele Patienten unter Etanercept-Monotherapie wie unter der Kombinationstherapie mit MTX und Etanercept in Remission [Gibofsky et al. 2015]. In einer weiteren Studie, die eine Infliximab-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie verglich, konnten zwar

bei mit MTX vorbehandelten Patienten vergleichbare Remissionsraten erreicht werden, die Wahrscheinlichkeit für ein ausbleibendes Therapieansprechen bei einer Monotherapie war jedoch höher [Hyrich et al. 2006]. Eine Certolizumab-Pegol-Monotherapie war in einer retrospektiven Beobachtungsstudie unabhängig von der MTX-Vorbehandlung mit einer überlegenen Wirksamkeit assoziiert. Nach zwölf Monaten Behandlungszeit zeigten 94,4 % der Patienten unter Monotherapie ein Therapieansprechen entsprechend DAS28, im Vergleich zu 81,8 % unter Kombinationstherapie [Santos-Moreno et al. 2021].

Auch die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab haben sich in Studien sowohl in Form einer Monotherapie als auch einer Kombinationstherapie als wirksam erwiesen. In einer Metaanalyse von 17 RCT mit unterschiedlichen bDMARDs war die Wirksamkeit von Tocilizumab als Monotherapie vergleichbar mit der Kombinationstherapie [Jansen et al. 2014]. Diese Beobachtung konnte in der ACT-RAY-Studie bestätigt werden, in der ein ähnlicher Anteil an Patienten unter Kombinations- und Monotherapie nach 52 Wochen Behandlung eine klinische sowie radiologische Remission erreichen konnte [Dougados et al. 2013]. Da weitere Studien jedoch ein besseres Ansprechen unter Kombinationstherapie zeigen konnten, ist die Evidenz auch für die IL-6-Inhibitoren nicht eindeutig [Burmester et al. 2017]. In einem direkten *Head-to-Head*-Vergleich zwischen einer Tocilizumab- und einer Adalimumab-Monotherapie war Tocilizumab jedoch signifikant wirksamer, weshalb IL-6-Inhibitoren laut den Leitlinien-Empfehlungen bei MTX-Kontraindikation oder -Intoleranz bevorzugt eingesetzt werden sollen [Gabay et al. 2013, Smolen et al. 2023].

Das Sicherheitsprofil der bDMARDs war in den meisten Studien zwischen Kombinations- und Monotherapie vergleichbar, obwohl Intoleranzen gegenüber MTX einen der Hauptgründe für eine bDMARD-Monotherapie im klinischen Alltag darstellen [Breedveld et al. 2006, Dougados et al. 2013, Klareskog et al. 2004].

Es wird angenommen, dass die verbesserte Wirksamkeit der begleitenden MTX-Therapie u. a. auf einer Verringerung der Biologika-bedingten Immunogenität beruht. Der detaillierte Wirkmechanismus ist jedoch bisher nicht aufgeklärt. Ein relevanter Anteil der Patienten unter bDMARDs entwickelt im Laufe der Therapie ADA, wodurch die Wirkstoffkonzentration und somit auch die Effektivität abgeschwächt werden. Daraus resultierende allergische Reaktionen und Therapieabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit sind Hauptgründe dafür, dass zwei Jahre nach Beginn einer bDMARD-Therapie lediglich 40 – 60 % der Patienten die Behandlung fortsetzen [Bitoun et al. 2023]. Durch die Kombination von Adalimumab mit MTX konnte das Risiko der Entwicklung von ADA deutlich gesenkt werden (12 % Patienten mit ADA unter Kombinationstherapie vs. 38 % unter Monotherapie) [Bartelds et al. 2007]. Diese Beobachtung konnte auch für Infliximab und in geringerem Ausmaß für Etanercept und Tocilizumab bestätigt werden [Bitoun et al. 2023].

