

Rheumatologie und Hepatologie interdisziplinär

Rheumatology and Hepatology – An Interdisciplinary Approach

Autoren

Jan Kunkel, Eckart Schott

Institut

Klinik für Innere Medizin II, HELIOS Klinikum Emil von Behring Berlin-Zehlendorf, Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

Hämochromatose, Systemische Sklerose, Hepatotoxizität, Zirrhose, Primär Biliäre Cholangitis

Key words

haemochromatosis, systemic sclerosis, primary biliary cholangitis, cirrhosis, drug-induced liver injury

Bibliografie

Akt Rheumatol 2021; 46: 552–560

DOI 10.1055/a-1626-8710

ISSN 0341-051X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Jan Kunkel

Klinik für Innere Medizin II

HELIOS Klinikum Emil von Behring Berlin-Zehlendorf

Walterhöferstraße 11

14165 Berlin

Deutschland

Tel.: +49/308/10262 573

jan.kunkel@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Rheumatologische und hepatologische Erkrankungen haben einige Überschneidungen, die für Behandler aus beiden Disziplinen relevant sind. In dieser Übersicht wird ein Schlaglicht auf 2 Erkrankungen geworfen, die sich an der Schnittstelle befinden: Arthropathie bei Hämochromatose und Systemische Sklerose bei Primär Biliärer Cholangitis. Daneben werden hepatologische Fragestellungen bei rheumatologischer Therapie beleuchtet.

ABSTRACT

Rheumatology and hepatology overlap in a number of conditions that are relevant for physicians in both fields. This review highlights 2 disorders at the interface: arthropathy in haemochromatosis and systemic sclerosis in primary biliary cholangitis. Furthermore, hepatological effects of rheumatological therapies are illuminated.

Einleitung

Rheumatologische Erkrankungen betreffen oft zusätzliche Organe bzw. Organsysteme. So sind z. B. Manifestationen an Herz (Myokarditis), Lunge (Fibrose) und Nieren (Glomerulonephritis) bekannt. Auch die Hepatologie bietet vielfache Überschneidungen mit rheumatologischen Erkrankungen. Diese Übersicht soll einige von ihnen beleuchten, ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit zu haben. Dabei werden zunächst exemplarisch 2 Krankheitsbilder an der Schnittstelle von Hepatologie und Rheumatologie besprochen: Arthropathie bei Hämochromatose und Systemische Sklerose bei Primär Biliärer Cholangitis. Im Anschluss wird auf häufige hepato-

logische Fragestellungen bei der Therapie rheumatologischer Erkrankungen eingegangen.

Krankheitsbilder an der Schnittstelle

Arthropathie bei hereditärer Hämochromatose

Die hereditäre Hämochromatose (HH) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Eisenstoffwechsels und weltweit eine der häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen, die besonderes in Nord-europa verbreitet ist. Die geschätzte Prävalenz der häufigsten zu-

grundlegenden genetischen Veränderung liegt bei 0,4% [1]. Sie führt zu einer gesteigerten intestinalen Eisenresorption und konsekutiv zu einer vermehrten Ablagerung in Organen wie Leber, Pankreas, Herz und Hypophyse mit den Komplikationen Zirrhose, Leberzellkarzinom, Diabetes mellitus, Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz und sekundäre Hypothyreose/sekundärer Hypogonadismus. Daneben kommt es bei ca. 50% der Hämochromatose-Patienten auch zu einer Arthropathie, die schon 1964 beschrieben wurde [2, 3]. Diese Arthropathie geht in einem Teil der Fälle anderen Manifestationen zum Teil um Jahre voraus, womit ihr eine Indikatorfunktion zukommt.

Pathophysiologie der Arthropathie

Während es naheliegend wäre, die Arthropathie durch Eiseneinlagerung in Synovialis und Knorpel zu erklären, ist der genaue Mechanismus der Arthropathie nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise, dass unterschiedliche Genotypen der Erkrankung unterschiedlich häufig zu einer Gelenkbeteiligung führen, und dass hieran neben der Eisenablagerung auch andere Faktoren beteiligt sind [4].

Klinik

Das häufigste Symptom sind Schmerzen beim Beugen der Fingergelenke, besonders der Metocarpophalangealgelenke (MCP) am Strahl 2 und 3, aber auch andere Gelenke können betroffen sein (► **Abb. 1**). Die Gelenkentzündung ist typischerweise nur gering ausgeprägt [2, 5], wobei auch akute Schübe vorkommen können [6].

Diagnostik

Der entscheidende diagnostische Schritt ist, bei der Abklärung von Gelenkbeschwerden frühzeitig an eine HH zu denken. Gegebenenfalls sollte die HH in differenzialdiagnostische Abklärungsschemata aufgenommen werden. Während es konkrete und validierte Kriterien für die radiologische Diagnostik von Hämochromatose-Arthropathie gibt [7], sollten bei klinischem Verdacht zunächst Ferritin und Transferrinsättigung als Screeningparameter bestimmt werden. Bei der HH sind beide deutlich erhöht. Sind beide Werte normal oder vermindert, schließt dies eine unbehandelte HH als Ursache der Gelenkbeschwerden aus. Da sowohl Ferritin als auch Transferrinsättigung im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion passager erhöht sein können, empfiehlt sich die mehrfache Bestimmung.

Oft lässt sich ein erhöhtes Ferritin bei normaler oder gering bis mäßig erhöhter Transferrinsättigung nachweisen. Diese Konstellation kommt im Rahmen eines metabolischen Syndroms heute relativ häufig vor und wird dann als metabolische Hyperferritinämie oder – im Falle einer Eisenüberladung – als dysmetabolische Eisenüberladung bezeichnet. Es konnte gezeigt werden, dass bei Fettlebererkrankung ein erhöhtes Ferritin mit der Entwicklung von Entzündung und Fibrose assoziiert ist und eine negative prognostische Bedeutung hat [8].

