

## Januskinase-Inhibition

# Fälle aus der Praxis bestätigen die in klinischen Studien beobachtete Wirksamkeit



© stockdevil / Fotolia

## Inhalt

- DGRh und EULAR: Baricitinib als gleichwertige Alternative zu bDMARD
- Klinische Studien: starke und schnelle Wirkung auf die Symptome der RA
- Klinikalltag: vier Fallvorstellungen unterstützen die Datenlage aus Studien

## Zum Thema

Im Jahr 2017 wurde mit dem Januskinase (JAK)-Inhibitor Baricitinib nach 18 Jahren erstmals wieder eine Therapie für die rheumatoide Arthritis (RA) zugelassen, die oral verabreicht wird. Der JAK1- und -JAK2-Inhibitor ist angezeigt für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic Drug) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Basis dafür war ein umfangreiches Studienprogramm mit Patienten in allen Therapiephasen. Im September 2018 wurden die JAK-Inhibitoren in die Therapie-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) aufgenommen. Sie folgt den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und stuft diese Substanzklasse als gleichwertige Alternative zu bDMARD (biologic DMARD) ein. Doch wie sind die Erfahrungen mit Baricitinib im rheumatologischen Alltag? Dies zeigen Experten anhand von praktischen Fallbeispielen.

Die vorgestellten Kasuistiken spiegeln die Versorgungssituation wider: Denn für viele Patienten bleibt ein Therapieerfolg mit den bisher verfügbaren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (conventional synthetic DMARD, csDMARD) oder bDMARD aus. Sie leiden trotz Therapie oftmals an Schmerzen. Eine niedrige Krankheitsaktivität oder gar Remission bleibt häufig auch nach multiplen Therapien aus. Real-World-Daten aus dem klinischen Alltag mit all seinen Herausforderungen sind eine wertvolle Ergänzung zu Daten aus Zulassungsstudien. Zusammengenommen lässt sich somit ein umfassendes Bild von der Wirkung des Medikaments ermitteln.

## Editorial

# Januskinase-Inhibitoren in der Therapie der rheumatoiden Arthritis



Dr. Florian Schuch,  
Erlangen

**Trotz vieler Fortschritte in der Diagnose und Therapie der RA ist die Krankheitsaktivität bei einem Drittel der Patienten immer noch nicht dauerhaft beherrschbar [1, 2]. Deshalb besteht weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapieoptionen.**

Mit Leflunomid wurde im Jahr 1999 für lange Zeit die letzte orale RA-Therapie eingeführt. 18 Jahre später, nämlich seit 2017, steht mit dem JAK-Inhibitor Baricitinib eine innovative, orale Therapie zur Verfügung, die mit einer hohen Qualität überzeugt. Die Zulassung von Baricitinib, das als einziger JAK-Inhibitor JAK1 und JAK2 inhibiert, und die Aufnahme der JAK-Inhibitoren in die EULAR-Leitlinien im Jahr 2016 basieren auf den überzeugenden Daten aus einem breit angelegten Studienprogramm: in verschiedenen Stadien der RA-Therapie<sup>a</sup> – von csDMARD-naïven Patienten bis hin zu Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf bDMARD zeigten (inadäquate Responder) [3–7]. Den EULAR-Empfehlungen schließt sich auch die aktuelle S2e-Leitlinie der DGRh an, die JAK-Inhibitoren als gleichwertige Alternative zu bDMARD einordnet [3, 8].

Baricitinib als zielgerichtetes tsDMARD (targeted synthetic DMARD) nutzt einen alternativen Wirkmechanismus, der sich grundlegend von dem der bDMARD unterscheidet. Baricitinib blo-

ckiert selektiv und reversibel die ATP-Bindestelle der beiden Proteine JAK1 und JAK2 und unterbindet damit die intrazelluläre Signalweiterleitung mehrerer Zytokine auf einmal [9, 10]. Als chemisch-synthetisches Arzneimittel hat Baricitinib zudem kein immunogenes Potenzial, sodass ein Wirkverlust aufgrund einer Antidrug-Antibody-Bildung nicht erfolgt [11]. Ein weiterer Vorteil, im Vergleich zu bDMARD, ist die einfache einmal tägliche orale Einnahme, die von Patienten gegenüber anderen Applikationsformen wie einer subkutanen Injektion oft favorisiert wird [12, 13]. Zudem besteht keine Notwendigkeit einer ständigen Kühlung von Baricitinib, sodass die Medikation z. B. auch auf Reisen einfach zu handhaben ist [12].

### Baricitinib: einfache Anwendung

Innerhalb der Substanzklasse der JAK-Inhibitoren bestehen Unterschiede hinsichtlich der Selektivität, Pharmakokinetik und Metabolisierung [12, 14]. JAK-Inhibitor ist also nicht gleich JAK-Inhibitor. Baricitinib kann aufgrund seiner Halbwertszeit von 12,5 Stunden einmal täglich dosiert werden und ist gleichermaßen als Monotherapie und in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen. Dabei ist die klinische Wirksamkeit vergleichbar, in Bezug auf die Hemmung der radiologischen Progression schneidet die Kombination mit MTX jedoch besser ab. Zudem wird Baricitinib zum Großteil unverändert über die Nieren ausgeschieden und zeichnet sich durch eine sehr geringe hepatische Metabolisierung aus; dadurch gibt es so gut wie keine klinisch relevanten Wechselwirkungen [12]. Neben der starken und schnell einsetzenden Wirkung, ma-

chen diese Vorteile den JAK1- und JAK2-Inhibitor zu einer wichtigen Therapieoption.

### Praxisalltag liefert Erkenntnisse

Noch nicht hinlänglich untersucht ist, wie sich die Umstellung von einem JAK-Inhibitor auf einen anderen auswirkt. Erfahrungen aus dem Praxisalltag können Fragestellungen wie diese individuell beleuchten und sind deshalb besonders wichtig. Neben der Wirksamkeit von Baricitinib, die in den Studien auch im Direktvergleich mit dem bDMARD Adalimumab demonstriert wurde (beide in Kombination mit MTX) [5], können diese Erfahrungen auch bei komplexen Fällen, wie bei vorliegenden Komorbiditäten oder nach multiplen Therapieversagen, wichtige und für den Therapiealltag entscheidende Erkenntnisse erbringen.

<sup>a</sup> DMARD-naïve Patienten sind nicht in die Zulassung eingeschlossen; die Ergebnisse der RA-BEGIN-Studie bei MTX (bzw. DMARD)-naïven Patienten unterstützen die Anwendung von Olumiant® bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf oder einer Unverträglichkeit gegen andere DMARD

## Orale Therapie der rheumatoiden Arthritis

# JAK-Inhibitor Baricitinib im klinischen Alltag

Baricitinib ist der erste Januskinase-Inhibitor, der in der EU zur Behandlung der RA als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zugelassen wurde [12]. Seine konsistente, schnelle und lang anhaltende Wirksamkeit wurde in einem umfassenden Studienprogramm in allen Phasen der medikamentösen Therapie nach DMARD konsistent nachgewiesen [4–7].

Baricitinib ist indiziert bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, wenn sie auf eine vorangegangene Therapie mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Der JAK-Inhibitor kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden [12]. Baricitinib wird als Tablette einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten und der Tageszeit eingenommen. Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 4 mg. Für Patienten ab 75 Jahren und andere in der Fachinformation spezifizierte Patientengruppen ist eine Dosis von 2 mg täglich angebracht [12].

Die Hemmung von Januskinasen ist ein vielversprechender Therapieansatz bei der Behandlung der RA [9]. Damit können die Zytokin-vermittelte Signaltransduktion und Genexpression temporär aufgehoben werden [10]. Im Unterschied zu Biologika wirken JAK-Inhibitoren intrazellulär und modulieren die Wirkung von mehreren Zytokinen gleichzeitig, ohne diese dauerhaft zu blockieren. Baricitinib hemmt selektiv und reversibel JAK1 und JAK2, geringfügig auch JAK3 und die Tyrosinkinase 2 (TYK2) [10, 12]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 12,5 Stunden ist die Substanz gut steuerbar, was dem behandelnden Arzt Sicherheit in der An-

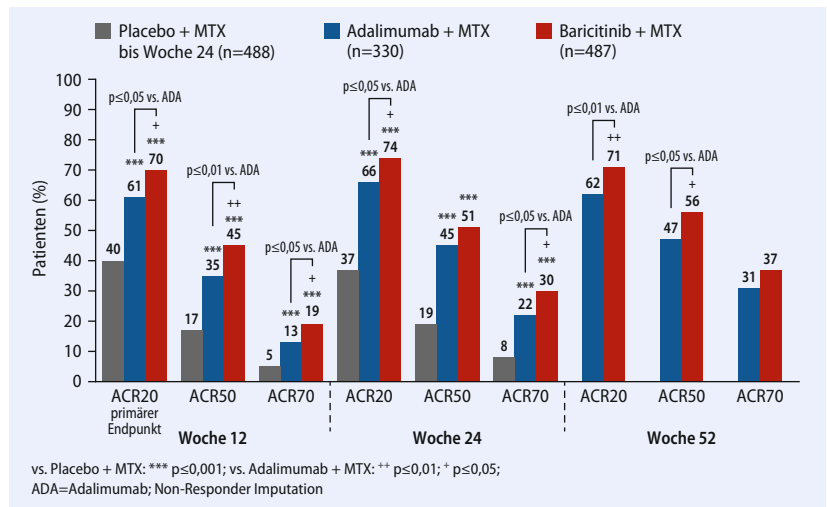


Abb. 1 ▲ RA-BEAM: Höhere ACR-Ansprechraten mit Baricitinib im Vergleich zu Adalimumab (modifiziert nach [5])

wendung geben kann, beispielsweise beim notwendigen Absetzen bei Infekten, geplanten Operationen oder bei Patientinnen mit Kinderwunsch. Die Wirkung von Baricitinib lässt sich schnell mit gutem Ansprechen der klinischen Symptome wieder etablieren [12, 15]. Der Wirkstoff wird hepatisch kaum metabolisiert (nur 10%), sodass nahezu keine klinisch relevanten Wechselwirkungen auftreten [12]. Damit ist Baricitinib einfach in der Anwendung.

