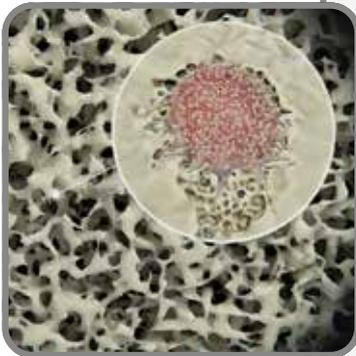


die

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES  
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN**PUNKTE****RHEUMATOLOGIE** 1/23

DFP-Beitrag publiziert im März 2023, gültig bis März 2025



## Radiografische Progression und Knochenstoffwechsel unter JAK-Inhibitoren

- Die rheumatoide Arthritis verursacht durch eine chronische, persistierende Inflammation eine Schädigung von Gelenken und Knochen.
- Die Knochenhomöostase wird unter anderem über Januskinasen reguliert.
- Die Hemmung dieses Signalweges durch orale Januskinase-Hemmer verlangsamt bzw. stoppt die radiografische Progression und verbessert die Funktion von Osteoblasten – auch im Vergleich zu etablierten rheumatologischen Medikamenten.

**Autor: Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz**, II. Medizinische Abteilung,  
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien

**2 PUNKTE**

Direkteinstieg in das interaktive Modul unter:  
[www.diepunkteon.at/rheumatologie](http://www.diepunkteon.at/rheumatologie)



# Dritte Novelle der Verordnung über ärztliche Fortbildung



Die dritte novellierte Fassung der Verordnung über ärztliche Fortbildung wurde am 18.12.2020 im Zuge der Vollversammlung der Österreichischen Ärztekammer (ÖAK) beschlossen und trat am 1.1.2021 in Kraft.

## AUSZUGSWEISE DIE WICHTIGSTEN NEUERUNGEN AUF EINEN BLICK

### Erweiterungen der Begriffsdefinitionen

- Ergänzung des Begriffs „Hybride Fortbildung“ in § 2 Abs. 13: Kombination von verschiedenen Fortbildungsarten (z. B. Online- und Präsenzfortbildung). Da es sich um zwei Fortbildungsarten handelt, sind auch zwei DFP-Approbationsanträge einzubringen (§ 15 Abs. 11).

### Digitale Fortbildungsformate

- Ergänzung: Der ärztliche Leiter einer E-Learning-Fortbildung darf nicht Mitglied des Lecture Boards sein (ergänzend zu Autoren und Vortragenden; § 2 Abs. 14).
- Ergänzung: Die wissenschaftliche Unabhängigkeit der Inhalte von digitalen Fortbildungsformaten (z. B. E-Learning, Webinar) darf nicht durch Werbebanner, Werbe-Pop-ups oder andere Werbeanwendungen unterbrochen bzw. beeinträchtigt werden (§ 3 Abs. 6).
- Die Gültigkeit der DFP-Approbation von E-Learning-Fortbildungen wurde von 3 auf 2 Jahre geändert (§ 15 Abs. 10d).
- Festlegung der Mindestanzahl von 3 Fragen, die im Zuge einer E-Learning-Fortbildung vorzusehen sind. Grundsätzlich hat sich die Fragenanzahl an der Anzahl der DFP-Punkte zu orientieren (§ 13 Abs. 5).

### Anerkannte/nicht anerkannte Fortbildungen

#### Neu anerkannt:

Die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte der Kategorie I – definiert als „tutoriel unterstützte Online-Fortbildungsmaßnahme mit nachgewiesener Qualifizierung durch eine Lernerfolgskontrolle in digitaler bzw. schriftlicher Form“ (§ 14 Abs. 4).

### Kooperation zwischen Fortbildungsanbietern und Sponsoren

- Bei Zweifel über die wissenschaftliche Unabhängigkeit von eingereichten Fortbildungen ist es zukünftig für die Österreichische Akademie der Ärzte/die Österreichische Ärztekammer und den DFP-Approbator möglich, eine Konformitätserklärung vom Fortbildungsanbieter zu verlangen (§ 17 Abs. 4b iv.).

## VERLÄNGERUNG GÜLTIGKEIT DFP-DIPLOME UND NOTÄRZTLICHE DIPLOME AUFGRUND COVID-19-PANDEMIE

Im Rahmen des vom Nationalrat am 20.3.2020 beschlossenen 2. COVID-19-Gesetzespakets erfolgten auch Anpassungen im Ärztegesetz 1998. Insbesondere wurde § 36b ergänzt, der in Absatz 4 vorsieht, dass „sämtliche Fristen auf Grundlage des Ärztegesetzes 1998 im Zusammenhang mit der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie ärztlichen Berufsausübung für die Dauer einer Pandemie ausgesetzt werden“.

Das bedeutet in der Umsetzung, dass sich die Gültigkeit des DFP-Diploms sowie der notärztlichen Diplome um die Dauer dieser Fristaussetzung verlängert. Im Rahmen der aktuellen Ärztegesetz-Novelle 2022, die im Nationalrat beschlossen wurde, entfällt im Zuge der Kundmachung mit 27.2.2023 die Fristaussetzung im ärztlichen Bildungsbereich im Zusammenhang mit Pandemien.

Alle DFP-Diplome und befristeten notärztlichen Diplome, die zum Zeitpunkt 12.3.2020 (offizieller Beginn COVID-19-Pandemie) und/oder bis 27.2.2023 (Kundmachung der Ärztegesetz-Novelle 2022) gültig waren, werden einmalig um diesen Zeitraum von 1.083 Tagen verlängert.

In den nächsten Wochen werden betroffene DFP-Diplome sowie befristete notärztliche Diplome, ausgehend vom regulären Gültigkeitsende, **automatisch** um diesen Zeitraum auf dem Online-Fortbildungskonto und in der Ärzteliste der Österreichischen Ärztekammer verlängert. Das verlängerte DFP-Diplom kann bei Bedarf über [dfpdiplo@arztakademie.at](mailto:dfpdiplo@arztakademie.at) bzw. das notärztliche Diplom über [notarzt@arztakademie.at](mailto:notarzt@arztakademie.at) in Papierform angefordert werden.

Quelle: [meindfp.at](http://meindfp.at)

## DIE NEUERUNGEN IM ÜBERBLICK



### Impressum

**Herausgeber:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Produktion:** Mag. Doris Harreither. **Redaktion:** Markus Plank, MSc. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Grafik:** katharina.blieberger.at. **Coverfoto:** Juan Gärtner – stock.adobe.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 17.620. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter [www.medmedia.at/home/impressum](http://www.medmedia.at/home/impressum).