Auch unter Adalimumab konnte bei ansteigender MTX-Dosierung ein dosisabhängiger Effekt auf die Immunogenität beobachtet werden. Da neben der ADA-Reduktion auch die Serumkonzentration von Adalimumab durch eine Steigerung der MTX-Menge erhöht werden konnte, werden zusätzliche pharmakokinetische Effekte vermutet [Burmester et al. 2015]. Der positive Effekt einer begleitenden MTX-Behandlung ist jedoch nicht bei allen bDMARDs gleich ausgeprägt. Dies beruht u. a. auf einem geringeren immunogenen Potenzial bestimmter Substanzen. So entwickelten in einer Studie unter Tocilizumab (20,0 %) und Etanercept (6,1 %) deutlich weniger Patienten ADA im Vergleich zu Adalimumab oder Infliximab (38,2 %). Zudem waren die ADA bei Etanercept ausnahmslos transients Natur, während unter Adalimumab, Infliximab und Tocilizumab hauptsächlich persistente ADA auftraten [Bitoun et al. 2023] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anteil der Patienten mit ADA nach 12 Monaten Behandlung mit unterschiedlichen bDMARDs; modifiziert nach [Bitoun et al. 2023].

Ereignis	Patienten, Anzahl (%)				Gesamt (n = 230)
	Behandlung mit Anti-TNF-mAb (n = 68)	Behandlung mit Etanercept (n = 82)	Behandlung mit Rituximab (n = 30)	Behandlung mit Tocilizumab (n = 50)	
Gesamter ADA-Status					
Negativ	24 (35,3)	47 (57,3)	14 (46,7)	23 (46,0)	108 (47,0)
Positiv	26 (38,2)	5 (6,1)	15 (50,0)	10 (20,0)	56 (24,3)
Unklassifiziert	18 (26,5)	30 (36,6)	1 (3,3)	17 (34,0)	66 (28,7)
Transienter oder persistenter ADA-Status					
Negativ	24 (35,3)	47 (57,3)	14 (46,7)	23 (46,0)	108 (47,0)
Transient-positiv	5 (7,4)	5 (6,1)	5 (16,7)	3 (6,0)	18 (7,8)
Persistent-positiv	12 (17,6)	0	9 (30,0)	5 (10,0)	26 (11,3)
Unklassifiziert	27 (39,7)	30 (36,6)	2 (6,7)	19 (38,0)	78 (33,9)

ADA: *Anti-Drug Antibodies*; bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: Antirheumatika (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*); mAb: monoklonale Antikörper; TNF: Tumornekrosefaktor

4.2.3 JAK-Inhibitoren

In dem Fall, dass Patienten aufgrund von Kontraindikationen oder Intoleranzen keine MTX-Komedikation einnehmen können, empfehlen die aktuellen Leitlinien für eine Monotherapie neben den bDMARDs Tocilizumab und Sarilumab den Einsatz von JAK-Inhibitoren [AWMF 2018, Smolen et al. 2023]. Anders als bei vielen bDMARDs führt eine Behandlung mit JAK-Inhibitoren nicht zur Ausbildung von ADA, weshalb die begleitende Therapie mit MTX nach aktuellem Stand weniger Einfluss auf den grundlegenden Wirkmechanismus hat.

Dies spiegelt auch ein Großteil der bisherigen Studien zu dieser Thematik wider. So zeigte Baricitinib in der Zulassungsstudie RA-BEGIN bei Patienten, die nur geringe DMARD-Vorerfahrung hatten, vergleichbare Ansprechraten bei Mono- und Kombinationstherapie. Lediglich bezogen auf die Reduktion der radiologischen Progression war die Kombinationstherapie leicht überlegen, wobei die Progression generell gering ausgeprägt war [Fleischmann et al. 2017b]. Im klinischen Alltag waren Mono- und Kombinationstherapie ebenfalls ähnlich wirksam, sodass ein vergleichbarer Anteil der Patienten eine DAS28-Remission sowie eine Symptomlinderung erreichen konnte [Bayat et al. 2022].