Erst der zweite Schritt ist die genetische Testung. Typischerweise werden 2 Mutationen im HFE-Gen untersucht, C282Y und H63D. Die meisten Patienten mit HH sind homozygot für die C282Y-Mutation [1]. Auch eine Compound-Heterozygotie (simultane Heterozygotie für C282Y- und H63D-Mutation) in Kombination mit erhöhtem Ferritin + Transferrinsättigung wird von manchen Autoren als ausreichend für die Diagnose einer HH angesehen. Andere genetische Kon-

stellationen sind weniger wahrscheinlich mit einer HH assoziiert und bedürfen vor Diagnosestellung einer genauen Überprüfung [9].

Genotyp ist nicht gleich Phänotyp, und auch C282Y-homozygote Patienten entwickeln relativ selten eine klinisch manifeste Hämochromatose. Dies ist wichtig, weil die genetische HFE-Untersuchung heute niederschwellig verfügbar ist, und sich entsprechend auch asymptomatische Patienten mit Nachweis von HFE-Mutationen vorstellen, z. B. wenn sie im Rahmen eines Familienscreenings untersucht wurden. In Fällen, in denen eine Organbeteiligung nicht gesichert ist, empfiehlt sich der Nachweis einer Eisenüberladung der Leber. Während hierfür früher eine Leberbiopsie erforderlich war, ist heute im Allgemeinen die nichtinvasive Bestimmung des Eisengehalts mittels MRT in einer eisengewichteten Sequenz (ideal: T2*) vorzuziehen (► **Abb. 2 zeigt beispielhaft ein CT-Bild**). Der Nachweis einer Eisenüberladung in Gelenken mittels MRT ist auch möglich, aber aktuell besonderen Situationen vorbehalten [10, 11].

Ein Screening von erstgradigen Verwandten mit Ferritin/Transferrinsättigung und ggf. auch HFE-Genetik wird empfohlen [1, 9].

Komplikationen

Es ist eine – möglichst wiederholte – Überprüfung des Fibrosestatus der Leber erforderlich, um eine Zirrhose frühzeitig zu detektieren. Dies sollte heute primär nichtinvasiv mittels Scores wie dem FIB-4 oder einer Elastografie erfolgen, für die es neben einem zunehmend verbreiteten Einsatz bei unterschiedlichen Lebererkrankungen inzwischen auch Untersuchungen bei Hämochromatose gibt [12, 13]. Alkohol kann wesentlich zum Fortschreiten der Leberfibrose bei HH beitragen und sollte vermieden werden. Auch in präzirrhotischen Stadien kann es zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) kommen, weshalb ein HCC-Screening auch schon im Fibrosestadium F3 erwogen werden kann.

Die Eisenüberladung des Herzens ist eine weitere typische Organmanifestation und kann sich klinisch z. B. als dilatative Kardiomyopathie oder als Rhythmusstörung manifestieren.

Die durch Stimulation der Melanozyten und die Eisenüberladung selbst entstehende Hyperpigmentierung der Haut wird zusammen mit Leberzirrhose und Diabetes mellitus („Bronzediabetes“) als klassische Trias betrachtet, tritt aber erst spät im Krankheitsverlauf auf.

Hiervon zu unterscheiden ist eine Porphyria cutanea tarda, die bei HH gehäuft auftritt. Eine unbehandelte Hämochromatose begünstigt zudem Infektionen mit dem Bakterium *Yersinia enterocolitica*, das auf Eisenionen angewiesen ist und diese über sogenannte Siderophoren ins Zellinnere aufnimmt [14].

Hämochromatosepatienten sind einem erhöhten Osteoporoserisiko ausgesetzt, wozu ein Hypogonadismus im Rahmen der Hypophysenveränderungen beitragen kann. Deswegen sollte eine Osteodensitometrie erfolgen [15].

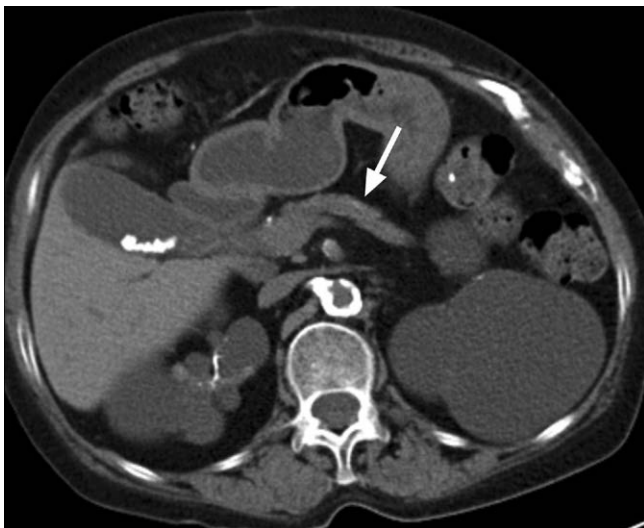
Therapie

Für die symptomatische Therapie der HH-Arthropathie können Analgetika/Antiphlogistika wie Paracetamol und NSAR eingesetzt werden, wobei das ungünstige Nebenwirkungsprofil von NSAR bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen berücksichtigt werden muss. Intraartikuläre, oder bei Nichtansprechen auch systemische Glukokortikoide sind weitere Optionen.

Die Therapie der Systemerkrankung HH besteht aus Aderlässen, die zunächst hochfrequent (z. B. einmal wöchentlich 500 ml) zur



► **Abb. 1** Röntgenaufnahme (AP) der Hände eines Patienten mit HH und fortgeschrittener Hämochromatose-Arthropathie. Zur Darstellung kommen ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerungen an den MCP-Gelenken (betont 2–4 rechts) mit ebenfalls typischen radialeitigen hakenförmigen Osteophyten (betont MCP 3 und 4 rechts sowie MCP 4 links). Aus: Rühl M. Die hereditäre Hämochromatose: Eine interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Herausforderung. Aktuelle Rheumatologie 2017; 42: 529–537.



► **Abb. 2** Primäre Hämochromatose. Natives CT. Das atrophe Pankreas (Pfeil) und die Leber sind in der Dichte erhöht. Quelle: Grenacher L, Fritz F Primäre Hämochromatose. In: Krombach G, Mahnken A, Hrsg. Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.