### Wirksamkeitsdaten

Baricitinib wurde in einem breit angelegten Phase-III-Studienprogramm mit ca. 3.000 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA geprüft. An den Studien nahmen MTX-/csDMARD-naive<sup>a</sup> Patienten (RA-BEGIN) [4] teil sowie Patienten, die zuvor inadäquat auf MTX (RA-BEAM) [5], csDMARD einschließlich MTX (RA-BUILD) [6] oder TNF-Inhibitoren (RA-BEACON) [7] angesprochen hatten. In allen untersuchten Patientenpo-

pulationen nach DMARD erwies sich der JAK-Inhibitor als konsistent stark wirksam. Mehr als 95 % der Patienten, die eine der vier Phase-III-Studien abgeschlossen hatten, setzten die Behandlung mit Baricitinib in der Langzeitstudie RA-BEYOND fort [16].

### Im Vergleich mit Adalimumab überlegen wirksam<sup>b</sup>

Die randomisierte, dreiarmlige placebo-kontrollierte Studie RA-BEAM, bei der es sich um eine direkte Vergleichsstudie zwischen Baricitinib und dem Therapiestandard Adalimumab handelt, gilt für viele Experten als Schlüsselstudie [5]. Insgesamt 1.305 Patienten mit MTX-Versagen wurden über 52 Wochen mit Baricitinib (einmal täglich 4 mg oral), Adalimumab (alle zwei Wochen 40 mg s.c.) oder Placebo, jeweils kombiniert mit

<sup>b</sup> Statistische Signifikanz für Überlegenheit von Baricitinib + MTX gegenüber Adalimumab + MTX für die absolute Reduktion des ACR20 und mittlere Veränderung des DAS28-CRP, jeweils in Woche 12.

### Steckbrief Baricitinib

- zugelassen für die mittelschwere bis schwere, aktive RA bei Erwachsenen bei unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit einem oder mehreren DMARD oder wenn diese nicht vertragen wurden
- gleichermaßen als Monotherapie und in Kombination mit MTX zugelassen
- einfache Anwendung als Tablette, einmal tägliche Einnahme
- lang anhaltend wirksam und verträglich<sup>c</sup>
- verbessert schnell und anhaltend auch patientenrelevante Parameter
- gute Steuerbarkeit aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 12,5 Stunden
- geringe hepatische Metabolisierung, dadurch so gut wie keine klinisch relevanten Wechselwirkungen

nach [12]

MTX, behandelt [5]. In Woche 12 war Baricitinib bezüglich des Anteils der Patienten mit erreichtem ACR (American College of Rheumatology)20-Ansprechen dem TNF(Tumornekrosefaktor)- $\alpha$ -Inhibitor Adalimumab überlegen (Abb. 1) [5]. Darüber hinaus zeigte sich in Woche 12 eine Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab beim DAS (Disease Activity Score)28-CRP (C-reaktives Protein;  $-2,24$  vs.  $-1,95$ ;  $p < 0,001$ ) [5]. Ein deutlich stärkerer Wirkeintritt als in der Placebo-Gruppe wurde bereits ab Woche 1 nach Therapiebeginn mit Baricitinib beobachtet [5]. Darüber hinaus waren die Ansprechraten zu weiteren Zeitpunkten nach ACR50- und ACR70-Kriterien unter Baricitinib höher als in der Adalimumab-Gruppe [5]. Zugleich hatten sich in der Baricitinib-Gruppe auch die körperliche Funktion, die Gelenkschmerzen und die Fatigue deutlich gebessert [5, 17].

### Baricitinib: lang anhaltend wirksam

Ärzte und Patienten wünschen sich eine schnell und stark wirksame Therapie. Für

die Patienten zählt dabei vor allem, dass sich durch die Therapie ihr Alltag und ihre Lebensqualität verbessern. Für Ärzte spielen darüber hinaus klinische Parameter eine Rolle. In der RA-BEAM-Studie konnte eine rasche Wirkung erzielt werden: Bereits ab Woche 1 war bei vielen erhobenen Wirksamkeitsparametern ein relevanter Unterschied zu Placebo feststellbar [5]. Die starke Wirksamkeit hielt über den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen an – mit einem durchgehend höheren ACR-Ansprechen als unter Adalimumab [5]. Die radiologische Progression war im Baricitinib-Arm zwei Jahre lang nachweislich gehemmt [18]. Die Extensionsstudie RA-BEYOND läuft derzeit noch; sie soll im Jahr 2024 abgeschlossen werden [16]. Eine Zwischenauswertung nach 148 Wochen deutete auf eine lang anhaltende Wirkung hin und zeigte, dass aufgrund der ausbleibenden Bildung von Anti-Drug-Antibodies kein Wirkverlust eintrat [11].

### PRO: schnell und anhaltend verbessert

Von Patienten bewertete Parameter der Krankheitsaktivität (Patient-reported Outcomes, PRO) gewinnen zunehmend an Bedeutung. Sie zeigen den Nutzen einer Therapie aus dem Blickwinkel von Patienten. Auch diesbezüglich erwies sich Baricitinib in der zulassungsrelevanten RA-BEAM-Studie als vorteilhaft [5]: Die meisten PRO verbesserten sich bei der Therapie mit dem JAK-Inhibitor stärker als bei Patienten, die mit dem TNF- $\alpha$ -Inhibitor behandelt wurden:

- Schmerzen wurden schneller, nämlich bereits ab Woche 2, reduziert [5],
- die körperliche Funktion (HAQ-DI) hatte sich ab Woche 4 stärker verbessert [5],
- die Morgensteifigkeit (Tagebuch) war ab Woche 4 weniger ausgeprägt [5] und
- die in Woche 20, 28 und 52 beurteilte Fatigue (FACIT-F) war geringer [17].

Die Daten einer Post-hoc-Analyse der RA-BEAM-Studie unterstrichen die Einschätzung der Krankheitsaktivität der Patienten hinsichtlich des Faktors Schmerz: Unter Baricitinib besserte sich die Schmerzsymptomatik rascher als unter Adalimumab. Eine 50%ige Besserung wurde mit Baricitinib bereits ab Woche 4 (Adalimumab: Woche 8;  $p \leq 0,05$ ) und eine 70%ige Besserung ab Woche 12 (Adalimumab: Woche 20;  $p \leq 0,01$ ) erzielt [19]. Eine spürbare Schmerzlinderung trat bereits in Woche 1 ein und blieb in der Studie RA-BEAM bis zu 52 Wochen lang erhalten [5]. In Studien zu Baricitinib stimmt die Einschätzung der Krankheitsaktivität der Patienten mit der Beurteilung des behandelnden Arztes überein [4, 5].

### Gute Verträglichkeit

Baricitinib zeichnet sich durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus. Die häufigsten Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien waren erhöhtes LDL-Cholesterin (33,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (14,7 %) und Übelkeit (2,8 %) [12]. Die Verträglichkeit von Baricitinib wurde in einer integrierten Analyse bei insgesamt nahezu 3.500 RA-Patienten untersucht und über eine Expositionsdauer von bis zu 5,5 Jahren ohne neue Sicherheitshinweise nachgewiesen ( $\geq 6.000$  Patientenjahre) [20]. Das Risiko für schwerwiegende Infektionen war in klinischen Studien unter Baricitinib und unter Placebo vergleichbar und blieb auch langfristig stabil. Kardiovaskuläre Sicherheitssignale ergaben sich nicht [20].

<sup>c</sup> Wirksamkeit: In der Extensionsstudie RA-BEYOND über 148 Wochen gezeigt [11]. Verträglichkeit: In einer integrierten Analyse bei insgesamt nahezu 3.500 RA-Patienten über eine Expositionsdauer von bis zu 5,5 Jahren nachgewiesen [20].

## Leitlinien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis

# DGRh und EULAR empfehlen Baricitinib nach MTX-Versagen

Die neue S2e-Leitlinie der DGRh bietet eine evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Ziel ist es, eine Remission zu erreichen und zu erhalten. Hierzu verabschiedeten Experten sechs übergeordnete Prinzipien und zehn Empfehlungen und erarbeiteten einen konkreten Therapiealgorithmus. Die Leitlinie folgt dem Prinzip des Treat-to-Target (T2T) und spricht erstmalig auch dem Patienten eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung zu [8].