Ebenso hat sich eine Filgotinib-Monotherapie in verschiedenen *Real-World*-Studien als gleichwertig zur Kombinationstherapie erwiesen [Caporali et al. 2023, Schultz et al. 2024]. In einer Interimsanalyse der prospektiven Beobachtungsstudie FILOSOPHY war die Wirksamkeit der Monotherapie bezogen auf das Therapieansprechen nach *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) und DAS28 sowie *Patient-Reported Outcomes* (PRO) wie Schmerz oder Fatigue vergleichbar zur Kombination mit MTX (siehe Abbildung 3) [Caporali et al. 2023]. In der Zulassungsstudie mit Patienten, die nur geringe oder keine Vorerfahrungen mit MTX hatten (maximal drei Monate Vorbehandlung), war die Monotherapie der Kombinationstherapie leicht unterlegen [Westhovens et al. 2021]. Aktuelle Interimsergebnisse der Verlängerungsstudien der Phase-II- sowie Phase-III-Programme (DARWIN 3 und FINCH 4) zeigen, dass im Langzeitverlauf ein vergleichbarer Anteil der Patienten ein wirksames Ansprechen erreichen konnte, unabhängig davon, ob mit Mono- oder Kombinationstherapie behandelt wurde [Buch et al. 2024, Westhovens et al. 2023].

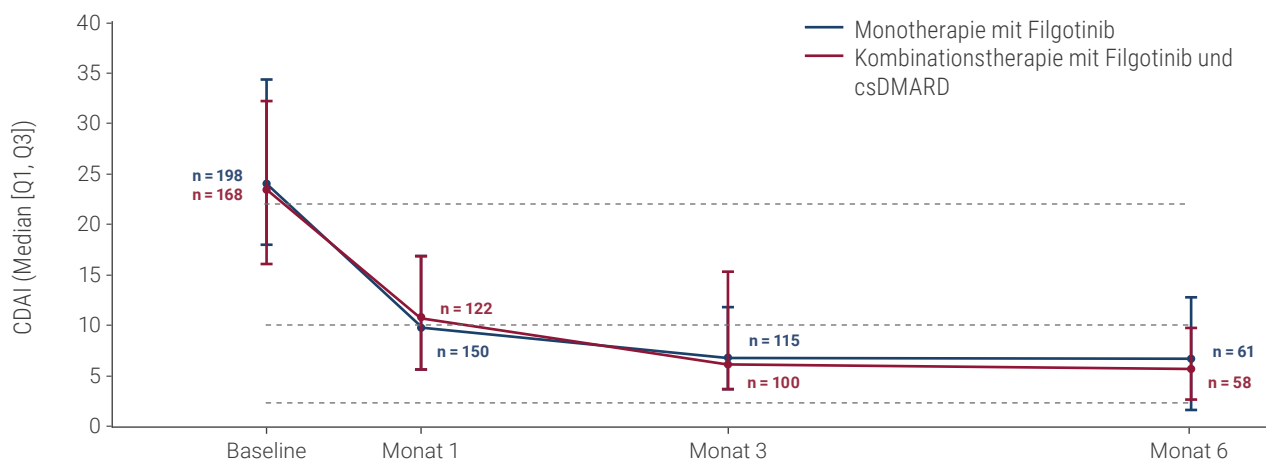


Abbildung 3: Krankheitsverlauf bei Patienten unter Filgotinib-Mono- bzw. -Kombinationstherapie mit csDMARD; modifiziert nach [Caporali et al. 2023]. Schwellenwerte des CDAL: < 2,8: Remission; 2,9 – 10: niedrige Krankheitsaktivität; 10,1 – 22: moderate Krankheitsaktivität; > 22: hohe Krankheitsaktivität. CDAL: *Clinical Disease Activity Index*; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Antirheumatika (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*); MTX: Methotrexat