PP-BA-AT-1035, April 2023

Druck mit finanzieller Unterstützung der Firma Eli Lilly GmbH

**Lernziel:**

Nach Bearbeitung dieses Beitrags sollen die Leser:innen über den Konnex der chronischen Inflammation bei rheumatoider Arthritis und die Veränderungen in Gelenken und gelenksnahen Strukturen Bescheid wissen. Die Fortbildung soll zudem die Wirkung von Januskinase-Inhibitoren auf die radiologische Progression bzw. die Verzögerung dieser Progression durch die medikamentöse Intervention darstellen.

# Radiografische Progression und Knochenstoffwechsel unter JAK-Inhibitoren

**D**as Hauptinteresse der modernen Rheumatologie besteht darin, die Krankheit für eine effektive Therapie möglichst früh zu diagnostizieren, damit eine Remission erreicht bzw. der Knochenverlust möglichst gering gehalten wird. Mit einem entsprechenden Prädiktor könnte die Wirksamkeit einer bildgebungsunterstützten, hochaktiven Therapie sichergestellt werden.

Der Knochen ist gesund, wenn ein Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und -resorption (Homöostase) besteht. Die rheumatoide Arthritis (RA) ist lokal erosiv und destruierend, mit einem meist polyartikulären und symmetrischen Befall. Die Entzündung (Synovitis) führt zu einem regelrechten „Zytokin-Boost“. Unter dem Einfluss von IL-1 und IL-6 sowie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) kommt es einerseits über RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa ligand) und DKK1 zur Aktivierung der Osteoblastogenese und der Osteoklasten, andererseits entsteht durch die Inhibierung der Osteoblasten ein resorptiver Effekt.<sup>1</sup>

## Systemischer Knochenverlust

Grundsätzliche Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Osteoporose in der Familie, niedriger Body-Mass-Index (BMI), Sturzrisiko und Lebensstil begünstigen gemeinsam mit krankheitsbedingten Risikofaktoren wie Entzündung, Immobilität und Medikamenten (v. a. hohe Kortisondosen) eine Osteoporose und damit auch Frakturen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Vitamin-D-Mangel ist insbesondere beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) als Risikofaktor einzustufen.

Eine Untersuchung aus dem Jahr 2000 konnte zeigen, dass das Risiko, an Osteoporose zu erkranken, bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis etwa doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung.<sup>2</sup> Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den

**AUTOR**

**Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz**  
II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der  
Barmherzigen Schwestern Wien

Entzündungsmarkern: Patient:innen mit hohem CRP-Spiegel im Blut haben ein etwa zehnfaches Risiko, einen nicht-traumatischen Knochenbruch zu erleiden. Ein weiteres Spezifikum besteht darin, dass ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine) einen systemischen Knochenverlust induzieren. Es zeigte sich, dass diese Antikörper nicht nur bei erkrankten Rheumapatient:innen, sondern auch bei Patient:innen ohne klinische Symptome vorhanden sind. Bei ACPA-positiven Patient:innen ist bereits ein präklinischer Effekt mit vermehrtem Auftreten von Osteoklasten und verminderter Knochendichte zu beobachten.<sup>3</sup>

## Alte und neue Therapieansätze

TNF, IL-6, IL-1, IL-17 und CD20 sind die Parameter, bei denen therapeutisch angesetzt werden kann, wobei die Datenlage unterschiedlich ist. Eine TNF-Inhibition hält den generalisierten Knochenmasseverlust auf. Bezüglich des lokalen Knochenverlustes besitzen die Studien aufgrund der geringen Fallzahlen nur bedingte Aussagekraft und werden daher kontrovers diskutiert. Unabhängig davon, ob eine Therapie mit konventionellen synthetischen Disease-modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) oder eine Step-up-Therapie (eine Kombination mit Glukokortikoiden oder mit Infliximab) ▶

durchgeführt wird, ist der rechtzeitige Therapiebeginn entscheidend für die Aufrechterhaltung der Knochenmasse. Das Risiko, auch unter laufender antiinflammatorischer Therapie eine Fraktur zu erleiden, kann durch frühzeitigen Therapiebeginn sehr gering gehalten werden und ist unabhängig von der Therapieform (TNF oder csDMARDs).<sup>4</sup>

IL-6 ist ein multifunktionelles Enzym, das entscheidend im Zusammenhang mit der Knochengesundheit ist, da seine Aktivität im Zusammenspiel mit RANKL zur Osteoklastenaktivierung und zur Knochenresorption führt. Der IL-6-Hemmer Tocilizumab als Monotherapie scheint einen radiografischen Benefit im Vergleich zu Methotrexat zu bringen und den Knochenschaden bzw. die Gelenkdestruktion unabhängig vom klinischen Ansprechen zu vermindern. Die resorptiven Parameter für den Knochenstoffwechsel gehen zurück, während die anabolen Parameter im Laufe der Therapie ansteigen. Hinsichtlich der Knochendichte zeigte sich eine signifikante Zunahme der Knochenmineraldichte (BMD) bei Patient:innen, die zu Therapiebeginn eine Osteopenie hatten. Bei Patient:innen mit normaler Knochendichte zur Baseline scheint Tocilizumab das Fortschreiten des Knochenmasseverlustes zumindest aufzuhalten.<sup>5</sup> Eine IL-6-Blockade inhibiert also die Progression des Gelenkschadens unabhängig vom antiinflammatorischen bzw. klinischen Effekt und es kommt zur Verbesserung der Knochenstoffwechsellparameter sowie zur Stabilisierung des systemischen Knochenmasseverlustes. Eine Anti-CD20-B-Zell-Therapie (Rituximab) reduziert die Gelenkdestruktion und verbessert die Knochenstoffwechsellparameter. Rituximab plus Methotrexat führt zu einer deutlichen Verringerung der Progression im radiologischen Bereich, unabhängig davon, welche Dosis verabreicht wird. In einer kleinen Kohortenstudie (n = 46) zeigte sich, dass sich auch die Resorptions- und die anabolen Marker verbessern. Die Kostimulationsblockade mit humanem CTLA4 (CD28 mit CD80/86; Abatacept) hat einen direkten inhibierenden Effekt auf die Osteoklastogenese: Dosisabhängig ist in einer präklinischen Studie ein Rückgang der Osteoklasten zu beobachten.

