

Aus dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Programmbereich Epidemiologie

DISSERTATION

**Inzidente neuropathische Symptome unter Behandlung der  
rheumatoiden Arthritis mit Leflunomid**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Höhne

aus Belzig

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. A. Zink  
2. Prof. Dr. med. M. Rudwaleit  
3. Prof. Dr. med. R. Rau

Datum der Promotion: 1. Februar 2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Rheumatoide Arthritis	1
1.1.1 Epidemiologie und Klassifikation	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.2.1 Ätiologie	3
1.1.2.2 Pathogenese	4
1.1.3 Histopathologie	9
1.1.4 Klinik	10
1.1.4.1 Initialstadium und Erstes Stadium	10
1.1.4.2 Zweites Stadium	11
1.1.4.3 Drittes und viertes Stadium	11
1.1.5 Extraartikuläre Organmanifestationen	12
1.1.6 Beurteilung der Krankheitsaktivität	14
1.1.7 Therapie der rheumatoiden Arthritis	15
1.1.7.1 Therapieplanung	16
1.1.7.2 Primärtherapie	18
1.1.7.3 Sekundärtherapie	18
1.1.7.4 Tertiärtherapie	19
1.1.7.5 Quartärtherapie	19
1.2 Leflunomid	21
1.2.1 Wirkmechanismus	21
1.2.2 Wirksamkeit	22
1.2.3 Anwendungsgebiete	24
1.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	24
1.3 Polyneuropathie	25
1.3.1 Medikamenteninduzierte Polyneuropathie	26
<b>2 Fragestellung der Dissertation</b>	<b>28</b>
2.1 Leflunomid und Polyneuropathie – Aktuelle Studienlage	28
2.2 Problemstellung	30
<b>3 Methoden</b>	<b>33</b>
3.1 Deutsches Biologika-Register RABBIT	33
3.2 Datenerhebung	34

3.2.1	Patienten	34
3.2.2	Datengrundlage	37
3.3	Statistische Analyse	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1	Baseline-Charakteristika	39
4.2	Vergleich der DMARD-Patienten	41
4.2.1	Unterschiede zwischen den DMARD-Patienten bei Studieneinschluss	41
4.2.2	Therapieansprechen bei MTX- und LEF-Patienten	43
4.3	Therapieexposition	44
4.3.1	Patientenjahre unter den verschiedenen Therapien	44
4.3.2	Patientenjahre unter Leflunomid	45
4.4	Zuordnung der Ereignisse zur Therapie	46
4.4.1	Therapie bei Auftreten der Neuropathie (disjunkte Betrachtung)	46
4.4.2	Die einzelnen Therapien schließen einander nicht aus	49
4.5	Cox-Regression	50
4.5.1	Univariate Cox-Regression	50
4.5.2	Multivariate Cox-Regression	51
4.5.2.1	Modell eins	51
4.5.2.2	Modell zwei	53
4.6	Kovariablen zum Zeitpunkt des Ereignisses	56
4.7	Expositionszeit unter Leflunomid bis Eintritt des Ereignisses	59
4.8	Verlauf nach Absetzen von Leflunomid	59
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>62</b>
5.1	Diskussion der Ergebnisse	63
5.1.1	Inzidente Neuropathien unter Leflunomid	63
5.1.2	Inzidente Neuropathien unter TNF- $\alpha$ -Antagonisten	64
5.1.3	Einfluss der Krankheitsaktivität	67
5.1.4	Verlauf nach Absetzen von Leflunomid	69
5.2	Diskussion der Methoden	71
5.3	Klinische Relevanz und Ausblick	72
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>77</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>88</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>89</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>90</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aktueller Konsensus-Therapievorschlag für Patienten mit neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis	17
Abb. 2: Strukturformel Leflunomid	22
Abb. 3: Übersicht zur Bildung des Auswertungsdatensatzes	36
Abb. 4: EULAR-Response nach 6 Monaten Therapie mit Methotrexat bzw. Leflunomid	44
Abb. 5: EULAR-Response nach 12 Monaten Therapie mit Methotrexat bzw. Leflunomid	44
Abb. 6: Patientenjahre unter Leflunomid bis zum Auftreten von neuropathischen Symptomen bzw. Polyneuropathien verglichen mit den Patientenjahren unter Leflunomid am Gesamtbeobachtungszeitraum	48
Abb. 7: Harzard Ratios und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle der multivariaten Cox-Regression für die zusammengefasste Gruppe der Patienten mit Neuropathien	55
Abb. 8: Vergleich der Median-Werte des CRP in mg/l bei Studieneinschluss, 6 Monate vor dem Ereignis und zum Zeitpunkt des Auftretens neuropathischer Symptome bzw. einer Polyneuropathie	58
Abb. 9: Symptomverlauf von Patienten mit neuropathischen Symptomen hinsichtlich des Medikamentenmanagements von Leflunomid nach Auftreten der neuropathischen Symptome	60
Abb. 10: Krankheitsverlauf von Patienten mit Polyneuropathie hinsichtlich des Medikamentenmanagements von Leflunomid nach Auftreten der Polyneuropathie	61

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Neue Klassifikationskriterien der Rheumatoiden Arthritis nach Punktesystem	2
Tab. 2: An der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis beteiligte Zytokine	5
Tab. 3: Symptome und Befunde extraartikulärer Organmanifestationen	14
Tab. 4: Bewertung des DAS28 anhand der EULAR-Response	15
Tab. 5: Entscheidungshilfe nach erstem TNF- $\alpha$ -Antagonisten-Versagen	20
Tab. 6: Vorgehen bei einer Therapiereduktion	20
Tab. 7: Ursachen für das Auftreten einer Polyneuropathie	26
Tab. 8: Ursachen akuter, schwerer, generalisierter peripherer Neuropathien und deren Erscheinungsbild	26
Tab. 9: MedDRA-Terms zur Identifizierung von Patienten mit neu aufgetretenen Neuropathien	35
Tab. 10: Vergleich der Baseline-Charakteristika aller Patienten hinsichtlich Biologika- und Kontrollgruppe	39
Tab. 11: Vergleich der Baseline-Charakteristika von Patienten ohne Neuropathien mit Patienten mit Polyneuropathie bzw. neuropathischen Symptomen	40
Tab. 12: Vergleich der Baseline-Charakteristika von Patienten mit Polyneuropathie und neuropathischen Symptomen	41
Tab. 13: Vergleich der mit den Basistherapeutika Methotrexat, Leflunomid, Ciclosporin und Azathioprin behandelten Patienten bei Studieneinschluss	42
Tab. 14: Vergleich der DAS28-Entwicklung innerhalb des ersten Therapiejahres bei Methotrexat- und Leflunomid-Patienten	43
Tab. 15: Therapieexposition	45
Tab. 16: Therapieexposition gegenüber Leflunomid hinsichtlich ihres Anteils am Gesamtbeobachtungszeitraum, angegeben in Jahren	46
Tab. 17: Verteilung der Patienten mit Polyneuropathie bzw. neuropathischen Symptomen auf die verschiedenen Gruppen	47
Tab. 18: Inzidenzraten pro 1000 Patientenjahre und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, wenn sich die verschiedenen Therapien gegenseitig ausschließen	48
Tab. 19: Inzidenzraten pro 1000 Patientenjahre und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle, wenn sich die Therapien gegenseitig nicht ausschließen	49