Ein ähnliches Ergebnis konnte für Tofacitinib beobachtet werden. Während in den Zulassungsstudien die Kombinationstherapie im Vorteil war [Fleischmann et al. 2017a], zeigten die *Real-World*-Daten eine vergleichbare Wirksamkeit von monotherapeutischem Ansatz und MTX-Kombination [Reed et al. 2019]. Dieser Umstand beruht vermutlich darauf, dass die Patienten im klinischen Alltag im Vergleich zu den

Zulassungsstudien zumeist mit MTX vorbehandelt sind und auf die begleitende MTX-Therapie anders ansprechen. Für den JAK-Inhibitor Upadacitinib existieren derzeit keine Studien zum direkten Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten mit RA. In der Indikation Psoriasis-Arthritis war die Wirksamkeit beider Therapiemodalitäten jedoch vergleichbar [Nash et al. 2022].

Tabelle 2: Übersicht über die zugelassenen Therapieoptionen und den möglichen Einsatz als Monotherapie; modifiziert nach den entsprechenden Fachinformationen.

Klasse	Wirkstoff	Zulassungssituation (entsprechend FI)
csDMARDs	Leflunomid	Als Monotherapie zugelassen bei unzureichendem Ansprechen auf MTX
	Methotrexat	Als Monotherapie zugelassen
	Sulfasalazin	Als Monotherapie zugelassen bei unzureichendem Ansprechen auf MTX
	Hydroxychloroquin	Als Monotherapie zugelassen bei unzureichendem Ansprechen auf MTX

Klasse	Wirkstoff	Zulassungssituation (entsprechend FI)
bDMARDs	TNF-Inhibitoren	
	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • Als Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf MTX oder • bei MTX-naiven Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver RA • Bei Unverträglichkeit ggü. MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, auch Monotherapie möglich
	Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> • Als Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf MTX oder • bei MTX-naiven Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver RA • Bei Unverträglichkeit ggü. MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, auch Monotherapie möglich
	Infliximab	• Nicht für eine Monotherapie zugelassen
	Golimumab	• Nicht für eine Monotherapie zugelassen
	Certolizumab Pegol	<ul style="list-style-type: none"> • Als Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf MTX oder • bei MTX-naiven Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver RA • Bei Unverträglichkeit ggü. MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, auch Monotherapie möglich
	IL-Inhibitoren	
	Anakinra	• Nicht für eine Monotherapie zugelassen
	Sarilumab	<ul style="list-style-type: none"> • Als Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf MTX • Bei Unverträglichkeit ggü. MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, auch Monotherapie möglich
	Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Als Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf MTX oder • bei MTX-naiven Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver RA • Bei Unverträglichkeit ggü. MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, auch Monotherapie möglich
	T-Zell-Kostimulation	
	Abatacept	• Nicht für eine Monotherapie zugelassen
B-Zell-Depletion		
Rituximab	• Nicht für eine Monotherapie zugelassen	

JAK-Inhibitoren	Baricitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Als Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf oder Intoleranz ggü. MTX
	Filgotinib	<ul style="list-style-type: none"> • Als Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf oder Intoleranz ggü. MTX
	Tofacitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Als Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf oder Intoleranz ggü. MTX • Bei Unverträglichkeit ggü. MTX, oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, auch Monotherapie möglich
	Upadacitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Als Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX • bei unzureichendem Ansprechen auf oder Intoleranz ggü. MTX

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: Antirheumatika (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*); FI: Fachinformation; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MTX: Methotrexat; RA: rheumatoide Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