## Rheuma – Jahreszeiten in der Rheumatologie

Das menschliche Immunsystem passt sich den Jahreszeiten an und je nach Saison ist die Aktivität von fast einem Viertel der Gene verändert. Es fehlen zwar noch viele Daten, jedoch könnte der Fachbereich der Osteoimmunologie mithelfen, diesen Effekt zu erklären und eventuell therapeutisch umzusetzen.<sup>6</sup> Mit der neuartigen hochauflösenden, peripheren quantitativen Computertomografie (HRpQCT oder XtremeCT) lässt sich die trabekuläre und kortikale Struktur des Knochens bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Spondylarthropathie gut darstellen. Zu einem sehr frühen Zeitpunkt kann man mit dieser Methode Knochenstrukturveränderungen detektieren, auch wenn der bzw. die Patient:in scheinbar noch an keiner systemischen Erkrankung leidet. Solche frühen Veränderungen in der Knochenstruktur

werden bei symptomlosen Patient:innen, die nur ACPA-Antikörper aufweisen, nachgewiesen. Auch bei Patient:innen mit Psoriasis, welche die CASPAR-Klassifikationskriterien noch nicht erfüllen und keine Gelenkschmerzen haben, sind Strukturveränderungen und eine Abnahme der Knochendichte nachweisbar.

## ZNS-Signale und Biomarker als Prädiktoren

Wie beim Mausmodell erstmalig gezeigt, lässt sich auch beim Menschen über einen ins Zentralnervensystem (ZNS) weitergeleiteten peripheren Schmerzreiz ein sensorisches Signal messen und mit dem motorischen Signal vergleichen. Patient:innen, die auf TNF-Blocker ansprechen, haben zu Beginn ein hohes Signal, während Patient:innen, die ein sehr geringes ZNS-Signal haben, nicht auf den TNF-Blocker ansprechen werden. Mit diesem Prädiktor (dargestellt durch eine funktionelle Magnetresonanztomografie des ZNS) kann man die Areale im sensorischen Kortex beobachten. Wenn ein:e Patient:in auf die TNF-Blockade anspricht, nimmt dieses Signal ab und zeigt damit frühzeitig an, dass das richtige Medikament eingesetzt wird.

Prognosefaktoren für das Rückfallrisiko bei Patient:innen in Remission wurden in einer anderen Studie gefunden. Es hat sich gezeigt, dass man bei vielen Patient:innen in Remission sowohl ihre Basistherapie als auch ihre Biologika entweder halbieren oder sogar ganz absetzen kann. Als Risikofaktor für einen Rückfall sind die ACPA-Antikörper zu nennen, bei deren Vorhandensein es nicht sinnvoll ist, zu reduzieren. In dieser Studie wurde die Rolle der „MultiBiomarker Disease Activity“ (MBDA), einem Panel von Entzündungsmediatoren, untersucht. Es zeigte sich, dass die Kombination von MBDA mit dem ACPA-Status in mehr als 80 % der Fälle das Rückfallrisiko vorhersagen kann. Sind beide Marker positiv, sollte die Rheumatherapie nicht reduziert werden. Vielmehr muss die bestehende Therapie fortgesetzt werden, da es ansonsten wieder zu Entzündungen kommt und man damit erneut eine Schädigung im Knochenstoffwechsel provoziert. Beim Zusammenspannen des ACPA- und des Zytokin-Panels handelt es sich daher um ein kostensparendes Modell. Denn wenn beide negativ sind, kann die Medikation halbiert oder sogar abgesetzt werden.<sup>7</sup>

## JAK-STAT-Aktivierung: Mechanismen für Knochenentwicklung, Homöostase und Regeneration

Das Erfassen und Reagieren auf äußere Signale aus der Umwelt ist evolutionsgenetisch überlebenswichtig. Auf der Ebene des Gesamtorganismus sind die Sinnesorgane wie Augen, Ohren und Haut darauf spezialisiert, die Signale der Umwelt wahrzunehmen, die eingehenden Signale zu verarbeiten, die Weitergabe der Informationen zu steuern und schließlich eine Reaktion im Organismus auszulösen. Auf zellulärer Ebene werden hauptsächlich externe Signale von biochemischen Rezeptoren in der Zellmembran wahrgenom-

men und verarbeitet sowie über Signalwege und Kaskaden übertragen, die mit einer Vielzahl anderer Rezeptoren ein Netzwerk bilden. Diese Signale initiieren dafür verantwortliche Mechanismen zur Kontrolle phänotypischer und funktioneller Ergebnisse, z. B. Proliferation oder Apoptose. Unter diesen Signaltransduktionswegen finden sich auch die Janus-Tyrosinkinase(JAK)-vermittelte sowie die Signalwandler-und-Aktivatoren-der-Transkription(STAT)-vermittelte Signalübertragung. Dieser Weg ist verantwortlich für die Übertragung von Signalen von mehr als 50 Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Hormonen, die auf mehreren Ebenen reguliert werden.<sup>8</sup>

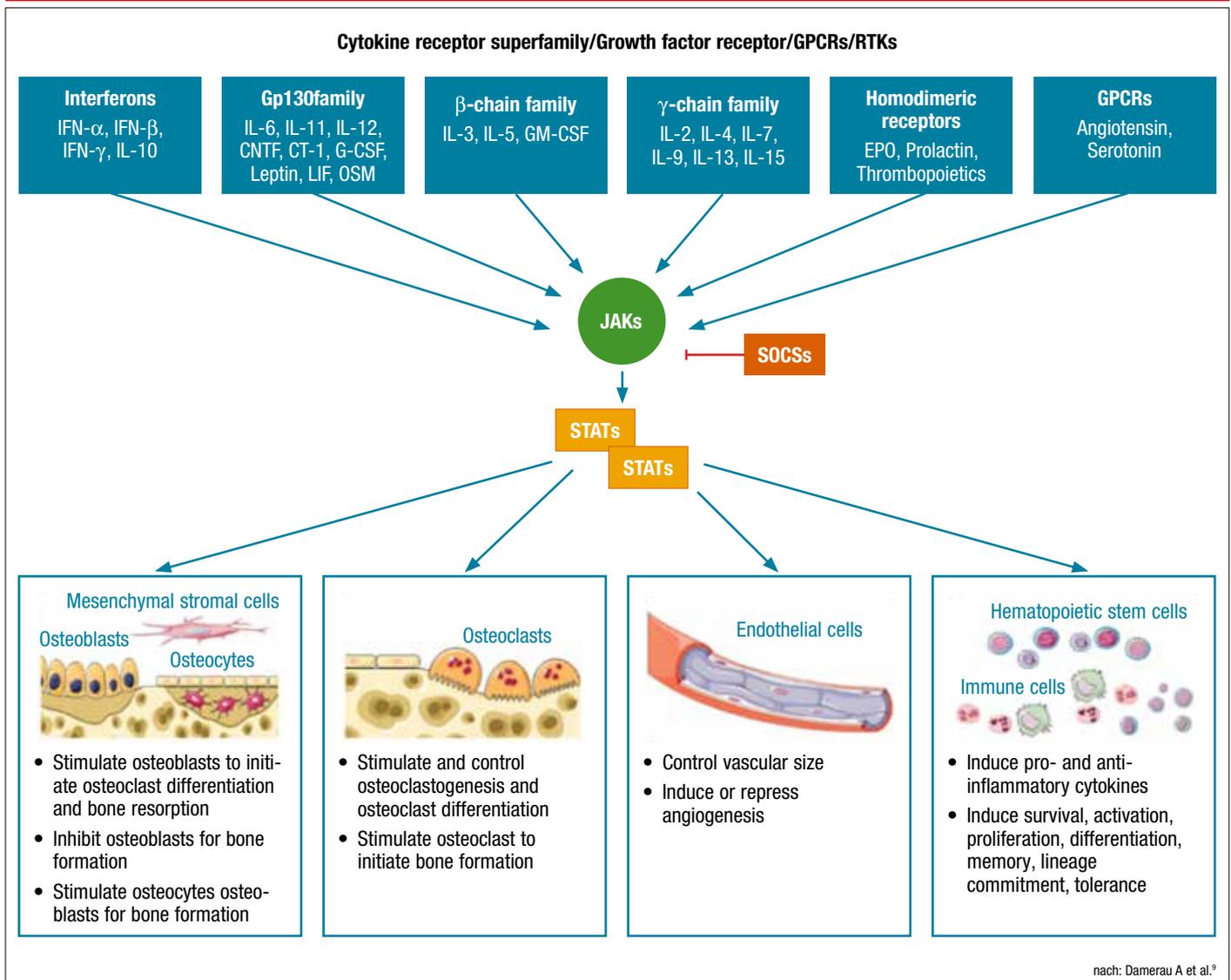
Loss- oder Gain-of-Function-Mutationen von Genen, die JAK/STAT-Komponenten kodieren, zeigen starke immunologische Phänotypen in Menschen und Mäusen, was die Bedeutung des zentralen Kommunikationsknotenpunktes für das Immunsystem unterstreicht. Die Regulation zellulärer,