Tab. 20: Univariate Cox-Regression der medikamentösen Therapie bei Patienten mit Polyneuropathie oder neuropathischen Symptomen	50
Tab. 21: Univariate Cox-Regression weiterer möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von Polyneuropathien oder neuropathischer Symptome	51
Tab. 22: Multivariate Cox-Regression bei computergestützter Variablenselektion für Patienten mit neuropathischen Symptomen	52
Tab. 23: Multivariate Cox-Regression bei computergestützter Variablenselektion für Patienten mit Polyneuropathie	53
Tab. 24: Multivariate Cox-Regression bei computergestützter Variablenselektion für die zusammengefasste Gruppe von Patienten mit neuropathischen Symptomen oder Polyneuropathie	53
Tab. 25: Multivariate Cox-Regression für die Patientengruppe mit neuropathischen Symptomen bei eigener Variablenauswahl	54
Tab. 26: Multivariate Cox-Regression für die Patientengruppe mit Polyneuropathien bei eigener Variablenauswahl	54
Tab. 27: Kovariablen zum letzten Messzeitpunkt vor dem Eintreten einer Polyneuropathie bzw. neuropathischer Symptome verglichen mit den dazugehörigen Baseline-Angaben	56
Tab. 28: CRP-Werte in mg/l zu unterschiedlichen Messzeitpunkten bei Patienten mit neuropathischen Symptomen bzw. Polyneuropathie	57
Tab. 29: Expositionszeiten der mit Leflunomid behandelten Patienten, bis zum Auftreten des Ereignisses, Angabe in Monaten	59

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatologie
AZA	Azathioprin
BL	Baseline
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	zyklisches citrulliniertes Peptid
CD	cluster of differentiation
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DAS	Disease Activity Score
DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittelbehörde)
et al.	et alii (und andere)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FGF	fibroblast-growth-factor
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio (Hazardrate)
IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INF	Interferon
LEF	Leflunomid
MCV	mutiertes citrulliniertes Vimentin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)



MMP	Matrixmetalloproteinasen
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
npS	neuropathische Symptome
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PASW	Predictive Analysis SoftWare
PNP	Polyneuropathie
PNS	peripheres Nervensystem
p-Wert	Signifikanzwert
RA	Rheumatoide Arthritis
RABBIT	Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologika-Therapie
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa-B
RF	Rheumafaktor
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SAS	Statistical Analysis System
SE	shared epitopes
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSZ	Sulfasalazin
Tab.	Tabelle
TGF	transforming-growth-factor
Th	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UDP	Uridindiphosphat
UMP	Uridinmonophosphat
US	United States
Vit.	Vitamin
vs.	versus

# 1 Einleitung

## 1.1 Rheumatoide Arthritis

### 1.1.1 Epidemiologie und Klassifikation

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die über eine Synovialitis zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis führt. Fakultativ kann es zum Auftreten extraartikulärer Organmanifestationen kommen. Der Erkrankungsverlauf erfolgt schubweise und progredient und kann zu Gelenkdestruktion und Invalidität führen [1].

Die RA weist weder eine geklärte Ätiologie auf noch gibt es pathognomonische Laborwerte oder klinische Befunde zur Diagnose der Erkrankung [2]. Alle Angaben zur Epidemiologie erfolgen unter Zuhilfenahme von Klassifikationskriterien. Erste Kriterien wurden 1956 von der American Rheumatism Association 1956 festgelegt und 1987 vom American College of Rheumatology (ACR) modifiziert. Diese Kriterien werden weltweit angewandt [3]. Nachteil der bisherigen Klassifikation ist vor allem, dass die Kriterien erst relativ spät im Krankheitsverlauf zutreffend sind. Da eine möglichst frühe Therapie die beste Prognose aufweist und daher angestrebt wird, ist es wichtig, die RA nicht erst bei eindeutigem Krankheitsbild, sondern möglichst frühzeitig diagnostizieren und klassifizieren zu können. Deshalb entwickelte das ACR in Zusammenarbeit mit der European League Against Rheumatism (EULAR) 2009 neue Klassifikationskriterien [4]. Nach diesen Kriterien wird anamnestisch und aktuell eine Synovitis mindestens eines Gelenkes gefordert. Diese muss durch klinische Untersuchung, Sonografie oder MRT gesichert sein und darf nicht durch eine andere Erkrankung besser erklärt werden können. Sind in einer radiologischen Nativaufnahme RA-typische Erosionen sichtbar, kann die RA ohne das Hinzuziehen weiterer Kriterien diagnostiziert werden. Ansonsten wird das in Tabelle 1 vorgestellte Punktesystem verwendet. Werden mehr als 6 Punkte vergeben, gilt die RA als gesichert [4].

Tab. 1: Neue Klassifikationskriterien der Rheumatoiden Arthritis nach Punktesystem, nach [4]

	exakt bestimmt	re-skaliert und gerundet
<b>Gelenkbeteiligung</b>		
mittlere bzw. große Gelenke:		
1 Gelenk betroffen	0	0
>1 nicht-symmetrisches Gelenk	10,2	1
>1 symmetrisches Gelenk	16,1	1,5
1-3 kleine Gelenke betroffen	21,2	2
4-10 kleine Gelenke betroffen	28,8	3
>10 Gelenke (inkl. kleine) betroffen	50,8	5
<b>Serologie</b>		
weder RF noch ACPA positiv	0	0
mind. 1 Test niedrig-positiv	22,0	2
mind. 1 Test hoch-positiv	33,9	3,5
<b>Dauer der Synovitis</b>		
<6 Wochen	0	0
>6 Wochen	9,3	0,5
<b>Akute-Phase-Proteine</b>		
weder CRP noch ESR abnormal	0	0
sowohl CRP als auch ESR abnormal	5,9	1