Entfernung der Eisenüberschüsse durchgeführt werden. Die Steuerung erfolgt wiederum durch Bestimmung von Ferritin- und Transferrinsättigung, im Verlauf kann die Erhaltungstherapie meist auf

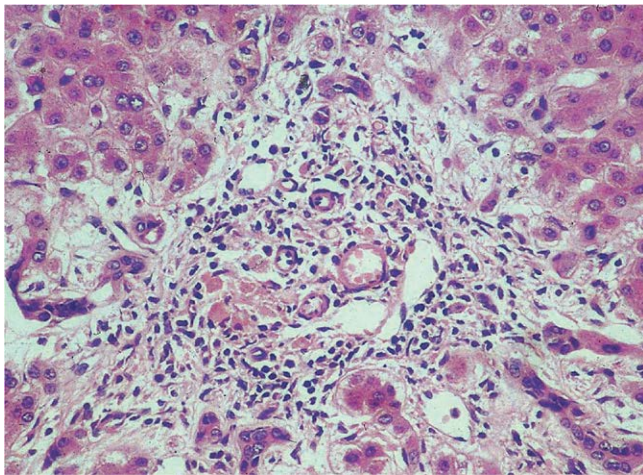
niederfrequente Aderlässe reduziert werden. Während es sinnvoll ist, übermäßige Zufuhr von Eisen z. B. in Vitaminpräparaten zu vermeiden, können aus Mangel an kontrollierten Studien keine generellen diätetischen Verhaltenshinweise gegeben werden. Die bereits manifeste HH-Arthropathie wird in der Regel durch die Aderlasstherapie nur wenig beeinflusst.

Prognose

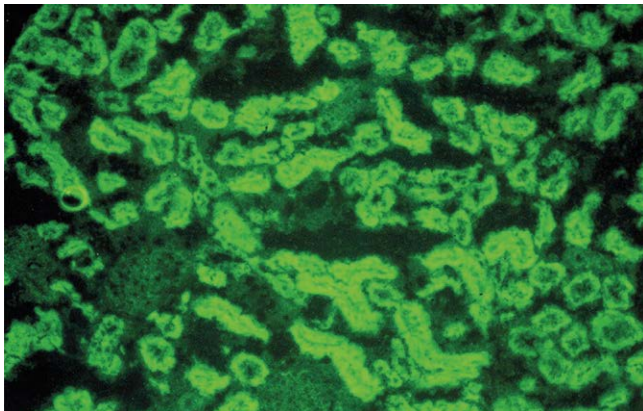
Bei rechtzeitiger Diagnose und unter adäquater Therapie hat die HH eine vergleichsweise gute Gesamtprognose. Allerdings lässt sich die Arthropathie anscheinend weniger gut beeinflussen, was die These von einem zweiten pathogenetischen Faktor außer der Eiseneinlagerung im Gelenk unterstützt.

Primär Biliäre Cholangitis (PBC) und Systemische Sklerose (SSc)

Die PBC, auch als nichteitrig destruirende Cholangitis bezeichnet, ist eine chronische granulomatöse Entzündung der kleinen Gallenwege (► **Abb. 3**). Sie kann mit rheumatologischen bzw. immunologisch vermittelten Erkrankungen assoziiert sein, am häufigsten mit einem Sjögren-Syndrom (SS) oder einer Hashimoto-Thyreoiditis. Aber auch SSc und Rheumatoide Arthritis (RA) kommen in signifikanter Häufigkeit vor. Die Prävalenz der SSc in PBC-Patienten wird auf ca. 8 bzw. 1,4 bis 12,3% geschätzt, wie u. a. in 2 großen PBC-Kohorten gezeigt werden konnte [16–18], wobei in kleineren Serien höhere Streubreiten (3–50%) berichtet werden [19].



► **Abb. 3** Leberhistologie bei PBC: Portalfeld entzündlich infiltriert mit zerstörtem Gallengang und marginaler Duktulusproliferation. Quelle: Riede UN, Werner M, Schäfer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme; 2004.



► **Abb. 4** Mikroskopische Ansicht der typischen Immunfluoreszenz von AMA. In: Messmann H, Hrsg. Klinische Gastroenterologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021.

Umgekehrt kommt eine PBC auch in 2–18 % der SSc-Fälle vor [20], wobei neuere Arbeiten eher von etwas höheren Zahlen ausgehen, weil bis zu 25 % der SSc-Patienten die für die PBC typischen antimitochondrialen Antikörper (AMA) aufweisen [19]. Der Nachweis von Antizentromer B Autoantikörpern (CENP-B) bei SSc-Erkrankten ist mit der Entwicklung einer PBC assoziiert.

Eine weitere mögliche Komplikation der PBC ist die Entwicklung einer Osteoporose, insbesondere bei Vitamin D Mangel. Regelmäßige Kontrollen z. B. des 25-OH-Vitamin D₃-Spiegels sind deshalb erforderlich, eine niedrigschwellige Substitution grundsätzlich sinnvoll.

Die SSc ist eine seltene Kollagenose, die sich typischerweise an der Haut, aber auch an unterschiedlichen inneren Organen (Herz, Lunge, Ösophagus, Niere) manifestiert. Sie wird je nach Hautbeteiligung (begrenzt vs. diffus vs. ohne Hautbeteiligung) und nach Überschneidung mit anderen Autoimmunerkrankungen eingeteilt.

Eine gastrointestinale Beteiligung ist sehr häufig, wobei ein breites Spektrum von Symptomen und Schweregraden vorkommt. Am

Häufigsten ist der Ösophagus betroffen, aber grundsätzlich kann jeder Abschnitt des Gastrointestinaltrakts beteiligt sein. Die limitierte Form der SSc, früher als CREST-Syndrom bezeichnet (calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia), und das GAVE-Syndrom (gastric antral vascular ectasia) seien als Beispiele genannt.