Die junge Substanzklasse der JAK-Inhibitoren erweitert die Therapie bei der RA und ist schon jetzt im Behandlungsalltag angekommen. Bereits 2016, noch bevor die Zulassung durch die europäischen Behörden vorlag, wurde den Januskinase-Inhibitoren in einem Update der EULAR-Empfehlungen eine wichtige Bedeutung neben den etablierten bDMARD beigemessen [3]. Aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz und des erwiesenermaßen günstigen Sicherheitsprofils über eine Expositionsdauer bei Baricitinib von bis zu 5,5 Jahren werden tsDMARD in der im August 2018 erschienenen S2e-Leitlinie der DGRh zur Therapie der RA nun gänzlich gleichwertig eingeordnet wie bDMARD [8].

Baricitinib kann entsprechend beider Leitlinien bereits nach csDMARD-Versagen und bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren kombiniert mit MTX eingesetzt werden [3, 8] (Abb. 2). Der JAK-Inhibitor ist sowohl zur Kombinationstherapie mit MTX als auch für die Monotherapie zugelassen [12]. Laut den Empfehlungen der DGRh-Leitlinie kann Baricitinib bei Kontraindikation oder bei Unverträglichkeit von MTX wegen der u. a.

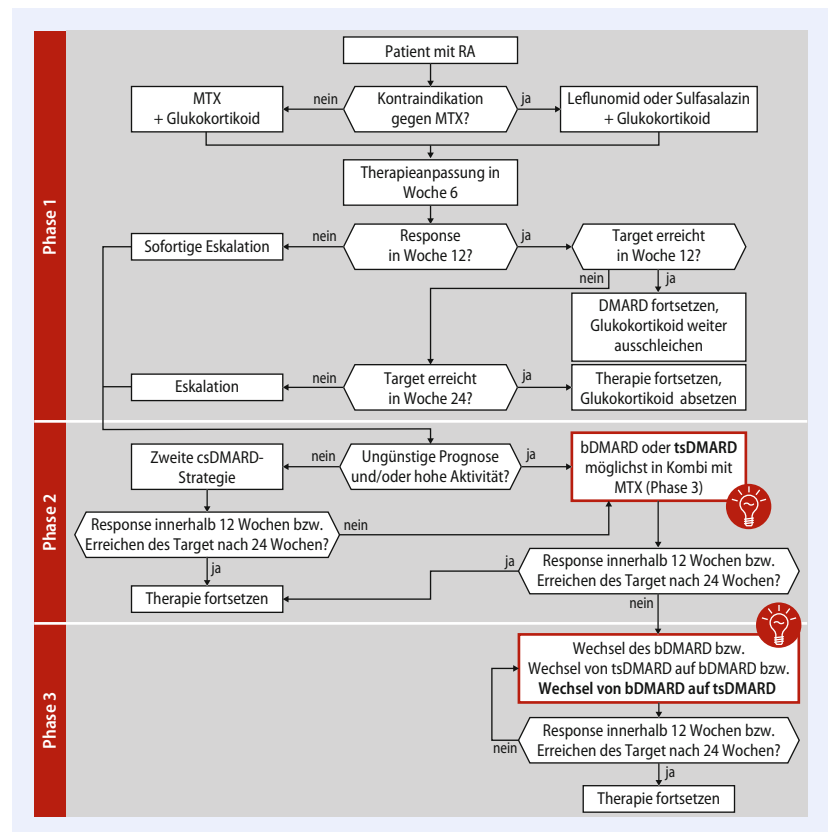
für Baricitinib vorliegenden besten Monotherapie-Ergebnisse, als Monotherapie verabreicht werden [8].

In den Leitlinien der EULAR und der DGRh wird Baricitinib jeweils empfohlen:

- für die Therapiephase 2 nach MTX-Versagen und
- bei hoher Krankheitsaktivität und/oder
- bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren.

Erstmals verankert die neue DGRh-Leitlinie Empfehlungen zur aktiven Patientenpartizipation bei der Therapieentscheidung und verweist auf die Bedeutung des Lebensstils für den Therapieerfolg. Empfohlen wird, dass Arzt und Patient gemeinsam über die Behandlung entscheiden und patientenindividuelle Kriterien berücksichtigt werden, wenn es um die Wahl des bDMARD oder tsDMARD geht [8].

tenpartizipation bei der Therapieentscheidung und verweist auf die Bedeutung des Lebensstils für den Therapieerfolg. Empfohlen wird, dass Arzt und Patient gemeinsam über die Behandlung entscheiden und patientenindividuelle Kriterien berücksichtigt werden, wenn es um die Wahl des bDMARD oder tsDMARD geht [8].



**Abb. 2** ▲ Therapiealgorithmus der neuen S2e-Leitlinie der DGRh zur Therapie der RA: Bei unzureichendem Ansprechen auf zwei csDMARD wird entsprechend dem Therapiealgorithmus eine Therapieumstellung auf tsDMARD oder bDMARD empfohlen (modifiziert nach [8])

## Fallbeispiel 1

# Umstellung auf Baricitinib ermöglicht schnelle und anhaltende Remission

Prof. Dr. Klaus Krüger, Praxiszentrum St. Bonifatius, München



Prof. Dr. Klaus Krüger,  
München

Im vorgestellten Praxisfall einer 49-jährigen Patientin mit RA und einer initial hohen Krankheitsaktivität sowie einer insgesamt ungünstigen Langzeitprognose, konnte durch die JAK-Inhibition eine schnelle und anhaltende Remission erzielt werden. Unter der Vortherapie mit MTX und Prednisolon hatte sie kein adäquates Ansprechen gezeigt. Innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn mit Baricitinib erreichte die Patientin eine Remission, die mittlerweile seit mehr als 20 Wochen anhält.

## Anamnese und klinischer Befund

Im Juni 2017 stellt sich die 49-jährige Patientin mit Gelenkschmerzen, -schwellungen und morgendlicher Steifigkeit der betroffenen Gelenke in der Praxis vor. Sie berichtete, seit drei Monaten unter den Gelenkbeschwerden und der Morgensteifigkeit in den Händen zu leiden. Bei der Anamnese ergaben sich keine Hinweise auf ernsthafte Vor- oder Begleiterkrankungen. In der körperlichen Untersuchung mit Erhebung des Gelenkstatus erwiesen sich insbesondere die proximalen Interphalangeal-, Metacarpophalangeal (MCP)- und Handgelenke als druckschmerzhaft; sie zeigten

bereits charakteristische symmetrische synovitische Schwellungen (Abb. 3). Der DAS28-Wert betrug zu diesem Zeitpunkt 6,26 und der Simplified Disease Activity Index (SDAI) lag bei 44,2. In der Labordiagnostik war das erhöhte CRP von 4,2 mg/dl auffällig. Zudem war die Patientin ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptide)-positiv. Der Befund der Ultraschalluntersuchung bestätigte den Verdacht auf eine aktive RA: Obschon die Gelenksymptomatik erst seit drei Monaten bestand, waren bereits erste strukturelle Defekte sichtbar. Anhand der Untersuchungs- und Laborbefunde konnte die definitive Diagnose einer RA mit einer bereits initial hohen Krankheitsaktivität gestellt werden.

## Krankheitsaktivität unter MTX/Prednisolon

Die Gesamtkonstellation der Befunde sprach für eine ungünstige Langzeitprognose. Somit war es notwendig, die Patientin möglichst schnell auf eine immunsuppressive Therapie einzustellen. Unmittelbar nach der Diagnose wurde eine Behandlung mit MTX begonnen. Die Therapie wurde mit 15 mg MTX

einmal pro Woche eingeleitet und auf 25 mg MTX wöchentlich gesteigert. Da unter MTX erst nach sechs bis acht Wochen mit einer vollen Wirkung zu rechnen ist, erhielt die Patientin zur Überbrückung zusätzlich Prednisolon in einer Startdosis von 30 mg/Tag. Unter diesem Therapieregime kam es jedoch lediglich zu einem leichten Rückgang der Krankheitsaktivität: Der SDAI sank von 44,2 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf einen Wert von 38,4 nach vier Monaten. Gleichzeitig nahm der DAS28 von 6,26 auf 4,91 (mittlere Krankheitsaktivität) ab. Trotz der relativ hoch dosierten DMARD-Therapie und einer begleitenden Kortikosteroidgabe war das Ansprechen nicht zufriedenstellend. Die Krankheitsaktivität war in den ersten vier Monaten nach Diagnose der RA – und damit sieben Monate nach Symptombeginn – allenfalls leicht zurückgegangen, keinesfalls jedoch in dem erwünschten Maße. Zudem war die Patientin mit der bisherigen Therapieform unzufrieden und äußerte den Wunsch nach einer oralen Medikation. Diese Patientin brauchte also eine Behandlung mit einem hoch wirksamen Medikament, wie einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor, die den Leitlinienempfehlungen entspricht [3, 8].

## Steckbrief Patient 1

- weiblich, 49 Jahre
- RA, initial hohe Krankheitsaktivität, ungünstige Langzeitprognose
- ACPA-positiv, strukturelle Defekte im Ultraschall sichtbar
- SDAI: 38,4; DAS28: 4,91; CRP: 4,2 mg/dl vor Einstellung auf Baricitinib
- bisherige Therapien: MTX 25 mg wöchentl., Prednisolon 30 mg tägl.