ACPA, Antikörper gegen citrullinierte Peptide; CRP, C-reaktives Protein; ESR, Erythrozytensedimentationsrate; RF, Rheumafaktor

Die alten ACR-Kriterien sollen mit einer Spezifität von 89% und einer Sensitivität von 91% die RA von anderen rheumatischen Erkrankungen unterscheiden können. Trotzdem können, wie auch unter Verwendung der neuen Kriterien, Verwechslungen mit anderen Erkrankungen wie undifferenzierte Arthritis, Spondyloarthritiden mit peripherem Gelenkbefall oder viral induzierten Arthritiden nicht immer sicher ausgeschlossen werden. Dies erklärt die Schwierigkeit, präzise Angaben zu Inzidenz und Prävalenz der RA zu machen. Mit Hilfe der alten ACR-Klassifikationskriterien wird in Deutschland die Prävalenz der RA unter der erwachsenen Bevölkerung zwischen 0,5% und 0,8% geschätzt [5]. Diese Zahlen wurden durch neuere europäische [6] und US-amerikanische [7] Studien bestätigt. Nach Kuipers und Zeidler (2008) würden Klima, Rasse oder soziale Schicht die Häufigkeit der RA nicht beeinflussen [2]. Silman (2009) berichtet aber von einem gehäuften Auftreten der RA unter amerikanischen Ureinwohnern wie den Pima-Indianern in Arizona oder den Eskimos in Alaska. Hingegen soll die Prävalenz unter den afrikanischen Völkern niedriger als in Europa sein. In Asien und Australien zeigten sich im Wesentlichen keine Unterschiede zur europäischen Datenlage [3].

Der Höhepunkt der Neuerkrankung liegt im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt, wobei bei fast zwei Drittel der Patienten die Erkrankung vor dem 60igsten Lebensjahr beginnt [8]. Obwohl Frauen insgesamt 2- bis 3-mal häufiger an RA erkranken als Männer [1], manifestiert sich die Erkrankung nach dem 60. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig [6]. Das Risiko an RA zu versterben, steigt mit zunehmender Krankheitsschwere, wobei sich bei Frauen unabhängig davon eine höhere Sterblichkeit zeigt [9]. Verantwortlich für die erhöhte Mortalität sind sowohl primäre Gründe wie rheumabedingte Organschäden, aber auch sekundäre wie Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie oder Infektionen [10]. Eine 2004 veröffentlichte prospektive Studie zum Vergleich der Mortalität von RA-Patienten zur Gesamtbevölkerung ergab für die an RA-Erkrankten eine nach 11 Krankheitsjahren um 15%, nach 20 Krankheitsjahren um 60% und nach 40 Krankheitsjahren um 240% erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben [11]. Mit den neuen medikamentösen Therapiemöglichkeiten und der damit verbundenen Minderung der Krankheitsschwere ist die Mortalität der Erkrankung in den letzten Jahren zurückgegangen [3]. Bei sehr schwer erkrankten Patienten, deren Krankheitsaktivität man medikamentös kaum eindämmen kann, vergleicht man die Lebenserwartung mit der von Patienten, die an einem Morbus Hodgkin im Stadium 4 erkrankt sind [12].

## **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

### **1.1.2.1 Ätiologie**

Die Ätiologie der RA ist unbekannt. Experimentelle Daten weisen allerdings darauf hin, dass unterschiedliche Faktoren in genetisch prädisponierten Individuen zur Auslösung einer RA führen könnten [2]. Als auslösende Faktoren werden Viren (z.B. Epstein-Barr-Virus, humaner Parovirus), Bakterien (Mykoplasmen, Mykobakterien, Proteus mirabilis) und Rauchen diskutiert [2; 3]. Außerdem wird dem Einfluss von Schwangerschaft und Sexualhormonen Bedeutung beigemessen. Uneindeutig ist die Rolle oraler Kontrazeptiva, die das Auftreten einer RA möglicherweise verzögern [3]. Während einer Schwangerschaft ist häufig ein Rückgang der Symptomatik um 40-80% zu beobachten [13].

Dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen, zeigt eine für die RA bei eineiigen Zwillingen 10-mal höhere Konkordanzrate als bei zweieiigen. Bei eineiigen Zwillingen ergab sich für maligne Verlaufsformen sogar ein 30-fach erhöhtes Risiko. Die

dafür verantwortlichen Genorte sind noch nicht ausreichend definiert. Bekannt ist jedoch die Assoziation der Erkrankung mit bestimmten Allelen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) auf Chromosom 6. Die MHC-Klasse-II-Allele DR4 (DRB1\*04) und DR1 (DRB1\*01) sind verstärkt mit RA assoziiert. Eine Assoziation zu MHC-Klasse-I-Allelen wurde jedoch nicht gefunden [2].

Hoch auflösende DNS-Untersuchungsmethoden haben gezeigt, dass es eine Vielzahl von unterschiedlichen Allelen innerhalb des HLA-DRB1 Gens gibt, die mit RA assoziiert sind. Diese haben alle eine gemeinsame Aminosäuresequenz auf der Position 70-74 der hypervariablen Region in diesem Gen. Diese Region wird bezogen auf die RA typischerweise auch als „shared epitopes“ (SE) bezeichnet. Auf dieser Region kommt es zu einer vorwiegenden Präsentation arthritogener Peptide, was zu einem verstärkten Wachstum von T-Zell-Populationen führt. Zudem wurde festgestellt, dass die SEs der DR4- $\beta$ -Kette viralen Proteinen (Eptein-Barr-Virus GP 110) und bakteriellen Hitzeschock-Proteinen (E. coli DNA J) ähneln. Rein hypothetisch nimmt man an, dass spezifische T-Zellen gegen die Erregerproteinstrukturen stimuliert werden. Dabei können die Erregerproteinstrukturen nicht von der 3. hypervariablen Region des DR-4-Moleküls unterschieden werden, wodurch Autoimmunität, Autoaggression und chronische Entzündungen entstehen [2].

#### 1.1.2.2 Pathogenese

Für die RA existieren zahlreiche Studien über Pathomechanismen. Dabei konnte allerdings kaum geklärt werden, ob die untersuchten Pathomechanismen am Krankheitsgeschehen primär, sekundär oder tertiär beteiligt sind [2]. Eine entscheidende Rolle scheint jedoch eine fehlgeleitete Aktivierung des Immunsystems zu spielen. Dabei ist die Ereignisabfolge komplex und von vielen Zellen des Immunsystems und Zytokinen geprägt. Zytokine fördern die Aktivierung von Fibroblasten, Chondrozyten und Osteoklasten und stimulieren u.a. die Produktion von Matrixmetalloproteinasen. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Zytokine, die nachweislich an der Pathogenese der RA beteiligt sind [14].