Diagnose

Für die Diagnosestellung der PBC benötigt man 2 der 3 folgenden Kriterien:

1. chronisch erhöhte Cholestaseparameter (AP, gGT) über mehr als 6 Monate
2. antimitochondriale Antikörper (AMA) ► **Abb. 4** bzw. PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (Antikörper gegen sp100, gp210, seltener Antikörper gegen Zentromere)
3. typische Histologie [21]

PBC-spezifische AMA werden aus historischen Gründen als Anti-M2 bezeichnet. Sie kommen bei >90 % der Patienten mit PBC vor. IgM-Erhöhung und Hypercholesterinämie sind bei vielen Patienten begleitend vorhanden. Während ein Schilddrüsen-Screening durch TSH-Bestimmung (und TPO-Bestimmung bei Auffälligkeit) in der PBC-Leitlinie der DGVS empfohlen wird, wird ein Screening auf Rheumatoide Arthritis mit Bestimmung von Rheumafaktor und Anti-CCP vom Vorliegen von entzündlichen Gelenksbeschwerden abhängig gemacht. Für SS und SSc wären Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Antikörper (SS) und Anti-Zentromeren-Antikörper (SSc) probate Screening-Untersuchungen [21].

Klinik

Die Ausprägung der PBC kann von asymptomatischen Verläufen bis hin zum Vollbild einer dekompensierten Zirrhose reichen, wobei die Symptome Juckreiz und Fatigue als typisch für die PBC angesehen werden.

Therapie

Die Therapie der PBC besteht in erster Linie aus Ursodesoxycholsäure (UDC) in einer Dosierung von 13–15 mg pro kg Körpergewicht. Hierunter lässt sich in den meisten Fällen ein Ansprechen erreichen. Bei Nichtansprechen stehen seit einiger Zeit Obeticholsäure als zugelassene Zweitlinientherapie und Fibrate als Off-Label-Therapie zur Verfügung, wobei insbesondere für Bezafibrat inzwischen eine sehr gute Evidenz besteht. Beide Wirkstoffe werden zusätzlich zu UDC verabreicht [22–24].

Die Therapie der SSc ist bei einer PBC-Komorbidität herausfordernder, z. B. weil die Hepatotoxizität von Medikamenten in die Therapieplanung einbezogen werden muss [19].

Prognose

Die Prognose der PBC ist bei rechtzeitiger Diagnose und Ansprechen auf UDC-Therapie sehr gut und kann eine normale Lebenserwartung bedeuten. Die Frage, ob ein Overlap von PBC und SSc eine prognostische Relevanz hat, wurde in einer großen Kohorte von PBC-Patienten untersucht [17]. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem Overlap eher eine langsamere Progression der Lebererkrankung hatten, und seltener eine Lebertransplantation erforderlich wurde als bei PBC-Patienten ohne SSc. Allerdings muss ein-

schränkend zu dieser Untersuchung bemerkt werden, dass sie Patienten bis 1980 zurückverfolgt hat und nur ca. die Hälfte der PBC-Patienten beider Gruppen (mit/ohne SSC) eine UDC-Therapie erhielten. Ob umgekehrt eine SSC mit PBC anders verläuft als eine SSC ohne PBC, scheint nicht bekannt zu sein.

Hepatologische Fragestellungen bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen

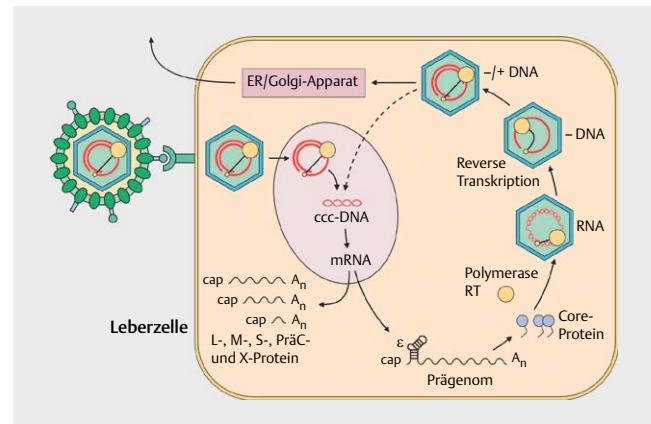
Reaktivierung einer Hepatitis B oder anderen chronischen Infektionserkrankung

Die Testung von Patienten auf chronische Infektionserkrankungen vor einer Immunsuppression ist ein Standard, der allerdings immer wieder in Erinnerung gerufen werden muss. Häufig wird auf Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV), Humanes Immundefizienzvirus (HIV) und Tuberkulose (TBC) getestet, und gelegentlich werden bisher unbekannte Infektionen entdeckt. Bisher unbekannte Tuberkulose- oder HIV-Infektion sind selten und ziehen weitere Abklärungen nach sich. Erwähnt sei an dieser Stelle ein Problem, dass sich stellt, wenn zur Prophylaxe einer TBC-Reaktivierung z. B. unter TNF α -Inhibitoren Isoniazid (INH) appliziert wird, das eine eigene hepatotoxische Wirkung entfalten kann [25].

Ebenfalls sehr selten sind Reaktivierungen der Herpesviren Zytomegalievirus (CMV) und Herpes simplex Virus (HSV-1 und HSV-2), die neben der Leber auch den Gastrointestinaltrakt befallen können [26, 27].

Von Reaktivierungen abzugrenzen ist die Begünstigung eines chronischen Verlaufs einer Virushepatitis, wie sie beim Hepatitis E Virus (HEV) in Zusammenhang mit Immunsuppression auftreten kann [28, 29]. Eine HCV-Infektion stellt stets eine Therapieindikation mit dem Ziel der Eradikation des Virus dar, das Risiko einer klinisch relevanten Reaktivierung wird aber im Vergleich zur HBV-Infektion als sehr gering angesehen [30].