molekularer und genomischer Prozesse über JAK- und/oder STAT-Proteine wird durch den Suppressor der Zytokin-Signalübertragung (SOCS) gehemmt – eine Familie von intrazellulären negativen Signalen/Feedback-Proteinen (**Abb. 1**).<sup>9</sup> Für einige dieser Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone konnte nachgewiesen werden, dass sie die Knochenhomöostase über JAK- und/oder STAT-Proteine regulieren.<sup>10</sup>

### JAK-STAT-Signalweg im Knochen – von der Homöostase zur Osteoporose

Unter physiologischen Bedingungen ist die Knochenhomöostase durch den Erhalt von Knochenstruktur und -funktion gekennzeichnet. Die Knochenhomöostase wird durch Knochenzellen wie Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten erhalten. Diese Zellen tragen zur Knochenumsatzmaschinerie bei, die durch zwei Prozesse in Balance gehalten wird. Die ▶

Abb. 1: JAK-STAT-Signalübertragung in der Knochenhomöostase



Prozesse umfassen (i) die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption und (ii) die Osteoblasten/Osteozyten-vermittelte Knochenbildung. Beide Prozesse sind mechanistisch „gekoppelt“.<sup>11</sup> Osteoklasten sind in der Lage, Knochen zu resorbieren, und tragen somit zum Knochenumsatz bei, während Osteoblasten und Osteozyten die Knochenmatrix wiederherstellen. Außerdem produzieren Letztere auch RANKL. RANKL initiiert die Osteoklastogenese durch Bindung an RANK auf Osteoklasten-Vorstufen und trägt so zur physiologischen Knochenresorption bei, die für den Knochenumbau und die Regeneration wichtig ist.

In der normalen Knochenphysiologie ist die Wirkung von RANKL durch seine physiologischen Inhibitoren, hauptsächlich Osteoprotegerin (OPG), ausgeglichen. Bei übermäßiger Produktion wie z. B. während lokaler und systemischer Entzündungen trägt RANKL zu lokalem und systemischem Knochenverlust bei. Dies manifestiert sich als Knochenerosion bzw. Osteoporose. Generalisierter Knochenschwund führt letztlich zu einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen. Die Knochenhomöostase kann postmenopausal oder als Folge einer Dysregulation von Zytokinen, die ein Kennzeichen chronisch entzündlicher Erkrankungen wie der RA ist, aus dem Gleichgewicht gebracht werden. Beide Prozesse sind dafür bekannt, die Knochenresorption zu fördern und die Knochenbildung zu reduzieren, was zu erheblichem Knochenverlust führt – lokal wie auch systemisch.<sup>12</sup> Ein klassisches Beispiel chronisch entzündlicher Erkrankungen ist die erwähnte RA.

Der JAK/STAT-Weg spielt in fast allen Zelltypen eine entscheidende Rolle, indem er das Wachstum orchestriert und die Differenzierung sowie das zelluläre Überleben beeinflusst. Rezente Forschungen zeigen, dass dieser Signalweg auch an der Regulierung der Knochenhomöostase und der Knochenstärkung als Reaktion auf mechanische Belastung beteiligt ist. Die Hemmung von JAK erhöht die Knochenmasse und dämpft einen pathologischen Knochenverlust durch eine unerwünschte Aktivierung von Osteoklasten.<sup>13</sup>

## RA – radiografische Progression und strukturelle Zerstörung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische entzündliche Autoimmunerkrankung, die hauptsächlich den Bewegungsapparat und möglicherweise auch andere Organsysteme betrifft. Eine anhaltende Gelenkentzündung bei RA kann zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung führen, gefolgt von irreversiblen Knorpelverlust und Erosion im gelenknahen Knochen. Strukturelle Schäden, die bei Patient:innen mit RA im Allgemeinen auftreten, wirken sich nachweislich negativ auf die Gesundheit, die Lebensqualität und die körperliche Funktion der Betroffenen aus. Da es keine Heilung für RA gibt, ist es wichtig, die Entzündung auf das niedrigste mögliche Niveau zu beschränken, strukturelle gelenksnahe Schäden zu reduzieren und dadurch die Funktionsfähigkeit des Gelenks zu erhalten. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), einschließlich konventioneller synthetischer DMARDs (csDMARDs), biologischer DMARDs (bDMARDs) und ziel-

gerichteter synthetischer DMARDs (tsDMARDs), können Gelenkschmerzen und Schwellungen reduzieren.<sup>14</sup>