## Kortikoidfreie Remission unter Baricitinib

In Anbetracht der trotz immunsuppressiver Basistherapie nach wie vor bestehenden Krankheitsaktivität wurde entschieden, die medikamentöse Therapie auf eine Substanz mit einem andersartigen Wirkmechanismus umzustellen. Die

gute Datenlage zu Baricitinib und der Patientenwunsch hinsichtlich der Darreichungsform gaben letztlich den Ausschlag für die Umstellung auf den oralen JAK-Inhibitor Baricitinib.

Die 49-jährige Patientin erlebte nach dem Therapiewechsel eine schnelle Besserung ihrer Beschwerden. Schon 16 Wochen nach Beginn der Baricitinib-Therapie sank der SDAI von 38,4 auf 16,0. Insgesamt 24 Wochen später lag der SDAI bei 3,0, was einer Remission entspricht ( $\text{SDAI} \leq 3,3$ ). Der DAS28 fiel von 4,91 zum Zeitpunkt der Umstellung auf Baricitinib kontinuierlich auf 3,42 in Woche 16 und auf 2,41 in Woche 24, was die Remission bestätigte ( $\text{DAS} < 2,6$ ). Prednisolon konnte nach Umstellung auf Baricitinib ausgeschlichen werden.

## Bewertung des Falls

In dem Fall der 49-jährigen Patientin, die bereits bei Diagnosestellung der RA eine hohe Krankheitsaktivität ( $\text{DAS28}$ : 6,26;  $\text{SDAI}$ : 44,2;  $\text{CRP}$ : 4,2 mg/dl) und trotz kurzer Erkrankungsdauer schon Erosionen der Gelenke aufwies, konnten mit einer relativ hoch dosierten MTX/Prednisolon-Therapie die Krankheitsaktivität und die Gelenksbeschwerden nicht ausreichend gesenkt werden. Die Patientin profitierte eindeutig von der Umstellung auf Baricitinib. Durch den frühzeitigen Einsatz des JAK-Inhibitors konnten innerhalb kurzer Zeit gute Effekte erzielt werden. Bereits nach 24 Wochen wurde das Therapieziel der Remission erreicht, die bis heute (nach insgesamt 44 Wochen) unverändert anhält.

Die Patientin hat die Umstellung der Medikation als vorteilhaft empfunden.



**Abb. 3** ◀ Ausgangsbefund der 49-jährigen Patientin an den Händen: symmetrische synoviale Schwellungen an den proximalen Inter- und Metacarpophalangeal- sowie Handgelenken (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Klaus Krüger, München)

Schon kurz nach dem Beginn der Baricitinib-Therapie verspürte sie eine deutliche Besserung der Schmerzen. Aufgrund der rasch und anhaltend gelinderten Gelenksbeschwerden und der unkomplizierten einmal täglichen Einnahme der Tabletten war sie mit der Therapie außerordentlich zufrieden, zumal sie auch keine Verträglichkeitsprobleme hatte. Dass sie auch kein Kortikoidpräparat mehr benötigte, war für sie besonders erfreulich.

## Diskussion

Die Therapieumstellung in dem hier vorgestellten Fall ist im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Gemäß der aktualisierten Leitlinien der EULAR [3] sowie der DGRh [8] sollten Patienten mit RA, die unter einem csDMARD weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität oder ungünstige Prognosefaktoren aufweisen, eine Therapieumstellung auf ein bDMARD oder einen JAK-Inhibitor erhalten. Eine wirksame, frühzeitige und anhaltende Therapie kann die Krankheitsaktivität langfristig eindämmen. Da Biologika und JAK-Inhibitoren in ihrer Wirk-

samkeit als vergleichbar zu betrachten sind, kann der behandelnde Rheumatologe nach Versagen der csDMARD-Therapie im Sinne einer gemeinsamen Therapieentscheidung (Shared Decision Making) den Patienten die Wahl lassen, ob sie eine Behandlung mit Spritzen oder Tabletten bevorzugen. In der Praxis zeigt sich, dass viele Patienten eine orale Medikation bevorzugen und explizit nachfragen. In diesen Fällen ist die Verordnung von Baricitinib als orale, wirksame und gut verträgliche Substanz ein patientenfreundliches und leitliniengerechtes Therapieprinzip.

Der Einsatz des JAK-Inhibitors ist aber auch aus der Perspektive des behandelnden Rheumatologen vorteilhaft, da die Therapie einfach zu handhaben ist. Im Vergleich zu Biologika ist die Halbwertszeit der Substanz mit 12,5 Stunden kurz, sodass sich die Therapie gut steuern lässt. Nach spätestens zwei Tagen ist sie aus der Zirkulation entfernt. Falls der Patient das Medikament absetzen würde, käme es durch die kurze Halbwertszeit schnell zu einem Wirkverlust. Somit ist eine etwaige Non-Adhärenz für den Arzt schnell erkennbar.

## Fallbeispiel 2

# Schnell nachlassende Gelenkschmerzen nach Umstellung auf Baricitinib

Prof. Dr. Torsten Witte, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover



Prof. Dr. Torsten Witte, Hannover

Eine 45-jährige Patientin mit einer seit drei Jahren bestehenden RA und starken Gelenkschmerzen wurde auf Baricitinib umgestellt, da sie MTX nicht vertrug und Leflunomid unzureichend wirksam war. Innerhalb von zwei Tagen waren die Schmerzen deutlich gelindert. Nach zwei Wochen hatten sich auch die Gelenkschwellungen zurückgebildet.

## Anamnese und klinischer Befund

Die 45-jährige Patientin war bisher nicht ernsthaft erkrankt. Vor drei Jahren traten Schmerzen und Schwellungen an den Fingergelenken auf. Besonders am Morgen machten der Patientin steife Finger zu schaffen. Die Beschwerden wurden so stark, dass sie einen Rheumatologen konsultierte. Bei der Palpation der Finger- und mehrerer kleiner Gelenke verspürte die Patientin starken Druckschmerz und es konnten Gelenkergüsse nachgewiesen werden. Mittels weiterer Diagnostik wurde im Jahr 2015 die RA gesichert. Der Laborbefund ergab, dass die Patientin Rheumafaktor- und ACPA-positiv war. Im Röntgenbild waren bereits erste Erosionen an verschiedenen Gelenken sichtbar. Mit einem DAS28 von 4,8 handelte es sich

um eine RA mit moderater Krankheitsaktivität.

Die Patientin wurde zunächst auf eine Therapie mit 15 mg MTX/Woche p.o. eingestellt, das erhebliche Nebenwirkungen in Form von Übelkeit verursachte, die sich auch bei der Gabe niedriger Dosierungen von 10 mg und nach Umstellung auf die s.c. Applikation kaum besserten. Im November 2016 wurde die Therapie auf Leflunomid umgestellt, doch auch unter einer Dosierung von 20 mg pro Tag besserten sich die Beschwerden nicht.

## Spürbare Schmerzlinderung an Tag 2

Bei Vorstellung an der Klinik für Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Hochschule Hannover im April 2017 war die Patientin auf eine Therapie mit Prednison 10 mg täglich eingestellt – ohne begleitende Basistherapie. Bei der Therapieplanung machte die Patientin deutlich, eine orale Therapie gegenüber Injektionen zu bevorzugen. Seit dem 04. April 2017 wird die Patientin mit dem JAK-Inhibitor Baricitinib (4 mg täglich) behandelt. Sie berichtete über einen sehr schnellen Wirkeintritt. Bereits am Tag 2, also nach Einnahme der zweiten Dosis von Baricitinib, habe sie eine deutliche Schmerzlinderung in den betroffenen Gelenken bemerkt.

Nach ein bis zwei Wochen gingen auch die Gelenkschwellungen sichtbar zurück, sodass sich die Patientin bei normalen alltäglichen Aktivitäten nicht mehr durch mangelnde Beweglichkeit der Gelenke eingeschränkt fühlte. Prednison konnte abgesetzt werden. Den JAK-Inhibitor habe sie ohne relevante Nebenwirkungen gut vertragen; die Anwendung sei unkompliziert und einfach. Unter der Monotherapie mit Baricitinib in der empfohlenen Dosierung von 4 mg pro Tag ist bei der Patientin mittlerweile eine vollständige Remission der RA eingetreten.

## Bewertung des Falls

Die Rationale für die Umstellung auf Baricitinib waren neben den überzeugenden Studiendaten der neuartige Wirkmechanismus, der die Möglichkeit bietet, mehrere inflammatorische Zytokine gleichzeitig beeinflussen zu können. Patientin und Arzt sind mit dem Therapieergebnis sehr zufrieden. Eine Schmerzlinderung nach zwei Tagen ist im Bereich der Rheumatologie als sehr schnell zu bewerten. Die gelinderten Gelenkschmerzen wirkten sich auch stimmungsaufhellend aus. Zwei Tage nach Behandlungsbeginn mit Baricitinib erschien die 45-Jährige in der Sprechstunde und sagte: „Es tut nicht mehr weh.“ Das ist bemerkenswert, da zu diesem

### Steckbrief Patient 2

- weiblich, 45 Jahre
- erste Symptome vor drei Jahren, seit 2015 gesicherte Diagnose der RA
- mittelschwere Krankheitsaktivität, DAS28: 4,8 vor Einstellung auf Baricitinib
- keine Begleiterkrankungen
- bisherige Therapien: MTX, Leflunomid, Prednison 10 mg tägl.
- Patientin bevorzugt orale Therapie



Zeitpunkt die Schwellungen noch nicht zurückgegangen waren. Aus Patientensicht ist die Schmerzkomponente von großer Bedeutung für die Lebensqualität und den Funktionsstatus im Alltag. Vor allem bei schmerzgeplagten Patienten, die eine Behandlung mit MTX nicht vertragen und auf Leflunomid nicht ausreichend ansprechen, ist der Wechsel auf den JAK-Inhibitor eine rationale, evidenzbasierte Therapiestrategie. Unter der Monotherapie mit Baricitinib konnten bei guter Verträglichkeit und einfacher oraler Anwendung eine vollständige Remission erreicht und die Lebensqualität erhalten werden.