Gefährlich ist in diesem Zusammenhang jede bisher stattgehabte HBV-Infektion: Es verbleiben auch nach einer vermeintlich „ausgeheilten“ Infektion kleine Mengen von HBV-DNA in den Leberzellen, in Form von sogenannter cccDNA (covalently closed circular DNA) (► **Abb. 5**) oder nach Integration in das Wirtsgenom. Unter Immunsuppression kann es zu einer Reaktivierung kommen, die bis zum fulminanten Leberversagen führen kann. Deshalb muss eine stattgehabte oder chronische HBV-Infektion zwingend vor Immunsuppression ausgeschlossen werden. Das erfolgt zunächst durch Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc, bei Positivität für eines von beiden sollte die HBV-DNA bestimmt werden. Ein positives HBsAg zeigt eine aktive Infektion an und sollte vor/während Immunsuppression immer eine antivirale Therapie nach sich ziehen. Bei Nachweis von Anti-HBc ohne HBsAg, einer manchmal als „durchgemachte Infektion“ bezeichneten Konstellation, besteht ein geringeres Risiko für eine Reaktivierung, und nur im Fall von besonders ausgeprägter Immunsuppression sollte obligatorisch prophylaktisch antiviral behandelt zu werden, z. B. bei Gabe von Rituximab. In Fällen von milderer Immunsuppression kann ein Monitoring der HBV-Infektion durchgeführt werden, bei dem in regelmäßigen Abständen HBV-Parameter wie Viruslast und HBsAg bestimmt werden, und nur bei beginnender Reaktivierung „präemptiv“ antiviral therapiert wird.



► **Abb. 5** Zukünftige Ansatzpunkte einer direkten antiviralen HBV-Therapie. Die Virusvermehrung des Hepatitis B Virus erfolgt im Hepatozyten unter Ausbildung der sogenannten kovalent geschlossenen zirkulären DNA (cccDNA) im Kern, die ein wichtiges Reservoir des Virus darstellt. In: Messmann H, Hrsg. Klinische Gastroenterologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021.

Manche Patienten und Behandler finden regelmäßige Kontrollen allerdings aufwändiger als eine nebenwirkungsarme antivirale Therapie und entscheiden sich auch in HBsAg-negativen Situationen direkt für eine prophylaktische Therapie.

Die beiden modernen Virostatika, die primär zur Therapie in Frage kommen, sind Entecavir (ETV) und Tenofovir (TDF). Beide haben eine exzellente Wirksamkeit und sind inzwischen als Generika verfügbar, sodass es für den Einsatz älterer Substanzen wie Lamivudin, Adefovir oder Telbivudin keinen Grund mehr gibt. Eine mit Lamivudin vorbehandelte HBV-Infektion bietet das Risiko einer Resistenz gegen ETV, weshalb in diesem Fall TDF der Vorzug gegeben werden sollte. TDF wiederum bietet mit der Schädigung der Nierenfunktion und der Verminderung von Knochensubstanz 2 potentielle Nebenwirkungen, die bei rheumatologischen Erkrankungen besonders gravierend sein können. In diesen Fällen kann entweder ETV verwendet werden oder auf das seit einiger Zeit verfügbare Tenofovir-Alafenamid (TAF) ausgewichen werden, das bei vergleichbar guter Wirksamkeit wie TDF weniger Nieren- und Knochennebenwirkungen verursacht, allerdings noch nicht als Generikum verfügbar ist [31, 32].

Die Behandlungsdauer sollte mindestens 6–12 Monate nach Ende einer Immunsuppression fortgeführt werden, im Falle einer Therapie mit Rituximab sogar 18 Monate [33]. Da Immunsuppression bei rheumatologischen Erkrankungen oft dauerhaft erfolgt, kann dies auch eine dauerhafte antivirale Therapie bedeuten. In jedem Fall empfiehlt sich vor Absetzen der antiviralen Therapie die Rücksprache mit einem Hepatologen, da es zu Reaktivierungen der HBV-Infektion auch lange nach Therapieende kommen kann.

Unerwünschte Wirkungen auf die Leber durch rheumatologische Pharmakotherapie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf die Leber durch RA-Medikamente sind ein häufiges Phänomen. Während diese meist idiosynkratisch, also nicht vorhersehbar oder dosisabhängig auftreten, gibt es mit Methotrexat auch ein gut untersuchtes und

dokumentiertes Beispiel für eine dosisabhängige Schädigung der Leber. Bei manchen Wirkstoffen ist die Einschätzung der Kausalität einer Hepatotoxizität auch nicht trivial, weil sie in Kombination mit MTX oder anderen Wirkstoffen gegeben werden.

Aufgrund der Häufigkeit von Hepatotoxizität unter rheumatologischer Therapie kommt der Einschätzung der klinischen Relevanz eine Schlüsselfunktion zu. Hierfür bietet sich die von den National Institutes of Health der USA bereitgestellte Online-Datenbank LiverTox® an (www.livertox.nih.gov). Diese hält zu allen gängigen Medikamenten sowohl eine kurze Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung, als auch fundierte Informationen zu Schädigungsmechanismus, Verlauf, Therapie und Fallbeispiele sowie Literatur vor. Hier kann z. B. auch das jeweilige Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung ermittelt werden [34]. Da zur Überwachung der Therapiesicherheit häufige Laboruntersuchungen erforderlich sind, ist die enge Kooperation mit dem jeweiligen Hausarzt unerlässlich, um die rheumatologische Facharztpraxis von Routineuntersuchungen zu entlasten.

Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs)

Methotrexat (MTX)

Die MTX-Hepatotoxizität mit Entwicklung einer Leberfibrose/-zirrhose ist gut bekannt. An dieser Stelle sei einleitend erwähnt, dass Fibrose und Zirrhose verschiedene Stadien in einem Kontinuum sind. Die Entwicklung bei chronischer Leberschädigung führt von der gesunden Leber über die Fibrose zur Zirrhose, ist aber für verschiedene Ursachen unterschiedlich ausgeprägt, und nicht jedes hepatotoxische Medikament führt zu einer Zirrhose. Während die Häufigkeit von Fibrose- oder Zirrhoseentwicklung zu Beginn der MTX-Ära sicherlich eher zu hoch eingeschätzt wurde, kommen neuere Untersuchungen auf eine Häufigkeit von ca. 5 % für fortgeschrittene und somit klinisch relevante Leberveränderungen [35, 36]. Dosisreduktion, wöchentliche Gaben und Folsäure-Begleitmedikation können zur Verringerung der Zahlen beigetragen haben [37]. Eine Folsäuresubstitution sollte routinemäßig, z. B. 24 h nach MTX-Gabe erfolgen.