Tab. 2: An der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis beteiligte Zytokine, modifiziert und erweitert nach [14].

Zytokin	Anmerkungen
IL-1	Aktiviert T-Zellen. Aktiviert Osteoklasten. Aktiviert MMP, die den Knorpel zerstören.
IL-2	Stimuliert die T-Zell Proliferation. Fördert die Produktion zahlreicher anderer proinflammatorisch wirkender Zytokine.
IFN-gamma	Induktion verschiedener proinflammatorisch wirkender Moleküle. Steigert die MHC Klasse II Expression auf antigenpräsentierenden Zellen. Steigert die Expression von interzellulären Adhäsionsmolekülen. Stimuliert das Wachstum von Th-1-Zellen.
TNF- $\alpha$	Stimuliert die Expression von MHC Klasse II auf antigenpräsentierenden Zellen. Steigert die Expression von interzellulären Adhäsionsmolekülen. Aktiviert Osteoklasten und MMP.
IL-4	Inhibiert die Produktion inflammatorisch wirkender Zytokine. Stimuliert die B-Zell-Differenzierung und deren Antikörperproduktion.
IL-6	Stimuliert die B-Zell-Differenzierung und deren Antikörperproduktion. Aktiviert Osteoklasten.
IL-8	Fördert die Migration Neutrophiler ins Synovialgewebe.
IL-10	Inhibiert die Aktivität proinflammatorisch wirkender Zytokine.
TGF-beta	Fördert Fibrose und ist möglicherweise für Fibrose und Ankylose im Spätstadium der Erkrankung verantwortlich.
IL-12	Stimuliert das Wachstum der Th-1-Zellen. Aktiviert die natürlichen Killerzellen.
IL-15	Induziert die T-Zellaktivierung in einer IL-2 defizienten Umgebung. Vermittelt antigenunabhängige TNF- $\alpha$ -Produktion.
IL-17	Aktivierung proinflammatorischer Zytokine. Freisetzung von MMP. Stimulation der Osteoklasten [15].

IL, Interleukin; MMP, Matrixmetalloproteinasen; IFN, Interferon; MHC, Haupthistokompatibilitätskomplex; Th, T-Helferzellen; TNF, Tumornekrosefaktor; TGF, transformierender Wachstumsfaktor.

Neben den Zytokinen spielen Autoantikörper eine wichtige Rolle in der Pathogenese der RA. Sie haben darüber hinaus einen wichtigen Stellenwert in der Frühdiagnostik der RA und besitzen teilweise prognostische Eigenschaften [16].

### **Rheumafaktoren**

Als Rheumafaktoren werden Autoantikörper gegen das Fc-Fragment der Immunglobulin-M- oder auch Immunglobulin-A-Moleküle bezeichnet. Sie sind für die RA typisch, doch nicht pathognomonisch, da sie auch im Rahmen anderer Erkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, Sarkoidose, Lues, Tuberkulose, Endokarditis lenta, Hepatitis C) und bei über 60-jährigen Gesunden bis zu etwa 10% auftreten [16]. In der Diagnostik ist der Nachweis von IgM-Rheumafaktor am weitesten verbreitet. Da der IgA-Rheumafaktor bereits bei Frühmanifestation eine hohe Sensitivität zeigt und dieser mit einem erosiven Verlauf zu korrelieren scheint, wird ihm zunehmende Bedeutung beigemessen [17]. Die Sensitivität des Rheumafaktors beträgt für die RA 60-80%. Bei etablierter Erkrankung und hohem Antikörpertiter wird eine Spezifität von 80-95% angegeben. Ein gleichzeitiger Nachweis von IgM- und IgA-Rheumafaktoren findet

sich praktisch ausschließlich bei der RA. Klinisch Gesunde mit positivem IgM- und IgA-Rheumafaktor haben ein höheres Risiko an RA zu erkranken [16].

### ***Zyklisches citrulliniertes Peptid (CCP)-Antikörper***

Die Anwesenheit von CCP-Antikörpern im Patientenblut ist für die Diagnose und Prognose der RA zu einer wichtigen Entdeckung geworden. Die Antikörper richten sich gegen Peptide, die durch Citrullinierung, z.B. in aktivierten Monozyten oder Makrophagen, anstatt der Aminosäure Arginin Citrullin enthalten. Dieser Umwandlungsprozess des positiv geladenen Arginin ins neutrale Citrullin findet auch bei Gesunden, vor allem in Zellen mit einer übernormal hohen Kalziumkonzentration, statt [18]. Die Sensitivität der CCP-Antikörper liegt zwar mit etwa 65% unter dem Wert der Rheumafaktoren, ihre Spezifität beträgt hingegen über 95% [19]. Außerdem können CCP-Antikörper schon Jahre vor der Krankheitsmanifestation nachweisbar sein [1] und prognostizieren in der Regel einen schweren Krankheitsverlauf [20]. Die Kombination des exogenen Risikofaktors Rauchen, welcher Citrullinierungsprozesse erhöht, mit endogenen Risikofaktoren („shared epitope“) potenzieren das Risiko des Auftretens einer RA, weshalb die Abfolge Rauchen → Citrullinierung → CCP-Antikörper als eine Möglichkeit der Pathogenese angesehen wird [21].

### ***Modifiziertes Vimentin, Fibrin und $\alpha$ -Enolase***

Citrulliniertes Vimentin und Fibrinogen sind weitere relevante Autoantigene mit Expression im Synoviagewebe. Citrulliniertes Vimentin ist das Zielantigen der Sa-Antikörper und hat mit >98% eine hohe Spezifität für die RA [22]. Es ist nicht nur durch Citrullinierung, sondern auch durch Mutation in seinen Antigeneigenschaften beeinflusst [23]. Mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV) kann mittels ELISA bestimmt werden. Dabei scheinen Sensitivität und Spezifität mit denen von Anti-CCP-Antikörpern vergleichbar zu sein [23]. Ein Vorteil gegenüber der Bestimmung von Anti-CCP-Antikörper scheint eine signifikante Korrelation zwischen Anti-MCV-Antikörpertiter und Schweregrad der RA sowie Krankheitsaktivität (DAS) zu sein [16].

Der Nachweis von anti-citrullinierten Fibrinogenantikörpern ist ebenfalls mit einer hohen diagnostischen Spezifität und Sensitivität für die RA beschrieben [24]. Für ein weiteres citrulliniertes Autoantigen, der  $\alpha$ -Enolase, liegen bisher keine ausreichend publizierten Ergebnisse zur diagnostischen Sensitivität und Spezifität vor [16].