## Januskinase-Inhibitoren

Bei manchen Patient:innen kommt es immer noch zu einer Progression, selbst wenn sie eine angemessene klinische Kontrolle ihrer Krankheit mit cs-/bDMARDs erreichen. Entsprechend der Pathophysiologie der Erkrankung und dem pharmakologischen Wirkmechanismus der Januskinase-Hemmer durch einen direkten intrazellulären Eingriff in den JAK-STAT-Weg stellen diese Medikamente eine zusätzliche therapeutische Option dar. Januskinase-Inhibitoren (JAKi) führen zu einer signifikanten Steigerung der Osteoblastenfunktion, ohne direkte Wirkung auf Osteoklasten. Laborchemisch manifestiert sich dies in einer ausgeprägten Hochregulierung von Markern für die Osteoblastenfunktion, z. B. Osteocalcin. Bei Menschen mit RA induzierten medikamentöse JAKi eine knochenaufbauende Wirkung, die sich eindrücklich in der Reparatur von arthritischen Knochenerosionen zeigte. JAKi sind somit auch ein wirksames therapeutisches Instrument zur Steigerung der Osteoblastenfunktion und der Knochenbildung bei RA.<sup>13</sup>

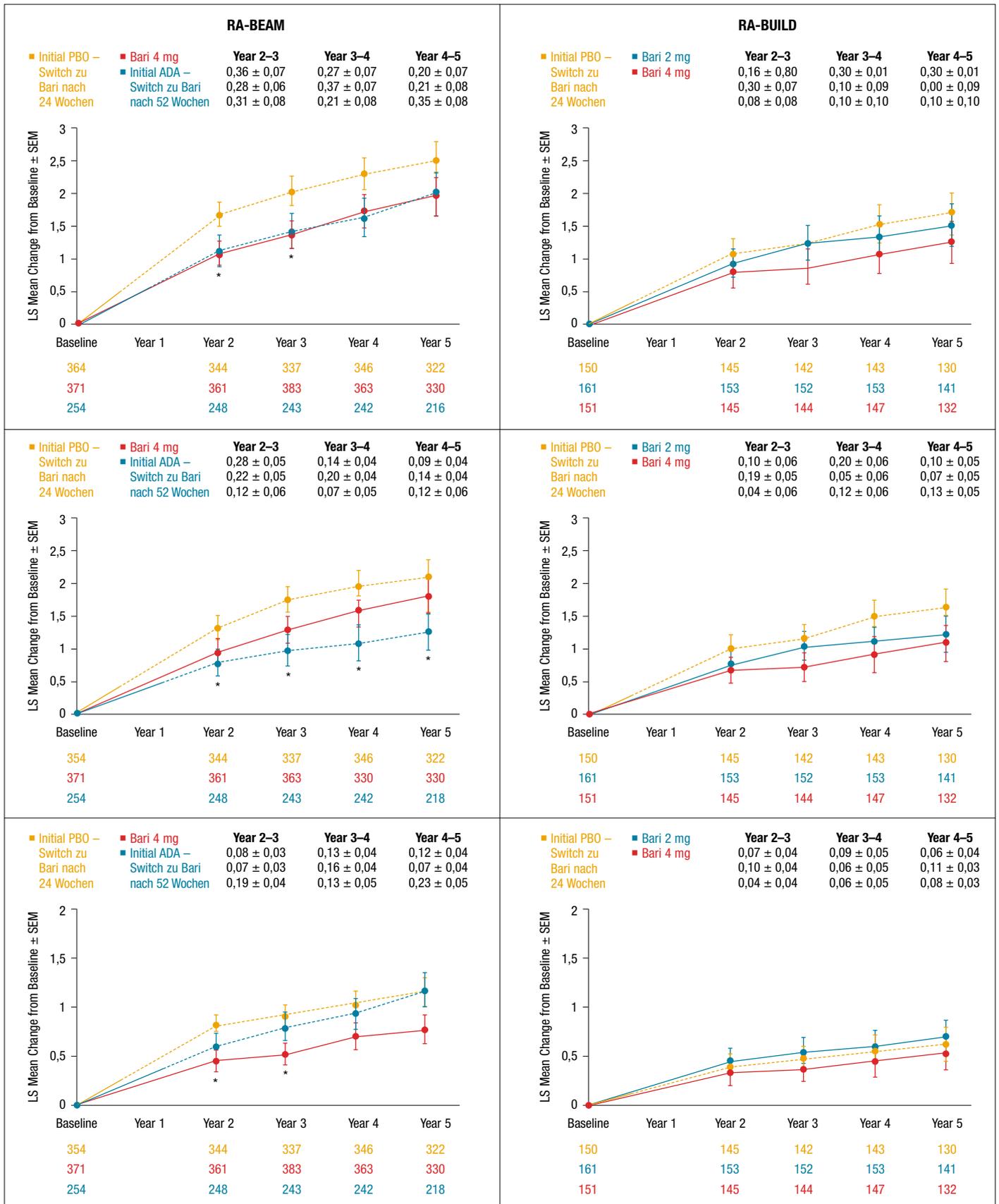
### Baricitinib

Baricitinib ist ein oraler, selektiver und reversibler Inhibitor von Januskinase 1 und 2 in der Dosierung von 4 mg (bzw. 2 mg > 65 Jahren sowie für Patient:innen mit speziellen Risikofaktoren – für nähere Details siehe Fachinformation<sup>15</sup>) täglich und wurde in randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) der Phase III mit positiven klinischen und funktionellen Ergebnissen untersucht. Die Substanz ist für die Behandlung von RA in mehr als 70 Ländern zugelassen. Die Phase-III-Studien haben auch eine signifikante Hemmung der radiologischen Progression bei Patient:innen im ersten und zweiten Behandlungsjahr gezeigt. Diese war unabhängig von der Tatsache, dass diese Patient:innen eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat (MTX) oder ein inadäquates Ansprechen (IR) auf MTX (MTX-IR) oder eine Intoleranz gegenüber mindestens einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD-IR) hatten.<sup>16</sup> Langzeitdaten über einen Behandlungszeitraum von fünf Jahren zeigten auch ein sehr gutes Ansprechen in den Jahren 3–5. Ebenso zeigte sich, dass Patient:innen mit einem IR auf MTX auf einer initialen Therapie mit Baricitinib oder Adalimumab gegenüber Placebo eine nur geringfügige radiografische Progression entwickelten. Ein höherer Anteil von Patient:innen unter Baricitinib 4 mg nach csDMARD-IR hatte weniger radiografische Progression gegenüber initialem Placebo oder Baricitinib in der Dosis von 2 mg. Somit kann anhand der aktuellen und rezenten Studienlage zusammengefasst werden, dass Baricitinib stabil und langfristig einer radiografischen Progression bei rheumatoider Arthritis entgegenwirkt (**Abb. 2**).<sup>17</sup>

### Upadacitinib

Upadacitinib ist ein oraler Hemmer bevorzugt der JAK1- oder JAK1/3-Signalwege<sup>18</sup> in der täglichen Dosierung von 15 mg, ▶