Risikofaktoren für Fibrose und Zirrhose unter Langzeit-MTX-Therapie sind Alkoholkonsum, nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), metabolisches Syndrom (Diabetes, Adipositas, Hyperlipidämie), chronische Virushepatitis, andere primäre Lebererkrankungen, gleichzeitige Anwendung anderer hepatotoxischer Substanzen, Fehlen von Folsäure-Supplementation und die Höhe der kumulativen MTX-Dosis [37, 38]. Deshalb sollte stets die niedrigste effektive Dosis verabreicht werden. Auch höheres Alter wird in der Fachinformation als Risikofaktor angegeben, weil hier die Leberfunktion und Folatreserven abnehmen [39]. Die Patienten sind vor Therapiebeginn auf Vermeidung von Alkoholkonsum hinzuweisen.

Vor Beginn einer MTX-Therapie sollte – wie bei allen immunmodulatorischen Therapien – eine chronische Infektion mit HBV und HCV ausgeschossen werden. Durch die potenzielle Leberschädigung kommt dieser Empfehlung bei Behandlung mit MTX eine besondere Bedeutung zu. Zur Überwachung der Lebertoxizität unter MTX-Therapie sollte zunächst eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte (GOT, GPT, AP, Bilirubin) und des Serumalbumins in den ersten beiden Wochen wöchentlich, dann alle 2 Wochen für den nächsten Monat; danach ca. monatlich erfolgen. Laut Fachin-

formation tritt signifikante Hepatotoxizität im Allgemeinen nach einer Behandlungsdauer von mindestens 2 Jahren und einer kumulativen Dosis von mindestens 1,5 g auf [39], wodurch die im Gegensatz zu vielen anderen Wirkstoffen stehende Dosisabhängigkeit der MTX-Hepatotoxizität unterstrichen wird.

Vorübergehende Transaminasenerhöhungen kommen häufig vor und bilden sich in der Regel selbständig zurück. Sollten sie länger bestehen, insbesondere in Verbindung mit Verminderungen von Albumin und Erhöhung von Bilirubin sind sie aber als Warnzeichen für eine Fibrose/Zirrhose anzusehen. Allerdings korrelieren erhöhte Leberwerte nicht notwendigerweise mit einer Fibroseentwicklung, und diese kann auch ohne erhöhte Transaminasen auftreten.

Eine Leberbiopsie war früher erforderlich, wenn es um die Einschätzung des Fibrosegrades ging. Sie wurde für die MTX-Therapie der Psoriasis sogar wiederholt empfohlen, wobei ein eigenes histopathologisches Bewertungssystem (ROENIGK-Klassifikation) zum Tragen kam [40].

Eine Möglichkeit der nichtinvasiven Fibrosediagnostik ist die Bestimmung des Prokollagen-III-Peptids (P3P), dessen Höhe mit dem Fibrosegrad korreliert. Allerdings hat sich das P3P für die RA bei hoher Sensitivität aber geringer Spezifität als nicht zuverlässig herausgestellt [37]. Heute gibt es gute Möglichkeiten einer nichtinvasiven Fibrosediagnostik wie FIB-4, einen einfach zu kalkulierenden Risikoscore, und die Elastografie, die zunehmend verfügbar ist, sodass die Leberbiopsie eher unklaren Fällen vorbehalten bleibt.

Leflunomid (LEF)

LEF hat als Antimetabolit ein ähnliches Wirkprinzip wie MTX. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass ebenfalls der Verzicht auf Alkohol während der Einnahme empfohlen wird. Fälle von Lebersversagen mit tödlichem Ausgang sind beschrieben, die zumeist innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auftraten. In manchen Fällen wurden gleichzeitig auch andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen, sodass die Kausalität nicht immer eindeutig war. Eine Kombination mit MTX wird nicht empfohlen, denn es konnte gezeigt werden, dass LEF das Risiko für eine Leberfibrose in mit MTX behandelten RA-Patienten erhöht [41].

Die Fachinformation empfiehlt vor Beginn und während der ersten 6 Monate der Behandlung mit LEF Bestimmungen der ALT (GPT) alle 2 Wochen, anschließend alle 8 Wochen [42]. Bei Erhöhung der ALT (GPT) auf Werte zwischen dem 2- bis 3fachen der oberen Normgrenze sollte die tägliche Dosis von 20 mg auf 10 mg reduziert und die Werte häufiger, also wöchentlich, nachkontrolliert werden. Falls die Erhöhung der ALT (GPT) persistiert oder auf mehr als das 3fache der oberen Normgrenze ansteigt, muss LEF abgesetzt werden. Es ist möglich, durch Auswaschmaßnahmen die Toxizität zu verkürzen. Hierfür können 8 g Colestyramin 3-mal täglich oder 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich für 11 Tage verabreicht werden, wobei die exakte Dauer individuell unterschiedlich sein kann.

Hydroxychloroquin (HCQ) und Sulfasalazin (SSZ)

Nicht nur MTX und Leflunomid können die Leber schädigen. Wie (► **Tab. 1**) zeigt, kommt eine, meist idiosynkratische, Hepatotoxizität bei fast allen RA-Medikamenten als potenzielle Nebenwirkung vor. Am Günstigsten sind hier vielleicht noch HCQ und SSZ. Einschränkung sei hier für HCQ ein Risiko unbekannter Häufigkeit für Hepatotoxizität mit entsprechenden Warnhinweisen in der Fachinformation [44] und für SSZ das Risiko eines DRESS-Syndroms (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oder

► **Tab. 1** Gastrointestinale und hepatische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis eingesetzte Medikation [modifiziert nach [43].