5 FAZIT

MTX spielt eine zentrale Rolle in der Behandlung von Patienten mit RA. So wird das csDMARD – sofern keine Kontraindikationen vorliegen – grundsätzlich als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Zudem wird die Gabe von bDMARDs und JAK-Inhibitoren, auf die bei fortschreitendem Krankheitsverlauf und bei unzureichendem Therapieansprechen gewechselt werden kann, zumindest initial als Kombinationstherapie mit MTX empfohlen. Die Empfehlungen für eine begleitende MTX-Therapie beruhen dabei auf einer Wirkverstärkung und einem reduzierten Risiko für die Entwicklung von ADA, was für bDMARDs und insbesondere für TNF-Inhibitoren in verschiedenen Studien beobachtet werden konnte. Aufgrund der erhöhten Nebenwirkungsrate, der oft verringerten Adhärenz bei Kombinationstherapien sowie der Präferenz vieler Patienten werden bDMARDs oder JAK-Inhibitoren im klinischen Alltag aktuell bei einem relevanten Anteil als Monotherapie verord-

net. Die Studienlage beim Vergleich von Mono- mit Kombinationstherapien ist häufig nicht eindeutig und unterscheidet sich zwischen kontrollierten klinischen und *Real-World*-Studien. Darüber hinaus profitieren Patienten nicht bei allen Substanzen gleichermaßen von einer Kombinationstherapie mit MTX. Während die meisten TNF-Inhibitoren aufgrund ihres immunogenen Potenzials auf die unterstützende Wirkung der begleitenden MTX-Behandlung angewiesen sind, weisen IL-6-Inhibitoren sowie JAK-Inhibitoren im Rahmen einer Monotherapie eine mit der Kombinationstherapie vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit auf. Bei der Wahl zwischen einer Kombinationstherapie mit MTX und einer Monotherapie sollte der Behandler bei diesen Substanzen deshalb besonders auf MTX-bedingte Risiken in Bezug auf Nebenwirkungen, Wechselwirkungen (im Rahmen einer Polypharmazie) und eine ggf. verminderte Adhärenz der Patienten achten.

6 LITERATUR

- 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
- Alpizar-Rodríguez D**, Pluchino N, Canny G, et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(8):1254 – 63
- Alten R**, Krüger K, Rellecke J, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient Preference Adherence* 2016;10:2217 – 28
- Asai S**, Hayashi M, Hanabayashi M, et al. Discontinuation of concomitant methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: an interventional study. *Mod Rheumatol* 2020;30(3):434 – 41
- AWMF**. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. 2018. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-004>. Abgerufen am 05.06.2024
- Bartelds GM**, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):921 – 6
- Bayat S**, Tascilar K, Bohr D, et al. Efficacy and drug persistence of baricitinib monotherapy is similar to combination therapy in patients with active RA: a prospective observational study. *RMD Open* 2022;8(2)
- Bessette L**, Florica B, Fournier P, et al. POS0288 A canadian retrospective chart review evaluating concomitant methotrexate de-escalation patterns in RA patients treated with biologic or targeted synthetic DMARDs. *Ann. Rheum.* 2022;81:388 – 9
- Bitoun S**, Hässler S, Ternant D, et al. Response to biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis and antidrug antibodies. *JAMA Netw Open* 2023;6(7):e2323098
- Breedveld FC**, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26 – 37
- Brooks PM** und Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324(24):1716 – 25
- Buch MH**, Verschuere P, Caporali R, et al. POS0658: Long-term efficacy of filgotinib monotherapy and combination therapy: interim results from a post hoc analysis of the FINCH 4 study. Posterpräsentation bei der Jahrestagung der EULAR 2024, Wien. 2024
- Burmester GR**, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1037 – 44