### ***RA33-Antikörper***

Mit einer diagnostischen Spezifität zwischen 69 und 96% gelten RA33-Antikörper als zusätzlicher serologischer Parameter die zur Diagnostik der RA verwendet werden könnten. Die Sensitivität der RA33-Antikörper schwankt in Abhängigkeit der untersuchten Population in West- und Mitteleuropa zwischen 26 und 35%. Ihr Auftreten ist unabhängig vom Rheumafaktor und beträgt bei seronegativer RA etwa 45%. Da Anti-RA33-Antikörper häufig schon bei früher RA auftreten, liegt deren diagnostische Wertigkeit vor allem in der Detektierung von RA-Verdachtsfällen [25].

An der Pathogenese der RA sind eine Reihe von Zellreihen beteiligt, die im Folgenden kurz vorgestellt werden:

### ***Makrophagen und Synovialfibroblasten***

Makrophagen und eine Reihe von ihnen abgeleiteter Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), TNF- $\alpha$ , „platelet-derived growth-factor“ (PDGF), „fibroblast-growth-factor“ (FGF) und „transforming growth-factors“ (TGF) sind in großer Anzahl in der entzündeten Synovialis enthalten. Dabei sind IL-1 und TNF- $\alpha$  wichtige Stimulantien der Prostaglandin-, Kollagenase- und Metalloproteinaseproduktion von Synovialfibroblasten und Chondrozyten [2]. Über Synovialfibroblasten stimuliert IL-1 die Produktion von IL-6, was wiederum in der Leber die Synthese von Akute-Phase-Proteinen induziert. Durch die Stimulation von PDGF, FGF, IL-1 und TNF- $\alpha$  entwickeln sich Synovialfibroblasten und Bindegewebszellen zu einem abnormen und invasiven Phänotyp, welcher vorherrschend in der knochenschädigenden Pannusformation ist. Die Aktivierung der Makrophagen erfolgt über Phagozytose von Fremdkörpermaterialien, Bindung von Komplementfragmenten und Immunkomplexen oder durch Zytokine, die von T-Lymphozyten abgeleitet wurden [2].

### ***T- und B-Lymphozyten***

Die Synovia RA-geschädigter Gelenke enthält eine große Anzahl an aktivierten T-Lymphozyten, die eine wesentliche Rolle in der Induktion, Aufrechterhaltung und den Rezidiven der RA spielen. Dabei wird den Th-1-Zellen eine Verursacherrolle und den Th-2-Zellen eine protektive Rolle bei der Entstehung chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen zugesprochen [26].



Neben den Th-1- und Th-2-Zellen erlangten in den letzten Jahren zunehmend auch regulative T-Zellen (Treg) und Th-17-Zellen an Bedeutung. Die Differenzierung von Th-17-Zellen wird vor allem über TGF- $\beta$  und IL-6 gesteuert. Th-17-Zellen sollen maßgeblich Autoimmunerkrankungen wie die RA fördern. Sie produzieren IL-17, das bereits in frühen Krankheitsstadien in Synovialflüssigkeit und Serum von RA-Patienten erhöht ist. Zielzellen von IL-17 sind Makrophagen, Chondrozyten, Fibroblasten und Osteoblasten. Diese setzen IL-6 frei und fördern so ihre eigene Proliferation. Zelltypen mit IL-17-Rezeptor setzen nach Aktivierung proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-1, TNF, IL-8 und Matrixmetalloproteinasen (MMP) frei. Durch die MMP-Induktion wird der lokale Matrixabbau und die Knochenresorption aufrechterhalten. Außerdem führt IL-17 zu vermehrter Osteoklastenaktivität. Dies geschieht über die Expression des RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB)-Liganden. Das Ausmaß der IL-17-Produktion in Synovialzellen ist bei RA-Patienten ein Prädiktor für die Gelenkzerstörung [15].

B-Lymphozyten und Immunglobulin-produzierende Plasmazellen sind direkt und indirekt an der immunologischen Regulation der RA involviert. Man vermutet ihre Bildung in der Synovialmembran, da die Konzentration der von ihnen produzierten Rheumafaktoren und anti-CCP-Antikörper dort besonders hoch ist. B-Zellen fungieren außerdem als antigenpräsentierende Zellen, produzieren Zytokine und regulieren die T-Zell-Aktivierung [27].

### ***Endothelzellen***

Endothelzellen sind in der Pathogenese der RA von besonderer Bedeutung. Sie reagieren auf die Ausschüttung von Zytokinen (IL-1, TNF- $\alpha$ , Interferon) mit der Expressierung von Adhäsionsmolekülen. An diese können Lymphozyten und Monozyten binden und so zum Entzündungsort emigrieren. Außerdem scheinen tierexperimentelle Daten zur medikamentösen Angiogeneseinhibition zu bestätigen, dass in der entzündeten Synovialis der Prozess der Neovaskularisation eine wesentliche Rolle bei der Gelenkdestruktion spielt [2].

### ***Osteoklasten***

Nach neuesten Erkenntnissen sind Osteoklasten maßgeblich an der Entwicklung von Erosionen beteiligt. So konnte durch osteoklasteninhibierende Bisphosphonattherapie eine Reduktion der Erosivität erreicht werden. Die Inhibition des osteoklasten-

aktivierenden Rezeptoraktivators NF- $\kappa$ B-Liganden (RANKL) blieb zwar hinsichtlich der Entzündungsaktivität ohne Effekt, konnte aber eine äußerst protektive Wirkung vor Knochenschäden und geringgradig auch vor Knorpelschwund zeigen [2].

### ***Neutrophile Granulozyten***

Neutrophile Granulozyten tragen über die Freisetzung ihrer Proteinase, Prostaglandine, Leukotriene und O<sub>2</sub>-Radikale zur Gelenkentzündung und Destruktion bei [2].

### ***Neurale Strukturen***

Von sensorisch afferenten und sympathisch efferenten Nerven werden Neuropeptide in entzündete Gelenke abgegeben. Diese stimulieren Synovialfibroblasten und Makrophagen zur Prostaglandin- und Metalloproteinsynthese [2].

Die Allgemeinsymptome der RA resultieren vermutlich aus der im Rahmen der lokalen und systemischen Entzündung stattfindenden Freisetzung von Zytokinen (IL-1, TNF- $\alpha$ , Interferon). Organmanifestationen lassen sich unter anderem auf die Ablagerung von Immunkomplexen in den Gefäßen von Organen und Bindegewebe zurückführen [2].