Wirkstoff/-gruppe	Gastrointestinale oder hepatische UAW
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	Ulzera, GI-Blutung, Kolitis, Hepatotoxizität
Glukokortikoide	Soor, Ulzera, Perforationen, Steatosis hepatis, NASH, HBV-Reaktivierung
Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs)	
Methotrexat (MTX)	Stomatitis, Übelkeit, Abominalschmerzen, Diarrhoe, Hepatotoxizität
Leflunomid (LEF)	Übelkeit, Abominalschmerzen, Diarrhoe, Hepatotoxizität
Hydroxychloroquin (HCQ)	Abominalschmerzen, Übelkeit, Hepatotoxizität laut Fachinformation
Sulfasalazin (SSZ)	Abominalschmerzen, Übelkeit & Erbrechen, Hepatotoxizität, Hypersensitivitätsreaktion
Targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs, JAK Inhibitoren)	
Tofacitinib	Abominalschmerzen, Übelkeit & Erbrechen, Gastritis, Diarrhoe, opportunistische Infektionen, Perforationen, Leberwerterhöhungen, Steatosis hepatis
Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs)	
Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Certolizumab (TNF Inhibitoren)	Übelkeit, Abominalschmerzen, opportunistische Infektionen, Hepatotoxizität (insbesondere Infliximab), HBV-Reaktivierung
Abatacept (T-Zell-Kostimulationsblocker)	Dyspepsie, Leberwerterhöhungen
Rituximab (Anti-CD20-Antikörper)	Abominalschmerzen, Übelkeit & Erbrechen, Diarrhoe, HBV-Reaktivierung, Ileus, Perforationen, opportunistische Infektionen, Leberwerterhöhungen
Tocilizumab (Interleukininhibitor)	Orale Ulzera, Abominalschmerzen, Gastritis, Perforation, Opportunistische Infektionen, Hepatotoxizität

einer granulomatösen Hepatitis genannt [45]. HCQ scheint ein relativ sicheres Medikament für die Leber zu sein.

Azathioprin (AZA)

AZA ist ein purin analog wirkendes Prodrug des Wirkstoffs 6-Mercaptopurin, das ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil hat und bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen inklusiver der Autoimmunhepatitis eingesetzt wird. Es kann verschiedene Hepatotoxizitäten verursachen:

- akutes hepatitisches oder cholestatisches Schädigungsmuster (eher früh nach Therapiebeginn)
- noduläre regenerative Hyperplasie, sinusoidales Obstruktionsyndrom und Peliosis (eher später, scheinen dosisabhängig zu sein), die alle zum Bild der nicht-zirrhischen portalen Hypertension führen (können) [34, 46].

Targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs)

Hierzu zählen zurzeit die Januskinase(JAK)-Inhibitoren Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib. Tofacitinib wurde bisher zwar mit Transaminasenerhöhungen in Verbindung gebracht, die auch z. T. zum Absetzen des Medikaments führten, aber nicht mit organgefährdender Hepatotoxizität. Ähnliches trifft für die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Upadacitinib zu, während für Filgotinib laut Fachinformation keine Leberschädigung zu erwarten ist [34, 47–50].

Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs)

Anti-TNF-Wirkstoffe

Adalimumab und Infliximab führen relativ häufig zu Transaminasenerhöhungen. Seltener kommt eine Autoimmunhepatitis vor,

die insbesondere bei Infliximab schwer und gelegentlich tödlich verlaufen kann, bzw. eine Lebertransplantation erforderlich macht. Typisch bei dieser Form der Hepatotoxizität ist die Entwicklung von Autoantikörpern wie ANA oder ASMA, oder auch dsDNA-Ak, was als lupus-like-syndrome bezeichnet wird.

Etanercept ist eventuell „leberträglicher“ als Adalimumab oder Infliximab, was auf den unterschiedlichen Wirkmechanismus zurückzuführen sein kann. Bei Patienten mit chronischer HBV- oder HCV-Infektion scheinen Anti-TNF-Wirkstoffe unter Laborkontrollen risikoarm einsetzbar zu sein, zumal heute sehr effektive Therapien der Virushepatitis B und C zur Verfügung stehen [51, 52]. Dennoch muss vor einer Therapie der Serostatus überprüft werden.

Für Golimumab und Certolizumab ist bisher weit weniger Hepatotoxizität berichtet worden, was aber zum Teil auf die bisher kürzere Erfahrung im Vergleich zu Adalimumab und Infliximab zurückgeführt werden kann. Grundsätzlich sind ähnliche unerwünschte Wirkungen auf die Leber wie bei den länger bekannten TNFalpha-Inhibitoren zu erwarten [34].

Interleukin-Inhibitoren

Für Anakinra (IL1-Rezeptorantagonist) sind Leberschäden beschrieben, die allerdings z.T. nicht klar von Leberwerterhöhungen durch die behandelte Grunderkrankung abgegrenzt werden konnten.

Die IL6-Rezeptorantikörper Tocilizumab und Sarilumab können beide zu signifikanten Leberwerterhöhungen führen, wobei dies bei Tocilizumab häufiger als bei Sarilumab beschrieben ist. In der jeweiligen Fachinformation ist ein Schema mit Empfehlungen zur Dosisreduktion bzw. Pausierung der Therapie in Abhängigkeit von der Leberwerterhöhung angegeben [53, 54]. Gefährliche Leberschäden sind selten [34].

T-Zell-Kostimulationsblocker

Auch für Abatacept (CTLA4-Ig) sind Leberwerterhöhungen beschrieben, wobei diese selten akut bzw. ikterisch verliefen [34].

Anti-CD20-Antikörper

Rituximab (RTX) ist für sein hohes Potential zur Reaktivierung einer HBV-Infektion bekannt, weshalb eine solche vor seinem Einsatz zwingend ausgeschlossen werden muss. Für HCV-Reaktivierung gibt es Fallberichte, diese spielt aber im klinischen Alltag keine wesentliche Rolle [55].

Zusammenfassung

Rheumatologie und Hepatologie haben viele Schnittstellen, die für den Kliniker relevant sind.