- Burmester GR**, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(7):1279 – 84
- Caporali R**, Avouac J und Bevers K. POS0466 Interim update on baseline characteristics and effectiveness from a prospective observational study of patients with rheumatoid arthritis treated with filgotinib (FILOSOPHY). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:491
- Choy E**, Aletaha D, Behrens F, et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(5):689 – 97
- Detert J** und Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics* 2015;9:35 – 43
- Doria A** und Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(5):862 – 71
- Dougados M**, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72(1):43 – 50
- Egeberg A**, Rosenø NAL, Aagaard D, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis – a nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum* 2022;53:151979
- EMA**. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders_en.pdf-0. Abgerufen am 06.06.2024
- Emery P**, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2272 – 83
- Emery P**, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Adv Ther* 2018;35(10):1535 – 63
- Emery P**, Sebba A und Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1897 – 904
- Emery P**, Tanaka Y, Bykerk VP, et al. Sustained remission and outcomes with abatacept plus methotrexate following stepwise dose de-escalation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2023;10(3):707 – 27
- Exposito L**, Sánchez-Piedra C, Vela-Casasempere P, et al. Real-world persistence of initial targeted therapy strategy in monotherapy versus combination therapy in patients with chronic inflammatory arthritis. *Eur J Clin Invest* 2024;54(2):e14095
- Fachinfo-Service**. metex® 2,5 mg Tabletten (Stand Oktober 2023). <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008780/metex%C2%AE%20%2C5%20mg%20Tabletten>. Abgerufen am 11.06.2024
- Filkova M**, Carvalho J, Norton S, et al. Polypharmacy and unplanned hospitalizations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2017;44(12):1786 – 93
- Fleischmann R**, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017a;390(10093):457 – 68
- Fleischmann R**, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017b;69(3):506 – 17
- Gabay C**, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381(9877):1541 – 50
- Gibofsky A**, Cannon GW, Harrison DJ, et al. Discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs and clinical outcomes in the Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention and Utilisation Study 2 (RADIUS 2). *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(3):297 – 301
- Gregersen PK**, Silver J und Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30(11):1205 – 13
- Grijalva CG**, Chung CP, Arbogast PG, et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2007;45(10 Supl 2):S66 – 76
- Hazlewood GS**, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(8):Cd010227
- Hernández-Cruz B**, Rosas J, Díaz-Torné C, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes of baricitinib in rheumatoid arthritis patients in Spain: results of a multicenter, observational study in routine clinical practice (The ORBIT-RA study). *Rheumatol Ther* 2022;9(2):589 – 608
- Hyrich KL**, Symmons DP, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):1786 – 94
- Jack JD**, McCutchan R, Maier S, et al. Polypharmacy in middle-European rheumatoid arthritis-patients: a retrospective longitudinal cohort analysis with systematic literature review. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:573542
- Jansen JP**, Buckley F, Dejonckheere F, et al. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:102
- Keystone EC**, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):789 – 96
- Kivity S**, Zafrir Y, Loebstein R, et al. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev* 2014;13(11):1109 – 13
- Klareskog L**, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675 – 81
- Krüger K**. Medikamentöse Interaktionen in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2012;71(3):209 – 15; quiz 16
- Kumar C**, Herrmann K, Aringer M, et al. Severe low-dose methotrexate toxicity in elderly patients with inflammatory rheumatic diseases *Arthritis Rheumatol* 2022;74