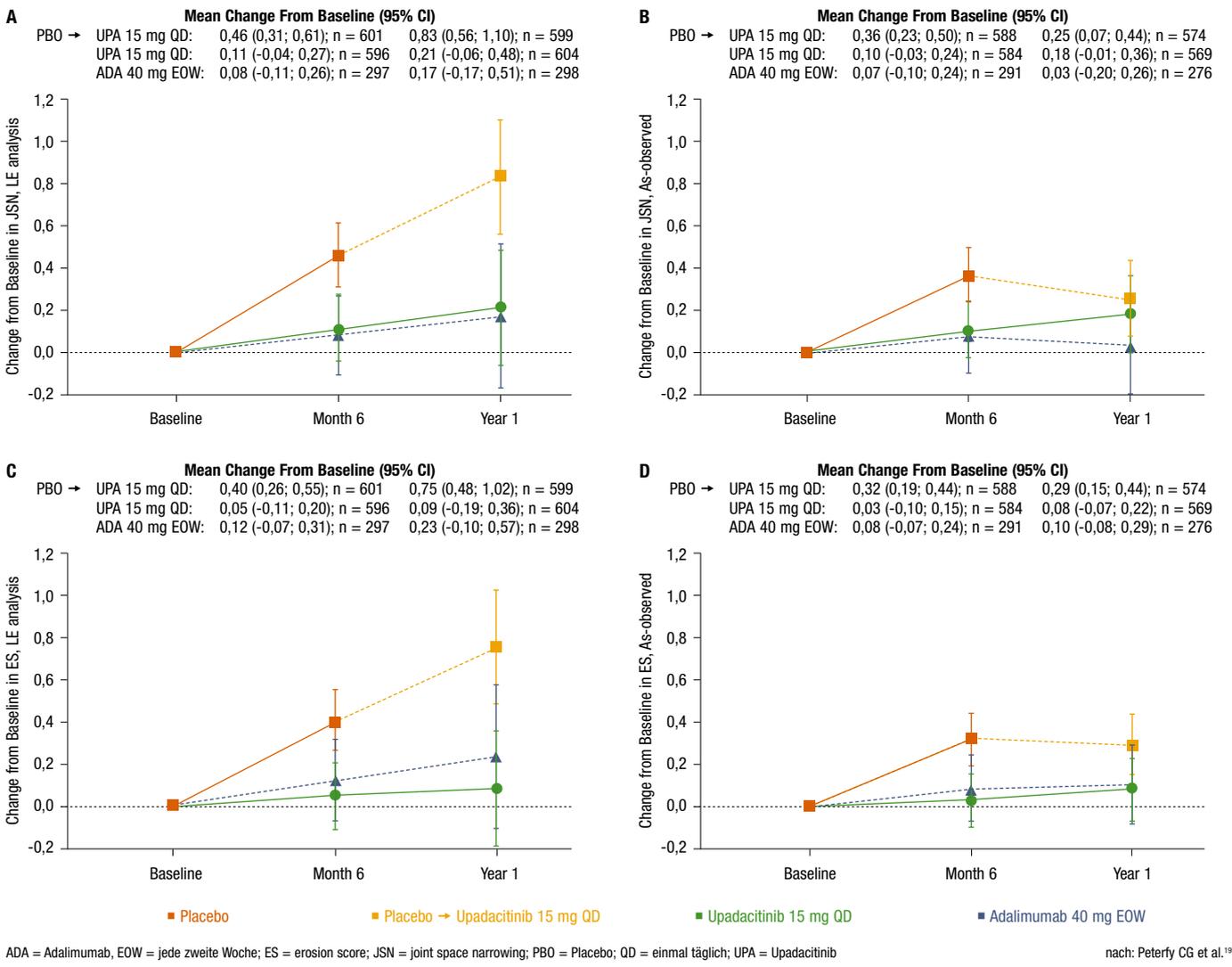
**Abb. 2: Hemmung der radiografischen Progression und des strukturellen Schadens von Gelenken unter Baricitinib; oben: mTSS, Mitte: ES; unten: JSN**



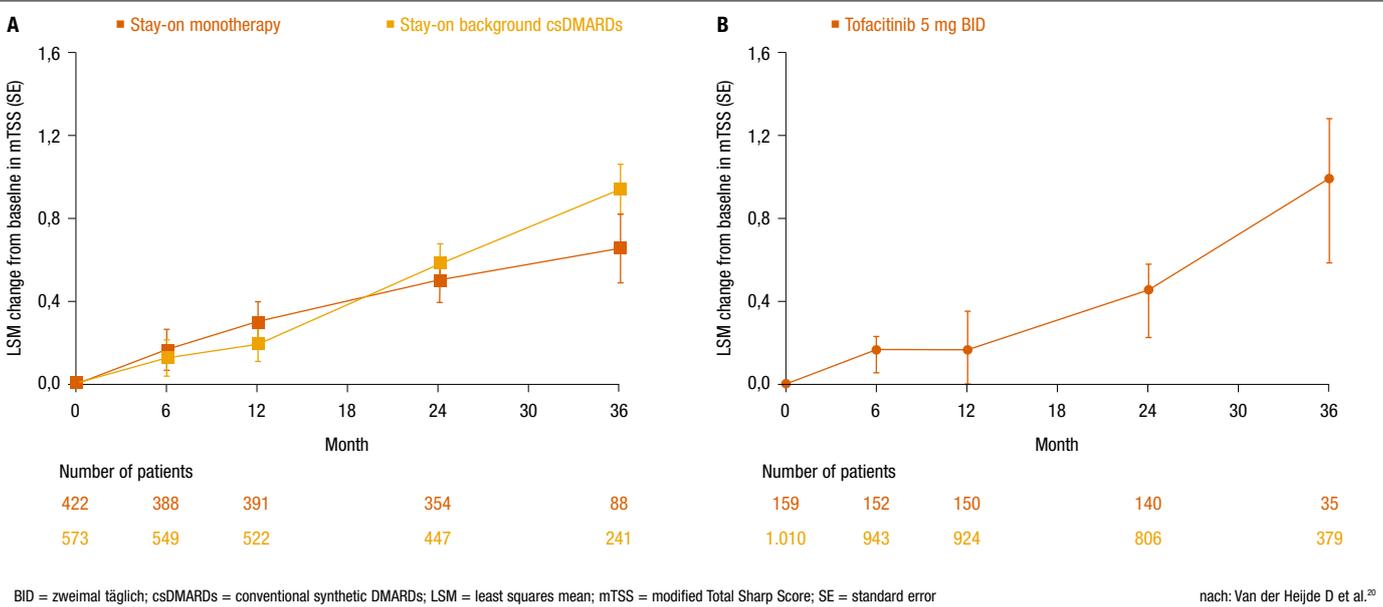
ADA = Adalimumab; Bari = Baricitinib; ES = erosion score; JSN = joint space narrowing; LS = least squares; mTSS = modified Total Sharp Score; PBO = Placebo; RA = rheumatoide Arthritis; SEM = standard error of the mean

nach: Van der Heijde D et al.<sup>17</sup>

**Abb. 3: Gelenkspaltveränderungen (A, B) und Erosionen (C, D) unter Upadacitinib**



**Abb. 4: Radiografische Veränderungen unter Tofacitinib über 36 Monate**



der seit mehreren Jahren für die Behandlung der RA zugelassen ist. Dieser Effekt konnte in einer derartigen Konstellation auch bei einjähriger Therapie nachgewiesen werden. Insbesondere lässt sich ein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo beobachten, jedoch nicht gegenüber Adalimumab (Abb. 3).<sup>19</sup>