Insbesondere eine sich immer weiter differenzierende rheumatologische Pharmakotherapie mit potenziellen Auswirkungen auf die Leber, aber auch rasante Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von Lebererkrankungen machen es notwendig, dass sich Behandler aus beiden Fächern interdisziplinär austauschen, um ein bestmögliches Ergebnis für ihre Patienten zu erreichen.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. med. Patrick Illigens, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Osteologie, Immanuel Krankenhaus Berlin, Standort Berlin-Wannsee, für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3–22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001
- [2] Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW et al. Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 469–476. doi:10.1136/ard.29.5.469
- [3] Schumacher HR. Hemochromatosis and Arthritis. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 41–50. doi:10.1002/art.1780070106
- [4] Sandhu K, Flintoff K, Chatfield MD et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. *Blood* 2018; 132: 101–110
- [5] Hamilton EB, Bomford AB, Laws JW et al. The natural history of arthritis in idiopathic haemochromatosis: progression of the clinical and radiological features over ten years. *Q J Med* 1981; 50: 321–329
- [6] Budiman-Mak E, Weitzner R, Lertratanakul Y. Arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1430–1432. doi:10.1002/art.1780200725
- [7] Dallos T, Sahinbegovic E, Aigner E et al. Validation of a radiographic scoring system for haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2145–2151. doi:10.1136/ard.2009.122119
- [8] Kowdley KV, Belt P, Wilson LA et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 77–85. doi:10.1002/hep.24706
- [9] Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases.
- [10] Farpour F, Phan SJ, Burns J et al. Enhanced MR imaging of the shoulder, and sternoclavicular and acromioclavicular joint arthritis in primary hemochromatosis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 395–398
- [11] Papakonstantinou O, Mohana-Borges AV, Campell L et al. Hip arthropathy in a patient with primary hemochromatosis: MR imaging findings with pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 2005; 34: 180–184
- [12] Chin J, Powell LW, Ramm LE et al. Utility of Serum Biomarker Indices for Staging of Hepatic Fibrosis Before and After Venesection in Patients With Hemochromatosis Caused by Variants in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1459–1468. doi:10.1016/j.cgh.2020.07.052
- [13] Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int* 2015; 35: 1731–1738. doi:10.1111/liv.12762
- [14] Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: The charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 257–276
- [15] Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1809–1814
- [16] Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004; 97: 397–406
- [17] Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006; 55: 388–394
- [18] Chalifoux SL, Konyon PG, Choi G et al. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver* 2017; 11: 771–780. doi:10.5009/gnl16365
- [19] Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG et al. Primary Biliary Cirrhosis Associated with Systemic Sclerosis: Diagnostic and Clinical Challenges. *Int J Rheumatol* 2011; 976427. doi:10.1155/2011/976427
- [20] Assassi S, Fritzier MJ, Arnett FC et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 2250–2256
- [21] Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 1135–1226. doi:10.1055/s-0043-120199
- [22] Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 631–643. doi:10.1056/NEJMoa1509840
- [23] Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018; 378: 2171–2181. doi:10.1056/NEJMoa1714519
- [24] Honda A, Tanaka A, Kaneko T et al. Bezafibrate Improves GLOBE and UK-PBC Scores and Long-Term Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology* 2019; 70: 2035–2046. doi:10.1002/hep.30552
- [25] Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E et al. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1241–1242. doi:10.1136/ard.2002.004598
- [26] Lavery EA, Coyle WJ. Herpes simplex virus and the alimentary tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 417–423

- [27] Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1649–1657
- [28] Ollier L, Tieulie N, Sanderson F et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med* 2009; 150: 430–431
- [29] Dalton HR, Bendall RP, Keane FE et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 1025
- [30] Lee HL, Bae SH, Jang B et al. Reactivation of Hepatitis C Virus and Its Clinical Outcomes in Patients Treated with Systemic Chemotherapy or Immunosuppressive Therapy. *Gut Liver* 2017; 11: 870–877. doi:10.5009/gnl16434
- [31] Chan HL, Fung S, Seto WK et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185–195
- [32] Buti M, Gane E, Seto WK et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 196–206
- [33] S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2021; 59: 691–776. doi:10.1055/a-1498-2512
- [34] National Institutes of Health: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury Im Internet: www.livertox.nih.gov
- [35] Kremer JM, Kaye GI, Kaye NW et al. Light and electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving longterm methotrexate therapy. Followup over long treatment intervals and correlation with clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1194–1203
- [36] Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME et al. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 459–461
- [37] Wood PR, Caplan L. Drug-Induced Gastrointestinal and Hepatic Disease Associated with Biologics and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2018; 44: 29–43
- [38] Kalb RE, Strober B, Weinstein G et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824–837
- [39] Pfizer. Fachinformation Lantarel® FS 7,5/10/15/20/25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Mai 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/016008
- [40] Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI et al. Methotrexate guidelines: revised. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 145–155
- [41] Lee SW, Park HJ, Kim BK et al. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R232
- [42] Sanofi. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (April 2018). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000076
- [43] Craig E, Capelli LC. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018; 44: 89–111. doi:10.1016/j.rdc.2017.09.005
- [44] Sanofi. Fachinformation Quensyl® (Februar 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/00493
- [45] Pfizer. Fachinformation Azulfidine® (Mai 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/004707
- [46] DR. FALK PHARMA GmbH. Fachinformation Azafalk® (Juni 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013766
- [47] Pfizer. Fachinformation Xeljanz® 5mg/10mg Filmtabletten (August 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/016033
- [48] Lilly. Fachinformation Olumiant® (Dezember 2020). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021493
- [49] AbbVie. Fachinformation RINVOQ® (August 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022727
- [50] Gilead. Fachinformation Jyseleca® (April 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023126
- [51] Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 208–217
- [52] Li S, Kaur PP, Chan V et al. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 787–791
- [53] Roche. Fachinformation RoActemra® Fertipen (Mai 2021). Im Internet: www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021999
- [54] Sanofi Genzyme. Fachinformation Kevzara® (November 2020). Im Internet: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021587>
- [55] Lin KM, Lin JC, Tseng WY et al. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46: 65–67