### **1.1.3 Histopathologie**

Die primären histopathologischen Veränderungen finden in der Synovialmembran statt. Zuerst lässt sich eine Aktivierung der synovialen mikrovaskulären Endothelzellen nachweisen. Diese schwellen an wodurch intrazelluläre Lücken in den Gefäßwänden entstehen. Das Lumen der kleinen Gefäße wird durch Leukozyten, Thrombozyten und Fibringerinnsel verschlossen. Dies führt zur Plasmaexudation mit Ödembildung in der subsynovialen Deckzellschicht und Exudation in die Gelenkhöhle. Dabei finden sich zuerst mononukleäre Zellen in den tieferen Schichten der Synovialmembran und dann neutrophile Granulozyten in deren oberen Schichten. Sie ordnen sich dort um die abnormen Blutgefäße an. In fokalen Aggregaten sammeln sich CD-4-positive T-Lymphozyten. Diese sind von rheumafaktorbildenden Plasmazellen umgeben. Außerdem liegen zwischen diesen lymphozytären Aggregaten noch zerstreute Aggregate mononukleärer Zellen, die aus Makrophagen, T- und B-Lymphozyten und Plasmazellen bestehen. Die eigentlich aus 1-3 Zellreihen bestehende synoviale

Deckzellschicht hypertrophiert und reicht mitsamt seiner villösen Fortsätze in die Gelenkhöhle hinein [2].

Im Synovialmembrangewebe sind die meisten Zellen hochaktivierte und invasiv wachsende fibroblastenähnliche Zellen. Sie wachsen zusammen mit neuen Blutgefäßen, bevorzugt an der Stelle, an der die Synovialmembran dem Knochen anliegt, destruierend in die periartikulären Knochen und Knorpel ein. Dieses Gewebe zeigt durch autonomes Wachstum und Zerstörung von Nachbargewebe Züge malignen Gewebes und wird als Pannus bezeichnet [2].

Im Rahmen der fortschreitenden Erkrankung werden periartikulärer Knochen und Knorpel zunehmend zerstört. Die Gelenkkapsel erfährt eine Überdehnung und wird partiell geschädigt. Subchondraler Knochen wird, teilweise durch eine gesteigerte Osteoblastenaktivität, verstärkt abgebaut. Außerdem kommt es zum Knorpelverlust durch Degradierung der extrazellulären Kollagen- und Proteoglykanmatrix infolge reduzierter Kollagen- und Proteoglykansynthese und zytokininduzierter Synthese von Kollagenasen und Tansin/Stromelysin durch Chondrozyten. Als Ergebnis findet man mit zunehmender Gelenkzerstörung Deformationen, Subluxationen, Luxationen bzw. Ankylosierungen [2].

#### **1.1.4 Klinik**

##### **1.1.4.1 Initialstadium und Erstes Stadium**

Etwa ein Fünftel der Patienten mit RA zeigen bei Krankheitsbeginn ein unspezifisches Vorstadium mit Allgemeinsymptomen (Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, subfebrile Temperaturen, Parästhesien). Dieses Stadium kann Tage bis Monate dauern und geht der eigentlichen Manifestation der RA voraus [28]. Die erst später einsetzende flüchtige Morgensteifigkeit sowie Gelenkschmerzen und -schwellungen weisen dann auf eine Entzündung hin. Dabei ist ein zumeist symmetrischer Befall der Fingergrund-, Fingermittel- und Handgelenke typisch. Die Gelenke sind überwärmt, druckschmerzhaft und prall elastisch (Erguss) oder weich (Synovialitis). Eine Synovialitis zeigt sich auch häufig an den Zehengrundgelenken, wohingegen seltener andere periphere Gelenke, wie das Kiefergelenk oder die kleinen Gelenke der Halswirbelsäule, zuerst betroffen sind. Die Endgelenke der Finger und Zehen bleiben hingegen nahezu immer unbetroffen [2]. Bestehen Schmerzen im Vorfußbereich, können diese ein frühzeitiger

Hinweis auf eine Arthritis der Zehengrundgelenke sein [28]. Etwa 30% der Patienten zeigen bezüglich Symmetrie, Lokalisation (Schulter-, Kniegelenk) und Verteilung (monoartikulär, oligoartikulär) ein atypisches Bild. Bei etwa 5-20% der Patienten kommt es innerhalb weniger Tage zu einem akuten Krankheitsbeginn, verbunden mit zahlreichen Gelenkschwellungen, starken Schmerzen und äußerst reduziertem Allgemeinbefinden [28; 2].

Besonders im Anfangsstadium der RA können gelegentlich spontane Remissionen der Erkrankung auftreten, was jedoch im weiteren Krankheitsverlauf immer unwahrscheinlicher wird. Meist verläuft die Erkrankung mit unterschiedlich stark betonten arthritischen Schüben progredient. Zwischen den Schüben folgen meist Wochen bis Monate andauernde Phasen mit verminderter Krankheitsaktivität [28].

#### 1.1.4.2 Zweites Stadium

In diesem Stadium kommt es zu einer vermehrten Bindegewebsproliferation in den Gelenken, wodurch die Beweglichkeit zunehmend eingeschränkt wird. Zusätzlich werden Muskelatrophien, vor allem an den kleinen Handmuskeln, durch Eindellungen am Handrücken sichtbar [28].

Eine weitere Veränderung zeigt sich am Sehnengleitgewebe. Tenosynovitiden und Verdickungen der Sehnen führen zu Bewegungsstörungen und -hemmungen. Durch destruierende Gewebsproliferation kann es zu Sehnenrupturen kommen. In einigen Fällen kann eine Tenosynovitis Erstsymptom einer RA sein [28].

Auch an den Schleimbeuteln können entzündliche Veränderungen auftreten, wobei dies besonders häufig an der Bursa subdeltoidea des Schultergelenks deutlich wird. Im Kniegelenk kommt es häufig zur Entwicklung poplitealer Zysten (Baker-Zyste), die Schmerzen und Spannungsgefühl in der Kniekehle sowie ein Beugedefizit des Kniegelenks bedingen. Eine Ruptur der Zyste führt zu Symptomen, die differenzialdiagnostisch von einer tiefen Beinvenenthrombose abzugrenzen sind [29].

#### 1.1.4.3 Drittes und viertes Stadium

Die im Rahmen der RA auftretenden Gelenksymptome und Befunde können als Folge der Synovialitis zum einen reversibel und zum anderen strukturell bedingt sein, als Folge von Gelenkdestruktionen und Schmerz aufgrund von Knorpeldestruktion, Gelenkflächeninkongruenzen, Fehlbelastungen, Subluxationen und Luxationen. Dabei ist das

Ausmaß der Gelenkdeformitäten abhängig vom Schweregrad der RA, deren Progredienz, Krankheitsaktivität und -dauer [2].