- Lopez-Olivo MA**, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(6):Cd000957
- Meng CF**, Rajesh DA, Jannat-Khah DP, et al. Can patients with controlled rheumatoid arthritis taper methotrexate from targeted therapy and sustain remission? A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2023;50(1):36 – 47
- Nash P**, Richette P, Gossec L, et al. Upadacitinib as monotherapy and in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(8):3257 – 68
- Reed GW**, Gerber RA, Shan Y, et al. Real-world comparative effectiveness of tofacitinib and tumor necrosis factor inhibitors as monotherapy and combination therapy for treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther* 2019;6(4):573 – 86
- Rein P** und Mueller RB. Treatment with biologicals in rheumatoid arthritis: an overview. *Rheumatol Ther* 2017;4(2):247 – 61
- Robson L** und Hayes F. AB0395 De-escalation of DMARDs in elderly patients with RA. *Ann. Rheum.* 2022;81:1326
- Romão VC**, Lima A, Bernardes M, et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res* 2014;60(2-3): 289 – 310
- Sah SK**, Subramanian R und Ramesh M. Methotrexate-induced organ toxicity in patients with rheumatoid arthritis: a review article. *Drug Invention Today* 2020;14(1)
- Sánchez-Piedra C**, Sueiro-Delgado D, García-González J, et al. Changes in the use patterns of bDMARDs in patients with rheumatic diseases over the past 13 years. *Sci Rep* 2021;11(1):15051
- Santos-Moreno P**, Martínez S, Ibatá L, et al. Certolizumab can also be effective in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis patients. *Biologics* 2021;15:433 – 40
- Schneider M**, Baseler G, Funken O, et al. Management der frühen rheumatoiden Arthritis: Interdisziplinäre Leitlinie. *Z Rheumatol* 2020;79(Suppl 1):1 – 38
- Schultz O**, Fiehn C, Kneitz C, et al. Real-world experience with filgotinib for rheumatoid arthritis in Germany: a retrospective chart review. *Z Rheumatol* 2024; 10.1007/s00393-024-01506-x
- Serhal L**, Lwin MN, Holroyd C, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102528
- Smolen JS**, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001
- 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
- Sokolove J**, Wagner CA, Lahey LJ, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(11):1969 – 77
- Steffen A**, Holstiege J, Goffrier B, et al. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland* 2017
- Sugiyama D**, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):70 – 81
- Tanaka Y**, Luo Y, O'Shea JJ, et al. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(3):133 – 45
- Thiele K**, Albrecht K, Alexander T, et al. Kerndokumentation der regionalen kooperativen Rheumazentren - Versorgungstrends 2024. 2024. https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/42257/Kerndokumentation_Versorgungstrends_2024.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Abgerufen am 06.06.2024
- Verschueren P**, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):511 – 20
- Wang W**, Zhou H und Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Med Chem* 2018;158:502 – 16
- Westhovens R**, Alten R, Dagna L, et al. POS2162: Safety and efficacy of filgotinib: an update from the DARWIN 3 phase 2 long-term extension with a maximum of 8.2 years of exposure. Posterpräsentation bei der Jahrestagung des ACR 2023, San Diego. 2023
- Westhovens R**, Rigby WFC, van der Heijde D, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80(6):727 – 38



<https://cmemedipoint.de/rheumatologie/monotherapie-bei-rheumatoider-arthritis/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

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

1. Wie hoch liegt die **geschätzte Prävalenz** der rheumatoiden Arthritis (RA) in Deutschland?

- a) 0,1 – 0,5 %
- b) 0,2 – 1,5 %
- c) 0,8 – 1,2 %
- d) 1,2 – 2,0 %
- e) 2,0 – 3,0 %

2. Was wird nicht als **Risikofaktor** für die Entstehung einer RA diskutiert?

- a) Weibliches Geschlecht
- b) Frühgeburtlichkeit
- c) Tabakkonsum
- d) Übergewicht
- e) Verstärkte Exposition gegenüber Silikaten

3. Welche Substanz ist bei der **Basistherapie** der RA Mittel der ersten Wahl?

- a) Sulfasalazin
- b) Acetylsalicylsäure (ASS)
- c) Tocilizumab
- d) Methotrexat (MTX)
- e) Azathioprin

4. Welche Aussage zu den derzeitigen Behandlungsstrategien der RA stimmt **nicht**?

- a) Das Therapieziel bei der Behandlung der RA ist eine Remission oder zumindest eine (nur) minimale Krankheitsaktivität.
- b) Die krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs [DMARD]*) wirken auf die fehlgeleitete Immunantwort ein und verringern die Entzündungsreaktion.
- c) Die Glukokortikoide sollten aufgrund der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen nur für einen begrenzten Zeitraum von maximal 6 – 12 Monaten eingesetzt werden.
- d) Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können die Symptomatik lindern (z. B. Gelenkschmerzen, Gelenksteife), haben aber keinen Einfluss auf die Krankheitsaktivität sowie -progression.
- e) Die Januskinase-(JAK-)Inhibitoren wirken auf verschiedene Rezeptor-assoziierte Januskinasen ein und zeigen eine unterschiedliche Spezifität bezüglich der gehemmten Zytokin-Signalwege.