### Tofacitinib

Tofacitinib ist ein oraler, selektiver und irreversibler Hemmer der Januskinasen 1, 2 und 3. Die Dosierung in der rheumatoiden Arthritis beträgt 2x täglich je 5 mg. Auch hier zeigte sich wie bei den zuvor beschriebenen anderen Substanzen eine bessere Wirkung gegenüber Placebo in Bezug auf eine radiologische Progression. Bei mit Tofacitinib behandelten Patient:innen wurde über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren eine begrenzte Progression struktureller Schäden beobachtet. Ähnliche Ergebnisse zeigte Tofacitinib als Monotherapie oder Kombinationstherapie bei einem Behandlungszeitraum von bis zu drei Jahren (Abb. 4).<sup>20</sup>

### Zusammenfassung

Das Treat-to-Target in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bezieht sich auf eine rasche und vor allem lang anhaltende Verbesserung der Krankheitsaktivität. Die chronische Inflammation führt zu funktionellen und strukturellen Schäden in gelenksnahen anatomischen Strukturen, zu Schmerzen und zum Verlust an Lebensqualität. Die Patient:innen in den erwähnten Studien waren im Durchschnitt Ende der vierten bzw. Anfang der fünften Lebensdekade und somit mitten im Berufsleben. Eine rasche und anhaltende medikamentöse

Kontrolle der RA verringert Schmerzen und stoppt den Verlust der Gelenksfunktion.

Das therapeutische Armamentarium in der Rheumatologie ist breit gefächert. Die Suppression der chronischen Inflammation verhindert eine Schädigung von Sehnen, Knorpeln und gelenksnahen knöchernen Strukturen. Neben vielen DMARDs stellen die Januskinase-Inhibitoren eine einfach einzunehmende, moderne therapeutische Option dar. Entsprechend ihrem Wirkmechanismus hemmen sie inflammatorische Prozesse und verbessern die Dysbalance der Knochenhomöostase.

Die rheumatoide Arthritis stellt einen gewichtigen Risikofaktor für die Erhöhung des individuellen Knochenbruchrisikos und für die Entwicklung einer manifesten Osteoporose dar. Daher ist auch eine gleichzeitige Abklärung des Organsystems Knochen (Vitamin D/Kalziumstoffwechsel, Knochenmineraldichte) notwendig. ■

<sup>1</sup> Schett G, Gravalles E. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:656–64

<sup>2</sup> Haugeberg G et al., *Arthritis Rheum* 2000; 43:522–30

<sup>3</sup> Harre U et al., *J Clin Invest* 2012; 122:1791–802

<sup>4</sup> Kim S Y et al., *J Bone Miner Res* 2012; 27:789–96

<sup>5</sup> Kume K et al., *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:900–3

<sup>6</sup> Föger-Samwald U et al., *EXCLI J* 2020; 19:1017–37

<sup>7</sup> Kay J et al., *RMD Open* 2022; 8:e002423

<sup>8</sup> Villarino AV et al., *Nat Immunol* 2017; 18:374–84

<sup>9</sup> Damerou A et al., *Int J Mol Sci* 2020; 21:9004

<sup>10</sup> Sims NA. *Exp Mol Med* 2020; 52:1185–97

<sup>11</sup> Grabowski P. *Endocr Dev* 2009; 16:32–48

<sup>12</sup> Black DM, Rosen CJ. *N Engl J Med* 2016; 374:254–62

<sup>13</sup> Adam et al., *Sci Transl Med* 2020; 12:eaay4447

<sup>14</sup> Kerschbaumer A et al., *Ann Rheum Dis* 2020; 79:744–59

<sup>15</sup> EMA, Fachinformation Baricitinib

<sup>16</sup> Dougados M et al., *Ann Rheum Dis* 2017; 76:88–95

<sup>17</sup> Van der Heijde D et al., *J Rheumatol* 2022; 49:133–41

<sup>18</sup> EMA, Fachinformation Upadacitinib

<sup>19</sup> Peterfy CG et al., *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61:3246–56

<sup>20</sup> Van der Heijde D et al., *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60:1708–16

### ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie,  
Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Ottakring

### LECTURE BOARD:

OÄ Dr.<sup>in</sup> Theresa Kapral  
Prim. Dr. Harald Leiss

#### FACHKURZINFORMATION: 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: Rheumatoide Arthritis: Baricitinib wird angewendet 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. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen). Atopische Dermatitis: Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Alopecia areata: Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von schwerer Alopecia areata bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). 4.3 Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA37. 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. Abgabe: Rezept- und Apothekenpflichtig, NR. Stand der Information: Juni 2022. Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

## die FRAGEN

Radiografische Progression und Knochenstoffwechsel unter JAK-Inhibitoren

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: März 2025

Einsendeschluss: 15. März 2025

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **4 von 6 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** [www.diepunkteon.at/rheumatologie](http://www.diepunkteon.at/rheumatologie) oder [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag.<sup>a</sup> Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. März 2025 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter [www.medmedia.at/home/datenschutz/](http://www.medmedia.at/home/datenschutz/), wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

				1	9		
--	--	--	--	---	---	--	--

Geburtsdatum

					-			
--	--	--	--	--	---	--	--	--

ÖÄK-Arztnummer

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

### 1. Welche Antwort ist falsch? (1 richtige Antwort)

- a) Rheumatoide Arthritis verursacht einen Zytokin-Boost im Körper.
- b) Rheumatoide Arthritis erhöht nicht das Knochenbruchrisiko.
- c) Hohes CRP ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose.

### 2. Eine Therapie mit einem synthetischen DMARD ... (1 richtige Antwort)

- a) erhöht das Knochenbruchrisiko.
- b) aktiviert Osteoklasten und hemmt Osteoblasten.
- c) vermindert das Fortschreiten des Verlusts an Knochenmineraldichte.

### 3. Welche Antwort ist falsch? (1 richtige Antwort)

- a) JAK- und STAT-Proteine haben einen Einfluss auf die Knochenhomöostase.
- b) JAK- und STAT-Proteine regulieren das Wachstum von Osteoklasten und Osteoblasten.
- c) JAK- und STAT-Proteine haben keinen Einfluss auf die Apoptose.