Die im dritten und vierten Stadium der Erkrankung auftretenden Deformierungen sind typischerweise:

- Ulnare Deviation der Fingergrundgelenke,
- Knopflochdeformität,
- Schwanenhalsdeformierung,
- 90°/90°-Deformität des Daumens [28].

Außerdem führt häufig eine Zerstörung des Bandapparates zwischen Handwurzel und Ulnaköpfchen zum Caput-ulnae-Syndrom. Dabei disloziert das Ulnaköpfchen nach dorsal. Ähnliche Deformierungen, Achsenfehlstellungen und Instabilitäten können auch im Bereich des Kniegelenks auftreten. Im jugendlichen Alter ist auch häufig die Wirbelsäule vom Krankheitsprozess betroffen. Dabei entwickelt sich oft eine diffuse Osteoporose mit Destruktionen an Bändern und Knochen der Wirbelgelenke. Eine Lockerung des Bandapparates am Atlas-Axis-Gefüge kann durch Luxation des Dens axis zu einer akuten Rückenmarkskompression führen, die eine lebensgefährliche Komplikation ist [28].

Nach der Knorpel- und Knochendestruktion kann der Entzündungsprozess lokal zum Stillstand kommen und in einer sekundären Arthrose münden. Das Gelenk wird zunehmend in seiner Beweglichkeit eingeschränkt und versteift schließlich fibrös oder knöchern. Diese Ankylosen, die zur Invalidität führen können, kennzeichnen das vierte Stadium der RA [28].

### **1.1.5 Extraartikuläre Organmanifestationen**

Da die RA eine Systemerkrankung ist, leiden fast alle Patienten unter Allgemeinsymptomen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Leistungsminderung und Appetitlosigkeit bis hin zur Kachexie [2; 29]. Häufig verlaufen die extraartikulären Organmanifestationen stumm. Sie können aber, laut Kuipers, auch zu schwerwiegenden klinischen Symptomen oder letalen Komplikationen führen [2]. Meist finden sich extraartikuläre Manifestationen bei Patienten mit ausgeprägter destruierender RA, die durch einen aggressiven Krankheitsverlauf, einem positiven Rheumafaktor und dem Vorhandensein von Rheumaknoten gekennzeichnet ist. Außerdem zeigt sich ein

gehäuftes Auftreten bei Patienten, die das MHC-Klasse-II-Allel DRB1\*0401 tragen [29]. Insgesamt nehmen die extraartikulären Organmanifestationen an Zahl und Bedeutung mit der Dauer der Erkrankung zu, manchmal können viszerale Begleiterkrankungen aber auch schon in Frühstadien auftreten bzw. die Erstmanifestation der Erkrankung sein [28; 2].

Nach Kuipers liegt den Organmanifestationen histopathologisch meistens eine immunkomplexvermittelte Vaskulitis zugrunde. Weitere Ursachen können aber auch Entzündungen seröser Häute (Perikarditis, Pleuritis) oder viszerale Rheumaknoten sein [2]. Zum Teil ist es schwierig, extraartikuläre Organmanifestationen von Medikamentennebenwirkungen oder von unabhängig von der RA bestehenden Begleiterkrankungen abzugrenzen. Deshalb werden in Tabelle 3 für die wichtigsten extraartikulären Organmanifestationen differentialdiagnostische Erklärungen für unterschiedliche Befunde und Symptome dargestellt [30].

Tab. 3: Symptome und Befunde extraartikulärer Organmanifestationen, nach [30]

Symptome/ Befunde	Ursachen/extra- artikuläre Mani- festationen der RA	Komplikationen der RA	Nebenwirkungen der Therapie mit	Begleiterkrankungen
Neuropathie	Vaskulitis	Lokaler Druck, Nervenkompressions syndrom, Amyloidneuropathie	Chloroquin, D- Penicillamin, Gold	Diabetes mellitus, Komplikationen operative Eingriffe
Sehnenruptur	Tendosynovialits	Erodierte Knochenoberfläche	Lokale Kortiko- steroidinjektion	Trauma
Hautulzera	Vaskulitis	Druckulzera, perforierte Rheuma- knoten, Dekubitus		Diabetes mellitus, Klavus, Hautläsionen über Exostosen (z.B. bei Hallux valgus), Osteomyelits
Anämie/ Leukopenie	Anämie bei hoher entzündlicher Aktivität, Leukopenie infolge Neutropenie beim Felty-Syndrom	Eisenmangel durch chronischen Blutverlust bei gastrointestinalen Schleimhautläsionen	NSAR, langwirksame Antirheumatika	Bösartige Erkrankungen, z.B. Lymphome, multiples Myelom
Schwere Rücken- schmerzen	Diszitis	Frakturierende Osteoporose	Kortikosteroide	Höhres Alter
Respira- torische Insuffizienz	Pleuritis, Pneumonitis	Krikoarytänoid- arthritis	Pneumonitis durch MTX, Gold, D- Penicillamin	Herzinsuffizienz, Sarkoidose, bösartige Erkrankungen, Urämie, Infektionen
Herz- insuffizienz, Karditis	Perikarditis, Herzklappenbefall, Rheumaknoten	atrioventrikuläre Überleitungsstörung, Amyloid	NSAR, TNF- $\alpha$ - Blocker, (Hydroxy)- Chloroquin- Kardiomyopathie	Arteriosklerose, Viruserkrankungen, kongenitale Vitien
Nieren- funktions- störung	Vaskulitis, proliferative Glomerulonephritis	Amyloid	NSAR, langwirksame Antirheumatika (Ciclosporin A, D- Penicillamin, Gold)	Nephrosklerose, Diabetes mellitus
Gastro- intestinale Symptome	Vaskulitis	Amyloid	NSAR, langwirksame Antirheumatika (MTX, SSZ, LEF)	Gastrointestinale Erkrankungen
Hepato- spleno- megalie, Hepatopathie	Felty-Syndrom, Sjögren-Syndrom	Amyloid	NSAR, langwirksame Antirheumatika (MTX, LEF, AZA)	Bösartige Erkrankungen, Virusinfektionen
Kopf- schmerzen	Atlanto-axiale Subluxation	Normaldruck- hydrozephalus	NSAR, langwirksame Antirheumatika	Arteriosklerose, Tumoren, arterieller Hypertonus
Augen- beteiligung	Rheumaknoten, Vaskulitis, Skleromalzie, Skleritis, Episkleritis	Keratoconjunctivitis sicca	Chloroquin, Kortikosteroide	Augenerkrankungen

NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika; LEF, Leflunomid; MTX, Methotrexat; SSZ, Sulfasalazin; AZA, Azathioprin

### 1.1.6 Beurteilung der Krankheitsaktivität

Erst seit wenigen Jahren gefordert, aber zunehmend in der klinischen Praxis eingesetzt und durchgeführt, ist die Beurteilung der Krankheitsaktivität anhand komplexer Instrumente mit mehreren Dimensionen. Dazu gehören der Disease Activity Score

(DAS), der Simplified Disease Activity Index (SDAI) und der Clinical Disease Activity Index (CDAI).