## Diskussion

Der Fall der 45-jährigen Frau macht deutlich, dass es im klinischen Alltag – trotz einer Vielzahl verschiedener Antirheumatika – immer noch viele Patienten mit RA gibt, die wegen inakzeptabler Nebenwirkungen oder inadäquaten Ansprechens auf eine stärker wirksame und besser verträgliche Therapie umgestellt werden müssen. In diesem

Zusammenhang sollten auch die individuellen Bedürfnisse der Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Nebenwirkungen von MTX oder unzureichendes Ansprechen auf Leflunomid führen häufig zum Therapiewechsel. Das vorgestellte Fallbeispiel zeigt, dass bei mittelschwerer Aktivität der RA eine Umstellung auf eine innovative Therapieoption wie Baricitinib sinnvoll sein kann – insbesondere bei Patienten mit einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik. Obschon sich die Gelenkschmerzen unter den Vorbehandlungen nicht beherrschen ließen, verringerten sich die Schmerzen bereits innerhalb der ersten beiden Tage der Baricitinib-Therapie deutlich. Eine Schmerzreduktion nach zwei Tagen ist aus ärztlicher Sicht schnell; meist ist erst nach vier bis acht Wochen damit zu rechnen.

Für RA-Patienten mit starken Gelenkschmerzen und -schwellungen ist eine rasche Schmerzlinderung wichtig. Um den Bedürfnissen der Betroffenen gerecht zu werden und die Lebensqualität zu erhöhen, sollte der behandelnde Arzt eine Therapieoption auswählen, die

möglichst schnell wirkt. Meist assoziieren Patienten eine schnelle Reduktion der Gelenksbeschwerden mit einer guten Wirkung der Therapie, was sich wiederum positiv auf die langfristige Adhärenz auswirkt. Wir haben gute Erfahrungen mit der ausgeprägten Schmerzwirkung der JAK-Inhibitoren gemacht. Das kann auch die Lebensqualität positiv beeinflussen, sodass wir bei schmerzgeplagten Patienten vorzugsweise JAK-Inhibitoren verordnen. Außerdem ziehen die meisten Patienten eine orale Therapie der Anwendung von Spritzen oder Infusionen vor.

Nach Beginn einer MTX-Therapie vergeht eine lange Zeit, bis Patienten mit einer Wirkung rechnen können. In den meisten Fällen werden die Behandlungseffekte erst nach sechs bis acht Wochen spürbar. Im klinischen Alltag wird diese Zeit mit Kortison überbrückt. Daher ist es besonders interessant, dass mit den neuen oralen Therapien oft schnell auf Kortikosteroide verzichtet werden kann. Somit können diese Substanzen – das für die Überbrückung verwendete Kortison ersetzen.

### Fallbeispiel 3

# Rückkehr in den Berufsalltag nach jahrelangen krankheitsbedingten Einschränkungen

Prim. Dr. Michael Smeikal, Privatklinik Confraternität, Wien, Österreich

© Mathias Lenz (www.lenz-dicht-fotografieren.at)



Prim. Dr. Michael Smeikal, Wien, Österreich

**Die Behandlung mit dem JAK-Inhibitor Baricitinib ermöglichte einer Patientin mittleren Alters, die bereits seit zwölf Jahren an einer schweren aktiven RA leidet und durch massive Gelenkbeschwerden und -destruktionen in ihrem Beruf als Tagesmutter erheblich eingeschränkt war, die Wiederaufnahme privater und beruflicher Aktivitäten. Fünf Monate nach Therapiebeginn war keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar; der Patientin geht es seit vielen Jahren erstmals wieder gut.**

## Anamnese und klinischer Befund

Die 42-jährige als Tagesmutter tätige Patientin stellte sich im Februar 2017 erstmals vor. Sie hatte 12 druckschmerzhafte Gelenke (beide Ellbogen, Schultern sowie beidseitig die Finger II bis IV) und sechs geschwollene Gelenke (beide Ellbogen, MCP II und III beidseitig). Ihre massiven Beschwerden schränkten sie im privaten, vor allem aber auch in ihrem beruflichen Alltag stark ein. Aufgrund der ausgeprägten Morgensteifigkeit hatte die Tagesmutter Probleme, länger auf dem Boden zu sitzen oder die Kinder hochzuheben und zu tragen. Sie konnte den Anforderun-

gen ihres Berufs somit kaum noch gerecht werden, hatte starke Schmerzen und fühlte sich müde und abgeschlagen. Seit der Erstdiagnose im Jahr 2006 waren die Beschwerden wechselnd in unterschiedlicher Intensität aufgetreten; nun hielten sie jedoch bereits seit drei bis vier Monaten kontinuierlich an.

Die aktuellen Befunde bestätigten die hohe Krankheitsaktivität: Im Labor zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter mit einer BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) von 34 mm, einem CRP-Wert von 1,45 mg/dl und erhöhten Leberwerten. Auch der Rheumafaktor (450 IU/ml) und die ACPA (57 IU/ml) waren erhöht. Während die Hände der Patientin radiologisch noch relativ unauffällig waren, wiesen die Ellbogen bereits eine starke Destruktion auf. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurde die junge Frau mit MTX 20 mg in Kombination mit Chloroquinphosphat 250 mg/Tag behandelt. Zusätzlich erhielt sie phasenweise Kortikosteroide.

## Steckbrief Patient 3

- weiblich, 42 Jahre, Tagesmutter
- schwere RA seit 2006, beruflich eingeschränkt
- negative Familienanamnese
- Größe: 1,74 m; Gewicht: 95 kg, BMI: 31 kg/m<sup>2</sup>
- keine Begleiterkrankungen
- Krankheitsaktivität vor Einstellung auf Baricitinib: Visual Analog Scale (VAS): 8, DAS28: 6,33, Clinical Disease Activity Index (CDAI): 36
- bisherige Therapien: Ibuprofen, Chloroquinphosphat, MTX, Prednisolon

## Schmerzen und Schwellung bei erster Kontrolle bereits deutlich reduziert

Der bereits seit drei bis vier Monaten anhaltende akute Schub wies auf ein mangelndes Therapieansprechen hin. Darüber hinaus traten bei der Patientin als Nebenwirkungen der bisherigen Behandlung mit MTX und Chloroquinphosphat Übelkeit, dünner werdende Haare sowie erhöhte Leberwerte auf. Ein Therapiewechsel war folglich dringend angezeigt. Daher wurde die Patientin im März 2017 auf den JAK-Inhibitor Baricitinib umgestellt. Einer der Gründe, weshalb die Wahl auf den JAK-Inhibitor fiel, war die ausgeprägte Spritzenangst der Patientin. Deshalb kam für sie nur eine orale Therapie in Frage. Bereits vier Wochen vor der Therapieumstellung wurde MTX abgesetzt, gleichzeitig wurde die Prednisolon-Dosis für den Übergang auf 25 mg erhöht. Eine Woche nach der Umstellung wurde die Prednisolon-Dosis sukzessive wieder reduziert. Während die Patientin das Prednisolon bis Mitte April 2017 weiter ausschleichen ließ, startete sie im März mit 4 mg Baricitinib in der Monotherapie.

Die Patientin erhoffte sich von der neuen Therapie vor allem, keine Schmerzen mehr zu haben und wieder beweglicher zu sein. Sie liebte ihren Beruf und wünschte sich nichts mehr, als endlich wieder mit Spaß und Freude voll einsatzfähig zu sein. Bereits beim ersten Kontrolltermin im Mai 2017 zeigte sich eine deutliche Besserung der RA-Symptome, die sich auch im Allgemeinbefinden niederschlug. Die Patientin wies nur noch vier schmerzhafte und vier geschwolle-

ne Gelenke auf – vor allem an Ellbogen und Schultern. Nach weiteren vier Wochen hatte sie keine geschwollenen Gelenke mehr. Der Therapieerfolg mit dem JAK-Inhibitor zeigte sich in einem VAS-Wert von 4, einer BSG von 23 mm und einem DAS28 von 3,87.

