

und waren in randomisierten Studien effektiv. Über die jüngeren zielgerichteten DMARD (tsDMARD) sind die Informationen noch spärlicher. Bei der ähnlichen Wirksamkeit der zahlreichen Medikamente kommt dem Sicherheitsprofil bei der Therapieauswahl eine besondere Rolle zu. Der Literaturüberblick liefert der EULAR-Gruppe Informationen über die aktuelle Evidenzlage.

Für das Postmarketing-Monitoring standen insgesamt 42 Beobachtungsstudien mit  $\geq 30$  erwachsenen Patienten zur Verfügung, die an einer rheumatoiden Arthritis (RA) erkrankt waren. Zusätzlich flossen Daten aus 60 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein. Die Sicherheitsprofile von csDMARD, bDMARD (Originalbiologika und Biosimilars), tsDMARD und von den Substanzen innerhalb der Gruppen wurden verglichen.

16 Beobachtungsstudien adressierten das Infektionsrisiko. Davon ergaben 9 kein gesteigertes Infektionsrisiko innerhalb der Gruppe der bDMARD. In 1 Studie mit dem Vergleich Tofacitinib/TNF-Inhibitor bestand keine höhere Wahrscheinlichkeit für Infektionen bei Einnahme des Januskinaseinhibitors (JAKi). 2 Untersuchungen mit einem hohen Verzerrungsrisiko wiesen vermehrte Infektionen bei bDMARD im Vergleich zu csDMARD nach (Inzidenzratenverhältnis 3,1–3,9). TNF-Inhibitoren waren mit häufigeren Tuberkulosen assoziiert, aber auch in Studien mit anderen bDMARD/tsDMARD kamen Tuberkulosen vor. Das Risiko für Infektionen mit dem Herpes-zoster-Virus war für bDMARD nicht erhöht, aber in 9 RC-Plazebostudien bei einer JAKi-Therapie numerisch gesteigert. In 1 Studie (Vergleich Baricitinib/Methotrexat) bestand die erhöhte Wahrscheinlichkeit besonders für japanische Patienten.

Im Vergleich zu Gesunden hatten Patienten mit bDMARD kein gesteigertes Malignomrisiko (Nicht-Melanom-Hautkarzinome waren ausgeschlossen). Die Inzidenzraten von Neoplasien unterschieden sich bei csDMARD und bDMARD nicht wesentlich (5 Studien). Das Review bestätigte die gesteigerte Häufigkeit von unteren gastrointestinalen Perforationen bei einer Behandlung mit IL6-Inhibitoren (Vergleich Tocilizumab/csDMARD und Tocilizumab/TNF-Inhibitor). Schwere kardiovaskuläre Ereignisse kamen

bei csDMARD und bDMARD in vergleichbarer Häufigkeit vor.

3 plazebokontrollierte und 2 Head-to-Head-Studien mit einem geringen Verzerrungsrisiko ergaben eine Risikosteigerung für thromboembolische Ereignisse (VTE) bei JAKi-Therapie. Die Gesamtzahl der Fälle war gering (6 Ereignisse, 5 Lungenarterienembolien, 1 Tod), aber in 3 Studien kamen VTE nur in der JAKi-Gruppe vor. Dies sei ein berechtigter Grund zur Sorge und erfordere weitere Studien, so die Autoren.

#### FAZIT

Das Update rechtfertigt laut den Autoren keine Änderung der Bewertung aus 2016, dass bDMARD bei der rheumatoiden Arthritis sicher angewendet werden können. Dies gelte bei begrenzter Datenlage auch für tsDMARD. Die Arbeitsgruppe diskutiert eine Herpes-zoster-Impfung bei JAKi und verweist auf die Warnung der Europäischen Arzneimittel-Agentur. Diese empfehle besondere Vorsicht bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und gleichzeitig gesteigertem VTE-Risiko, die einen JAKi bekommen sollen.

Dr. med. Susanne Krome, Melle

## Sicherheit von synthetischen, biologischen und zielgerichteten DMARD

Sepriano A et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 760–770. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216653

**Neben den konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD) haben sich biologische DMARD (bDMARD) etabliert**