5. Was ist **kein** Vorteil einer Monotherapie bei RA?

- a) Nutzen synergistischer Effekte
- b) Verringerung der Polypharmazie
- c) Vermeidung MTX-assoziiierter Nebenwirkungen
- d) Verbesserung der Adhärenz
- e) Vereinfachung des Therapieschemas

6. Wie hoch liegt der Anteil der Patienten unter Monotherapie in Deutschland (laut der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren)?

- a) 12 % bei den biologischen DMARD (bDMARD) und 25 % bei den JAK-Inhibitoren
- b) 33 % bei den bDMARD und 15 % bei den JAK-Inhibitoren
- c) 48 % bei den bDMARD und 68 % bei den JAK-Inhibitoren
- d) 60 % bei den bDMARD und 65 % bei den JAK-Inhibitoren
- e) 65 % bei den bDMARD und 75 % bei den JAK-Inhibitoren

7. Welche Aussage zur MTX-Deeskalation bei gutem Therapieansprechen stimmt?

- a) Eine Deeskalation des MTX kann bereits bei Patienten mit moderater Krankheitsaktivität angedacht werden.
- b) Die einzige Voraussetzung für eine MTX-Deeskalation ist eine partielle Remission ohne begleitende Glukokortikoid-Gabe über mindestens zwei Monate.
- c) Es konnte gezeigt werden, dass die MTX-Deeskalation die Fähigkeit zur Remissionserhaltung über 18 Monate um 25 % reduziert.
- d) In Studien war ein abrupter MTX-Abbruch ähnlich erfolgreich wie eine schrittweise Deeskalation.
- e) Zeigt sich während eines Deeskalationsversuchs erneut Krankheitsaktivität, muss die MTX-Therapie wieder intensiviert werden.

8. Welches Biologikum ist in Deutschland nicht zur Monotherapie bei Betroffenen mit RA nach Versagen von mindestens einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) zugelassen?

- a) Golimumab
- b) Etanercept
- c) Tocilizumab
- d) Adalimumab
- e) Certolizumab Pegol

9. Welchen vermuteten Effekt hat die begleitende MTX-Therapie bei den Biologika?

- a) Reduktion der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen
- b) Verringerung der Biologika-bedingten Immunität
- c) Verstärkung der Rezeptorbindung
- d) Verbesserung der Verstoffwechslung über Cytochrom-P450
- e) Verlängerung der Halbwertszeit der Biologika

10. Welche Aussage zum Einsatz der JAK-Inhibitoren zur Monotherapie bei RA stimmt nicht?

- a) Bei Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber MTX können JAK-Inhibitoren auch als Monotherapie eingesetzt werden.
- b) Unter JAK-Inhibition wurde keine Ausbildung von *Anti-Drug Antibodies* beobachtet.
- c) *Real-World*-Studien bestätigen insbesondere im Langzeitverlauf eine vergleichbare Wirksamkeit bei Mono- oder Kombinationstherapie mit Filgotinib.
- d) Derzeit sind fünf JAK-Inhibitoren zur Monotherapie bei RA zugelassen: Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib und Ruxolitinib.
- e) Während in den Tofacitinib-Zulassungsstudien die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen war, ist die Wirksamkeit in *Real-World*-Studien vergleichbar.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. Torsten Witte

Klinik für Rheumatologie und Immunologie;
Medizinische Hochschule Hannover

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Celltrion, Chugai, Fresenius, Galapagos/Alfasigma, GSK, Janssen, Lilly, Medac, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, UCB

AUTOR

Prof. Dr. Klaus Krüger

Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifatius;
München

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celltrion, Chugai, Fresenius, Galapagos/Alfasigma, GSK, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi, UCB, Viatris

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Kathrin Janssen & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

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

Diese Fortbildung wurde von der Alfasigma S.p.A., mit insgesamt 26.508 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.