### **Nach fünf Monaten keine Krankheitsaktivität nachweisbar**

Beim nächsten Kontrolltermin im August 2017 zeigte sich weiterhin eine sehr gute Wirksamkeit von Baricitinib bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Klinisch war bei der Patientin keine aktive RA mehr nachweisbar. Die Laborwerte bestätigten dies: BSG 10 mm und CRP 0,19 mg/dl. Auch die unter der vorangegangenen Therapie erhöhten Leberwerte hatten sich seit der Therapieumstellung normalisiert. Aufgrund der fortgeschrittenen Ellbogendestruktion waren noch zwei Gelenke druckschmerzhaft, aber nicht mehr geschwollen. Ohne Einbeziehung dieser beiden Gelenke läge der VAS-Wert bei 1, inklusive der Ellbogengelenke lag dieser Wert bei 4 und der DAS28 hatte sich auf 2,54 weiter verbessert.

Unterstützend erhielt die Patientin eine physikalische Therapie mit Fan-

gopackungen und Stromtherapie beim Physiotherapeuten. Da damit keine weitere Verbesserung an den beiden massiv zerstörten Ellbogengelenken erzielt werden konnte, wurde sie an einen Orthopäden überwiesen. Die Patientin erhielt im März 2018 linksseitig eine Ellbogen-Prothese. Die Baricitinib-Monotherapie wurde vier Tage vor dem chirurgischen Eingriff unterbrochen und zwei Wochen danach wieder fortgesetzt. Als sich die Patientin erstmalig nach der Operation wieder bei uns vorstellte, ging es ihr laut eigener Aussage „endlich wieder richtig gut“. Sie strahlte spürbar mehr Lebensfreude aus und wirkte wieder glücklich.

### **Bewertung des Falls**

Nach der Umstellung auf den JAK-Inhibitor haben sich nicht nur die Gelenkbeschwerden der 42-jährigen Patientin deutlich gebessert, sondern auch ihre Lebensqualität ist gestiegen. Sie ist ihren beruflichen Anforderungen wieder gewachsen. In ihrem Beruf als Tagemutter kann sie mühelos bei allen Spielen mitmachen, begegnet den Kindern kniend oder auf dem Boden sitzend problemlos auf Augenhöhe und kann sie ohne Schmerzen hochheben.

Für die Patientin sind das Dinge von unschätzbarem Wert, durch die auch ihr Selbstwertgefühl gestiegen ist. Aufgrund ihrer Spritzenangst ist es wichtig, dass dieses Therapieergebnis mit einer oralen Medikation erzielt werden konnte.

### **Diskussion**

Seit der Umstellung auf Baricitinib geht es der Patientin erstmals seit vielen Jahren wieder richtig gut. Sie ist glücklich, ihren Beruf endlich wieder ohne größere Einschränkungen ausüben zu können und blüht darin regelrecht auf. Problematisch bleibt das durch die Erkrankung schon sehr weit zerstörte rechte Ellbogengelenk, das unter Umständen ebenfalls noch operiert werden muss. Die Behandlung mit dem JAK-Inhibitor hat schnell Ergebnisse gezeigt und wird gut vertragen. Zudem ist die orale Therapie einfach zu handhaben – ein Punkt, der besonders bei Patienten mit Spritzenangst ins Gewicht fällt. JAK-Inhibitoren wie Baricitinib sind eine wertvolle Option bei der Behandlung der RA. Aufgrund ihrer positiven Eigenschaften wird ihr Stellenwert in der modernen Behandlung der RA in den kommenden Jahren weiter zunehmen.

## Fallbeispiel 4

# 70-jährige multimorbide Patientin: nach Zulassung durch Baricitinib-Therapie beschwerdefrei

Dr. Liesbeth Hofstätter, Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck, Vöcklabruck, Österreich



Dr. Liesbeth Hofstätter, Vöcklabruck, Österreich

Eine 70-jährige Patientin mit RA und mehreren Begleiterkrankungen, die bereits einen mehrfachen Arzt- und Medikamentenwechsel hinter sich hatte, erhielt nach zahlreichen vergeblichen Therapieversuchen mit Baricitinib erstmals eine effektive Behandlung. Die Patientin wurde vollständig beschwerdefrei und verträgt den JAK-Inhibitor gut.

### Anamnese und klinischer Befund

Die 70-jährige Patientin stellte sich im September 2014 erstmals in der Rheumaambulanz vor. Sie hatte mehrere geschwollene und schmerzhafte Gelenke, darunter sowohl große als auch kleine, inklusive Anzeichen einer Synovitis. Betroffen waren die Schultern, die Knie- und Hand- sowie die Fingergelenke. Die Patientin gab an, die Beschwerden bereits seit einem Jahr zu haben. Ihre starken Schmerzen schränkten die Patientin bei ganz alltäglichen Aktivitäten – beispielsweise beim Anziehen, Kochen oder Einkaufen – massiv ein. Außerdem fühlte sie sich müde und abgeschlagen. Die Untersuchungen ergaben eine hohe Krankheitsaktivität: Im Labor zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter mit einer BSG

von 41 mm und einem CRP-Wert von 9,3 mg/dl. Die Patientin hatte eine seronegative RA, weder Rheumafaktor noch ACPA waren nachweisbar. In der Bildgebung zeigten sich neben leichten Schwellungen und einer altersbedingten Arthrose zwei Erosionen in den PIP-Gelenken III und IV der rechten Hand. Die Rentnerin erhielt die Diagnose RA und wurde im September 2014 zunächst auf MTX eingestellt.

### Häufige Therapieumstellungen in der Vorgeschichte

Da MTX nur unzureichend wirkte, erhielt die Patientin von Juni bis Oktober 2015 Golimumab. Aufgrund ihrer bestehenden Retinopathia centralis serosa (RCS), bei der Glukokortikoide möglichst vermieden werden sollten, waren Biologika die Therapie der Wahl. Jedoch wirkte auch der TNF- $\alpha$ -Blocker unzurei-

chend, sodass als nächstes Abatacept verordnet wurde. Hierunter zeigte sich etwa ein Jahr lang ein gutes Therapieansprechen, bis es im Oktober 2016 zu einem sekundären Wirkverlust kam, sodass eine erneute Therapieumstellung notwendig wurde.

Die Wahl fiel auf den TNF- $\alpha$ -Blocker Adalimumab; bereits nach den ersten beiden Injektionen kam es jedoch zu einem allergischen Exanthem (November 2016). Daraufhin wurde die Therapie sofort abgebrochen und die Patientin auf Etanercept eingestellt. Allerdings blieb auch hierunter der Erfolg zunächst aus, weshalb die Therapie mit MTX kombiniert wurde. Im März 2017 wurden Etanercept und MTX abgesetzt, um einen Therapieversuch mit Leflunomid zu starten. Jedoch entwickelte die Patientin hierunter eine Pankreatitis, die eine erneute Therapieumstellung im April 2017 erforderlich machte – diesmal auf Sulfasalazin. Unter dem Immunsuppressivum erhöhten sich die Leberwerte der Patientin, es kam zu einer sogenannten „Drug-induced Liver Injury“ (DILI).

Damit erst einmal alle vorangegangenen Nebenwirkungen vollständig abklingen konnten, erhielt die Patientin ab April 2017 trotz ihrer RCS Prednisolon in einer niedrigen Dosis von 5 mg täglich. Die RA war zu massiv, als dass man sie hätte unbehandelt lassen können. Nachdem sie sich dann von den vielen Therapieumstellungen erholt hatte, wurde die Patientin im November 2017 auf Baricitinib eingestellt. Die Prednisolon-Therapie wurde für die ersten beiden Wochen noch beibehalten und dann abgesetzt. Um aufgrund ihrer Vorgeschichte erst einmal auszutesten,

### Steckbrief Patient 4

- weiblich, 70 Jahre, Rentnerin
- seronegative RA
- negative Familienanamnese
- Größe: 1,64 m; Gewicht: 80 kg, BMI: 30 kg/m<sup>2</sup>
- Begleiterkrankungen: Typ-2-Diabetes, Lebersteatose, medikamenteninduzierte Pankreatitis, Retinopathia centralis serosa (RCS), Drug-induced Liver Injury (DILI), arterielle Hypertonie, Depression, Vitamin-D<sub>3</sub>-Mangel
- bisherige Therapien: MTX, Golimumab, Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Leflunomid, Sulfasalazin, Kortison
- DAS28: 5,38 vor Einstellung auf Baricitinib

wie Leber und Pankreas auf den JAK-Inhibitor reagieren, wurde die Therapie zunächst mit einer niedrigen Dosis von 2 mg Baricitinib begonnen. Da diese gut vertragen wurde, erhöhten wir dann ab Januar 2018 auf die Standarddosis von 4 mg Baricitinib.

### **Baricitinib: rasches Ansprechen, gute Verträglichkeit**

Unter der niedrigeren Dosierung von 2 mg Baricitinib einmal täglich zeigten sich bereits erste Besserungen der Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken, wenn auch noch keine völlige Beschwerdefreiheit. Wichtig für die behandelnden Ärzte – und ganz besonders auch für die angeschlagene Psyche der Patientin – war jedoch die Tatsache, dass sie erstmals auf eine Therapie ansprach und diese auch gut zu vertragen schien. Die spürbaren Verbesserungen spiegelten sich auch in den Laborwerten wider: So war der CRP-Wert von ursprünglich 5,7 mg/dl unter Prednisolon innerhalb von vier Wochen Baricitinib-Therapie auf 3,7 mg/dl gesunken und lag nach acht Wochen bei 2,9 mg/dl. Der BSG-Wert hatte sich von 28 mm auf 24 mm verbessert.