### 4. Welche Aussage ist richtig? (1 richtige Antwort)

- a) Baricitinib ist ein oraler, selektiver und reversibler Inhibitor der Januskinase 1 und 2.
- b) Upadacitinib wird in einer Dosierung von 50 mg verabreicht.
- c) Tofacitinib wird jeden zweiten Tag verabreicht.

### 5. In welchem Zeitraum kommt es bei Januskinase-Hemmern zu Verbesserungen der Gelenkspaltveränderungen? (1 richtige Antwort)

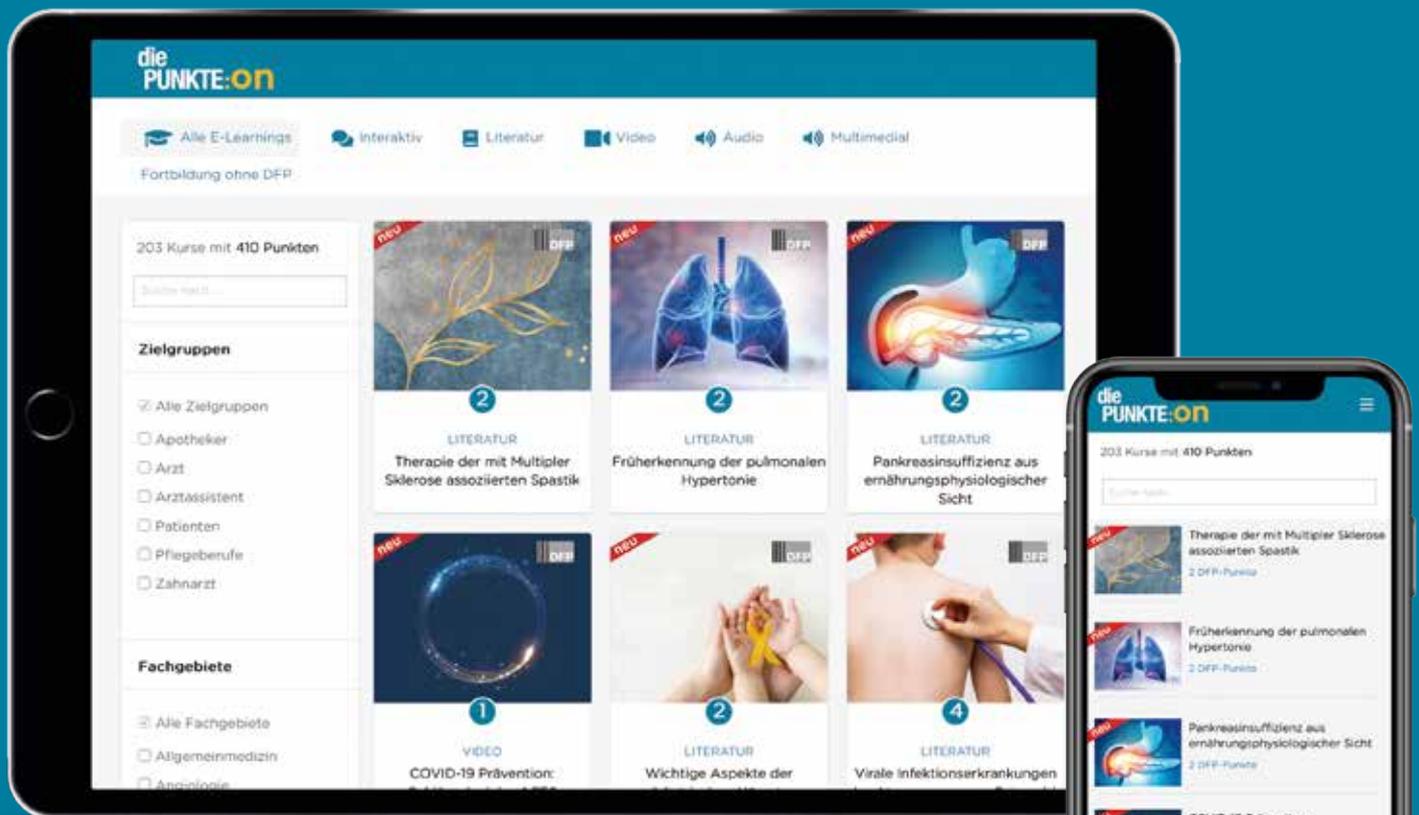
- a) Die Wirkung setzt nach 12–18 Monaten ein.
- b) Die Wirkung setzt nach 24–36 Monaten ein.
- c) Die Wirkung setzt innerhalb von 6 Monaten ein.

### 6. In welcher rheumatologischen medikamentösen Kombination wurden Januskinase-Hemmer in Bezug auf Wirksamkeit der radiografischen Progression nicht untersucht? (1 richtige Antwort)

- a) csDMARD
- b) RANKL-Antikörper
- c) bDMARD

## Wenn Fortbildung punktet ...

- ✓ Mehr als 203 Kurse
- ✓ Mehr als 410 DFP-Punkte
- ✓ Mehr als praktisch



[www.diepunkteon.at](http://www.diepunkteon.at)

# olumiant<sup>®</sup>

(Baricitinib) Tabletten

Für Ihre Patient:innen,  
die ihr Leben wieder  
leben wollen!

**9,3 Jahre – robustes  
und mitunter am besten  
untersuchtes Sicherheitsprofil<sup>1,\*#</sup>**

**Langanhaltende Wirksamkeit  
und Remission bis zu 7 Jahre!<sup>2</sup>**



**Werfen Sie gemeinsam  
mit Prof. Witte einen Blick  
auf kardiovaskuläre  
Risikofaktoren in der RA**



\* Die Europäische Kommission hat die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Abschnitt 4.4) in der Fachinformation für Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) aktualisiert, um Ärzt:innen darüber zu informieren, dass diese Arzneimittel bei folgenden Patient:innen nur dann eingesetzt werden sollten, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen: Patient:innen ab 65 Jahren, Patient:innen mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Raucher:innen oder ehemalige Langzeitraucher:innen), Patient:innen mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte).<sup>3</sup>

# Innerhalb der JAK-Klasse in der Indikation Rheumatoide Arthritis, inkludiert RWE, Register- und klinische Studiendaten.

<sup>1</sup> Taylor PC, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):335-343. <sup>2</sup> Caporali R, et al Ann Rheum Dis 2022 81 630-631. <sup>3</sup> Aktuelle Olumiant<sup>®</sup> Fachinformation.

Fachkurzinformation befindet sich auf Seite 9, PP-BA-AT-1039 April 2023

*Lilly*