Die Dosis wurde im Januar 2018 auf 4 mg Baricitinib erhöht. Im Februar 2018

stellte sich die Patientin erneut vor. Der CRP-Wert lag jetzt bei 2,2 mg/dl. Im April 2018 war sie schließlich völlig beschwerdefrei und hatte weder Druckschmerzen noch sonstige Schmerzen oder Schwellungen (BSG: 9 mm; CRP: 2,0 mg/dl). Die Patientin hatte nur drei Tage zuvor eine Wirbelkörperfraktur durch einen Sturz mit dem Rad erlitten, was den CRP-Wert wahrscheinlich beeinflusste. Der DAS28 lag bei 2,27 verglichen mit einem Wert von 5,38 im November 2017 vor Einstellung auf Baricitinib. Auch bis Juli 2018 blieben die gute Krankheitskontrolle und die gute Verträglichkeit erhalten.

### **Bewertung des Falls**

Mit Baricitinib hat die 70-jährige Patientin erstmals eine Therapie erhalten, auf die ihre RA sehr gut anspricht, unter der sie keine relevanten Nebenwirkungen hat und die einfach anzuwenden ist. Obschon die Patientin an einer Depression leidet und grundsätzlich eher introvertiert ist, war ihr deutlich anzumerken, dass es ihr in Bezug auf die RA endlich besser geht. Nach vielen gescheiterten Therapieversuchen ist sie zufrieden und glücklich darüber, nun endlich eine wirksame Therapie gefunden zu haben, die sie verträgt. Darüber hinaus ist für

die 70-Jährige die Therapie mit der einmal täglich oral einzunehmenden Tablette einfach umzusetzen.

### **Diskussion**

Der vorliegende Fall zeigt, dass auch ältere, komorbide Patienten mit umfangreichen Vorbehandlungen von dem positiven Nutzen-Risiko-Profil von Baricitinib profitieren können. Nach einem komplexen Krankheitsverlauf und Nicht-Ansprechen auf zahlreiche etablierte DMARD einschließlich TNF- $\alpha$ -Inhibitoren haben sich ihre Symptome nach Beginn der Baricitinib-Therapie rasch und anhaltend bis zur völligen Beschwerdefreiheit gebessert. Aufgrund der bestehenden Augenerkrankung bestand das Ziel bei dieser Patientin darin, ohne Glukokortikoide auszukommen, was durch den Einsatz von Baricitinib gelungen ist. Dass sie die Therapie mit dem JAK-Inhibitor ohne Auswirkungen auf Leber und Pankreas so gut verträgt, ist aus ärztlicher Sicht als großer Erfolg zu werten. JAK-Inhibitoren wie Baricitinib bieten aufgrund ihrer zahlreichen positiven Eigenschaften ein großes Potenzial für die Behandlung der RA – auch bei komplexen Fällen mit Vor- und Begleiterkrankungen.

## Januskinase-Inhibitor Baricitinib

# Studiendaten und praktische Fallbeispiele: Fazit für die Praxis

Dr. Florian Schuch, Erlangen

Die Remission ist das oberste Ziel, das bei der Behandlung der RA angestrebt wird. Doch Untersuchungen zeigen, dass etwa ein Drittel der Patienten trotz einer medikamentösen Therapie weiterhin an einer mäßigen bis hohen Krankheitsaktivität leidet [1, 2]. Umso wichtiger ist es, dass innovative und wirksame Ansätze, die sich in Studien bewährt haben, den Weg in die Praxis finden. Die positive Resonanz unserer Patienten und das gute klinische Ansprechen im Praxisalltag zeigen, dass sich die guten Studiendaten des JAK1- und JAK2-Inhibitors sehr gut im praktischen Einsatz bestätigen.

Klinische Studien eignen sich, um die Wirksamkeit eines Arzneimittels unter definierten Bedingungen auf den Prüfstand zu stellen. Ein wesentlicher Teil dieser Rahmenbedingungen ist die Vorselektion der Patienten, die dazu führt, dass

nur 21–33 % der Patienten aus dem klinischen Alltag für die Teilnahme an einer Studie ausgewählt werden [21]. Deshalb sind für Ärzte Erfahrungen aus dem klinischen Alltag bei unselektierten Patienten von großer Bedeutung. Die hier vorgestellten vier Kasuistiken aus dem rheumatologischen Praxisalltag demonstrieren den Therapieerfolg von Baricitinib bei herausfordernden Fällen, wie bei multimorbiden Patienten, Patienten mit hohem Kortikoidbedarf oder Patienten mit ausgeprägten Schmerzen oder einer besonders raschen Progredienz.

### Stark, anhaltend wirksam und gut verträglich

Die mit Baricitinib erzielten Therapiere-sultate spiegeln die Ergebnisse aus dem Phase-III-Studienprogramm wider, in dem die Wirksamkeit und Verträglichkeit des JAK-Inhibitors nachgewiesen wur-

den [4–7]. Die Patienten profitierten von einer starken Besserung ihrer RA-Symptome:

- Gelenkschwellungen und Schmerzen (Abb. 4),
- Morgensteifigkeit und
- auch die körperlichen Funktionseinschränkungen wurden reduziert (Abb. 5) [5].

Mit Baricitinib kann somit bei vielen Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität bzw. Remission erreicht werden [5]. Auch wird die anhand von Studiendaten demonstrierte Überlegenheit gegenüber Adalimumab<sup>b</sup> durch Erfahrungen mit Baricitinib bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf vorherige Biologika-Therapien oder bei Sekundärversagern gestützt. Neben der starken Wirksamkeit spricht für Baricitinib auch das aus Studien bekannte gute Sicherheitsprofil (Tabelle 1) [12]. Unterstützt werden diese Daten auch durch den klinischen Alltag, in dem sich Baricitinib bisher als gut verträglich erwiesen hat. Weitere Langzeitdaten aus Registern, z. B. RABBIT, werden aber sicher benötigt werden.

### Schneller Wirkeintritt

Bei einer Erkrankung wie der RA, die den Alltag der Patienten bestimmt und die Lebensqualität massiv beeinträchtigt, sind schnelle Therapieerfolge für Arzt und Patient besonders wichtig. Der schnelle Wirkeintritt von Baricitinib äußert sich in Studien durch ein rasches ACR50-Ansprechen sowie eine deutliche Schmerzreduktion ab Woche 1 (Abb. 4) [5]. Diese rasche Wirkung, die nicht nur die Studiendaten zeigen, sondern die wir auch bei unseren Patienten

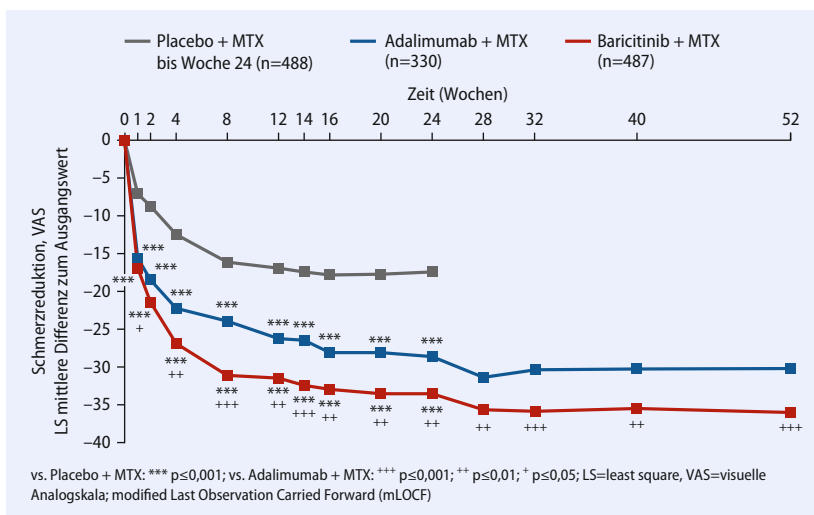


Abb. 4 ▲ Schmerzreduktion (beurteilt anhand einer visuellen Analogskala) bei RA-Patienten unter einer Therapie mit Baricitinib 4 mg oder Adalimumab im direkten Vergleich (modifiziert nach [5])

**Tabelle 1** Verträglichkeitsprofil von Baricitinib, erhoben in sechs placebokontrollierten Studien (modifiziert nach [12])

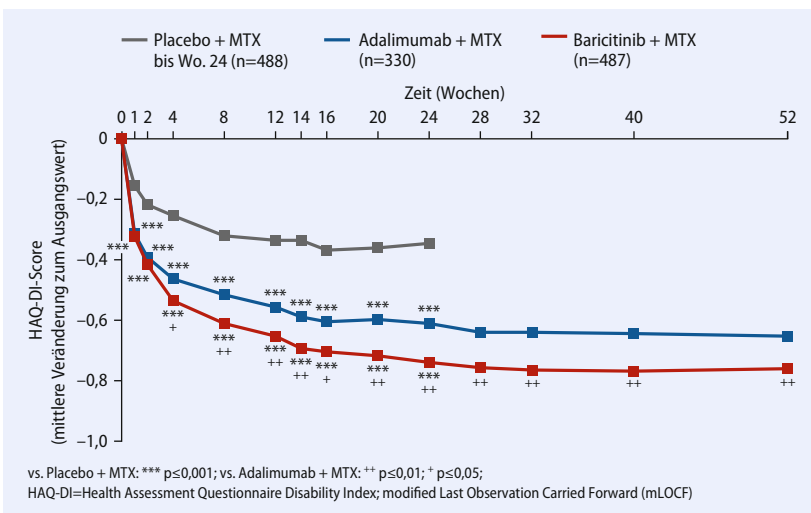
Ereignisse	Anteil d. Pat. unter Placebo + csDMARD (n=1.070) [%]	Anteil d. Pat. unter Baricitinib + csDMARD (n=997) [%]
Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin $\geq 3,36$ mmol/l bzw. 130 mg/dl)	10,3	33,6
Infektionen obere Atemwege	11,7	14,7
Übelkeit	1,6	2,8
Thrombozytose $>600 \times 10^9$ Zellen/l	1,1	2,0
Herpes simplex	0,7	1,8
Herpes zoster	0,4	1,4
erhöhte Alanin-Aminotransferase ( $\geq 3 \times$ oberer Normwert)	1,0	1,4
erhöhte Aspartat-Aminotransferase ( $\geq 3 \times$ oberer Normwert)	0,8	0,8
erhöhte Kreatininphosphokinase ( $>5 \times$ oberer Normwert)	0,3	0,8
Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride $\geq 5,65$ mmol/l bzw. 495 mg/dl)	0,5	0,4
Neutropenie ( $<1 \times 10^9$ Zellen/l)	0,0	0,3

aufgeführt sind die häufigsten Nebenwirkungen versus Placebo, 16-Wochen-Daten

jedoch nicht zu vernachlässigen. Daher empfiehlt die DGRh-Leitlinie eine möglichst rasche Reduktion der Kortison-Dosis bis hin zum kompletten Absetzen [8]. Baricitinib bietet mit seiner schnell einsetzenden Wirkung dafür sehr gute Voraussetzungen.

### Einfache Therapie: eine Tablette, einmal täglich

Patienten schätzen eine Therapie, die sich einfach in den Alltag integrieren lässt und unterwegs nicht gekühlt werden muss. Mit der oralen Therapieoption Baricitinib steht uns eine überzeugende Alternative zur Verfügung, die für den Therapiealltag somit wertvolle Vorteile bietet. Dies kann auch bei der Betreuung und Medikamentierung älterer Patienten, z. B. im Altenheim, eine Vereinfachung für Pflegekräfte sein. Die Applikationsform als Tablette ist unkompliziert und aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 12,5 Stunden lässt sich die Therapie z. B. bei einem Schwangerschaftswunsch, bei auftretenden Infektionen und beim perioperativen Management gut steuern. Eine weitere Stell-schraube ist die Dosierung: Baricitinib ist in den Dosierungen von 4 mg und 2 mg zugelassen, sodass z. B. bei älteren Patienten über 75 eine Anpassung möglich ist. Ein weiterer Vorteil für den Patienten ist die einfachere Handhabung bei der Einnahme der Tablette, da ihre Form speziell für RA-Patienten entwickelt wurde. Zudem ist Baricitinib auch als Monotherapie zugelassen und zeigt dabei vergleichbar gute klinische Ergebnisse wie in der Kombination mit MTX [12].



**Abb. 5 ▲** Die körperliche Funktion von Patienten mit RA (beurteilt mittels HAQ-DI) verbessert sich unter Baricitinib 4 mg stärker als unter Adalimumab; das bessere Ansprechen bleibt ab der Woche 4 bis zur Woche 52 erhalten (modifiziert nach [5])

in der Praxis sehen, ist im Kontext der neuen DGRh-Leitlinie sehr relevant. Um Langzeitschäden durch ein Fortschreiten der radiologischen Progression zu verhindern, ist eine stark wirksame Therapie, die frühzeitig eingesetzt wird, die

beste Möglichkeit. Viele Therapien brauchen jedoch eine gewisse Zeit, bis eine Wirkung messbar ist, sodass oftmals Kortison zur Überbrückung verwendet wird. Das Risiko einer Kortison-Therapie, selbst in einer niedrigen Dosierung, ist

### Praxisrelevanz

Baricitinib überzeugt durch die orale und einmal tägliche Dosierung mit einer bequemen Anwendung. Zudem zeigen sowohl Studiendaten als auch die bisherigen Erfahrungen mit Baricitinib aus dem klinischen Alltag, dass der JAK1- und-JAK2-Inhibitor eine starke, schnelle und anhaltende Wirkung mit einer guten Verträglichkeit verbindet.

## Literatur

1. Albrecht K et al., Z Rheumatol 2016, 75:90–96
2. Albrecht K et al., Z Rheumatol 2017, 76:50–57
3. Smolen JS et al., Ann Rheum Dis 2017, 76:960–977
4. Fleischmann R et al., Arthritis Rheumatol 2017, 69:506–517
5. Taylor PC et al., N Engl J Med 2017, 376:652–662
6. Dougados M et al., Ann Rheum Dis 2017, 76:88–95
7. Genovese MC et al., N Engl J Med 2016, 374:1243–1252
8. Fiehn C et al., Z Rheumatol 2018, 77 (Suppl 2):35
9. O'Shea JJ et al., Annu Rev Med 2015, 66:311–328
10. Fridman JS et al., J Immunol 2010, 184:5298–5307
11. Smolen JS et al., Ann Rheum Dis 2017, 76 (Suppl 2):515–516
12. Fachinformation Olumiant®, Stand: September 2018
13. Alten R et al., Patient Prefer Adherence 2016, 10:2217–2228
14. Fachinformation Xeljanz®, Stand Juli 2018
15. Emery P et al., Ann Rheum Dis 2017; 76 (Suppl 2):527–528 (FRI0124)
16. ClinicalTrials.gov. Identifier NCT01885078
17. Keystone EC et al., Ann Rheum Dis 2017, 76: 1853–1861
18. Van der Heijde D et al., Ann Rheum Dis 2017, 76 (Suppl 2):510–511 (FRI0087)
19. Taylor PC et al., ACR, San Diego, USA, 3.–11. Nov. 2017, Oral Presentation #855
20. Smolen JS et al., J Rheumatol 2018; doi:10.3899/jrheum.171361 [Epub ahead of print]
21. Zink A et al., Arthritis Rheum 2006, 54:3399–3407

## Pflichttext Olumiant®

**Zulassungsinhaber:** Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande; Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, D-61352 Bad Homburg  
**Bezeichnung der Arzneimittel:** Olumiant® 2 mg bzw. 4mg Filmtabletten **Zusammensetzung:** *arzneilich wirksamer Bestandteil:* Jede Tablette enthält 2 bzw. 4 mg Baricitinib. *Hilfsstoffe:* mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Eisen(III)-oxid (E172), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum und Titandioxid (E171) **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, wenn bisherige Behandlung nicht ausreichend gewirkt hat oder nicht vertragen wurde. Wird allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, wie etwa Methotrexat, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; (vermutete) Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektionen von Hals und Nase; hohe Blutfettwerte (Cholesterin), nachgewiesen durch Bluttest. *Häufig:* Infektionen wie Gürtelrose (Herpes Zoster), so ist unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschenbildung und Fieber auftritt; Fieberbläschen (Herpes simplex); Infektionen, die eine Magenverstimmung oder Durchfall verursachen (Gastroenteritis); Harnwegsinfektion; Lungenentzündung; erhöhte Zahl von Blutplättchen (Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) nachgewiesen durch Bluttest; Übelkeit; hohe Leberwerte nachgewiesen durch Bluttest. *Gelegentlich:* geringe Zahl von weißen Blutzellen (Neutrophile), nachgewiesen durch Bluttest; Anstieg eines Enzyms mit der Bezeichnung Kreatinkinase, nachgewiesen durch Bluttest; hohe Blutfettwerte (Triglyzeride), nachgewiesen durch Bluttest; Akne; Gewichtszunahme. Für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Stand: September 2018

## Kurzfachinformation Olumiant®

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. 1. **Bezeichnung des Arzneimittels:** Olumiant 4 (2) mg Filmtabletten 2. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 4 (2) mg Baricitinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation. 4.1 Anwendungsgebiete Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. 4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile Tablettenkern Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) Filmüberzug Eisen(III)-oxid (E172), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171) 7. INHABER DER ZULASSUNG Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande NR, Apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Februar 2017

In Österreich ist Baricitinib seit dem 1. August 2018 in der dunkelgelben Box (RE1) des Erstattungskodex (EKO) enthalten und damit unter Beachtung des geltenden Regeltextes erstattungsfähig bei Versagen von mindestens einem bDMARD.

## Impressum

### Literaturarbeit und Fallvorstellungen

**Bericht:** Abdol A. Ameri, Weidenstetten

**Redaktion:** Sabine Jost

### Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Beilage in „Zeitschrift für Rheumatologie“

Band 77, Heft 9, November 2018

Mit freundlicher Unterstützung der  
Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg,  
und der Eli Lilly Ges. m. b. H., Wien, Österreich

Springer Medizin Verlag GmbH  
Heidelberger Platz 3  
14197 Berlin

Geschäftsführer:

Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil  
der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

**Titelbild:** © stockdevil / Fotolia

**Druck:** Druckpress GmbH, Leimen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.