Der DAS28 ist ein standardisierter Score zur Einschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität. Er umfasst klinische und laborchemische Parameter sowie das subjektive Empfinden des Patienten. Beim DAS28 werden 28 von der EULAR festgelegte Gelenke (beide Schulter-, Ellenbogen-, Hand- und Kniegelenke sowie die Metakarpalgelenke und die proximalen Interphalangeal-Gelenke eins bis 5 beider Hände) beurteilt. Zur Berechnung des DAS28 müssen folgende Parameter erhoben werden:

- Anzahl der geschwollenen Gelenke
- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke
- BSG in der ersten Stunde
- Subjektives Patientenurteil zur Krankheitsaktivität (meist in Form einer visuellen Analogskala (VAS 0-100 mm))

Die Berechnung des DAS28 erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{DAS28} = (0,56 \times \text{Anzahl schmerzhafter Gelenke}) + (0,28 \times \text{Anzahl geschwollener Gelenke}) + (0,70 \times \ln(\text{BSG 1. Stunde})) + (0,014 \times \text{Patientenurteil in mm})$$

Für die Berechnung der EULAR-Response wird der DAS28 zu Beginn und während des Verlaufs zugrunde gelegt:

Tab. 4: Bewertung des DAS28 anhand der EULAR-Response, nach [2]

DAS28 aktuell		DAS28: Differenz zum Ausgangswert		
		>1.2	>0.6 und ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 3.2	wenig aktiv	gute Verbesserung	mäßige Verbesserung	keine Verbesserung
>3.2 ≤ 5.1	mäßig aktiv	mäßige Verbesserung	mäßige Verbesserung	keine Verbesserung
>5.1	sehr aktiv	mäßige Verbesserung	keine Verbesserung	keine Verbesserung

### 1.1.7 Therapie der rheumatoiden Arthritis

Für die Behandlung der RA stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittelgruppen zur Verfügung. Zur Symptomkontrolle hilfreich, aber ohne Wirkung auf Krankheitsprogression und Knochenerosion, können nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) Anwendung finden. Glukokortikoide wirken hingegen schnell gegen die Symptome und



hemmen durch die gleichzeitige immunmodulatorische Wirkung ebenso den Erosionsprozess. Durch zahlreiche Nebenwirkungen ist jedoch ihre systemische Langzeitanwendung, besonders in höheren Dosierungen, limitiert.

Einfluss auf den Krankheitsverlauf können die DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs bzw. langwirksame Antirheumatika) nehmen. Bei den meisten Patienten verlangsamen sie die Progression der Erkrankung. Bei einigen jedoch fehlt es ihnen an Wirksamkeit oder ihre Anwendung wird von auftretenden Nebenwirkungen eingeschränkt [31]. Neue Erkenntnisse über molekulare Mechanismen bezüglich Auftreten und Krankheitsverlauf der RA sind für die Entwicklung neuer biologischer Therapieformen verantwortlich. Zu diesen Wirkstoffen zählen Antikörper, Rezeptorkonstrukte und -antagonisten, die sich gegen TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und zellassozierte Strukturen, einschließlich auf B- und T-Zellen exprimierte Moleküle, richten [32].

#### 1.1.7.1 Therapieplanung

Das heutige Ziel in der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter RA ist die komplette Remission. Aktuelle Literatur hierzu wurde kürzlich von der EULAR/ACR Initiative veröffentlicht [33]. Von einer kompletten Remission wird meist gesprochen, wenn die Krankheitsaktivität klinisch auf einen DAS28 <2,6 fällt. Zum Ausschluss einer stummen Restsynovitis bzw. einer klinisch stummen Progredienz der Erosionen (Silent Progression trotz DAS-Remission) sollte zusätzlich eine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität durch bildgebende Verfahren erfolgen. Bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung, bereits eingetretenen Funktionsverlusten und progredienter Gelenkdestruktion ist das Therapieziel anders zu formulieren. Hier wird man eine Restaktivität der Erkrankung eher tolerieren und die individuelle Nutzen-Risikoabwägung in den Vordergrund stellen [34].

Indikationen zur Einleitung einer Basistherapie mit DMARDs stellen die gesicherte RA, aber auch im Einzelnen Verdachtsfälle dar, wenn etwa die Klassifikationskriterien der RA nicht erfüllt sind, aber eine Synovialitis oder der Verdacht auf ein Overlap-Syndrom besteht [35].

Die zu wählende Therapiestrategie hängt in der Praxis von verschiedenen Faktoren ab. Die im Folgenden vorgeschlagenen Maßnahmen beruhen auf einer im Jahr 2009 gefällten Konsensentscheidung einer Gruppe von Rheumatologen mit langjähriger

Erfahrung sowohl in klinischer Forschung als auch in praktischer Arbeit. Für die Therapieentscheidung sind eine aktuelle Erfassung der Krankheitsaktivität sowie die Erhebung von Prädiktoren für den weiteren Krankheitsverlauf bzw. von Indikatoren für einen erosiven Verlauf der Erkrankung wichtig. Daneben ist auch Rücksicht auf patientenbezogene Parameter (Alter, Geschlecht, Kinderwunsch, Infektionsrisiko, Berufstätigkeit usw.), Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, Lungenfibrose, Tuberkulose, Niereninsuffizienz usw.) und medikamentenspezifische Parameter (Dauer bis Wirkungseintritt, Interaktion mit Komedikation, antiinflammatorische Wirkung usw.) zu nehmen. Außerdem muss heute dem Patienten selbst große Bedeutung als Mitentscheider seiner Therapie zugesprochen werden [34].

Der in Abbildung 1 vorgestellte Therapievorschlag spiegelt einen Konsensus für ein Therapieschema eines Patienten mit neu diagnostizierter RA wider. Der dargestellte Prozess zeigt die allgemeine Vorgehensweise auf einer Routinestation, in vielen Fällen sind aber auch andere Therapiestrategien sinnvoll und begründbar [34].

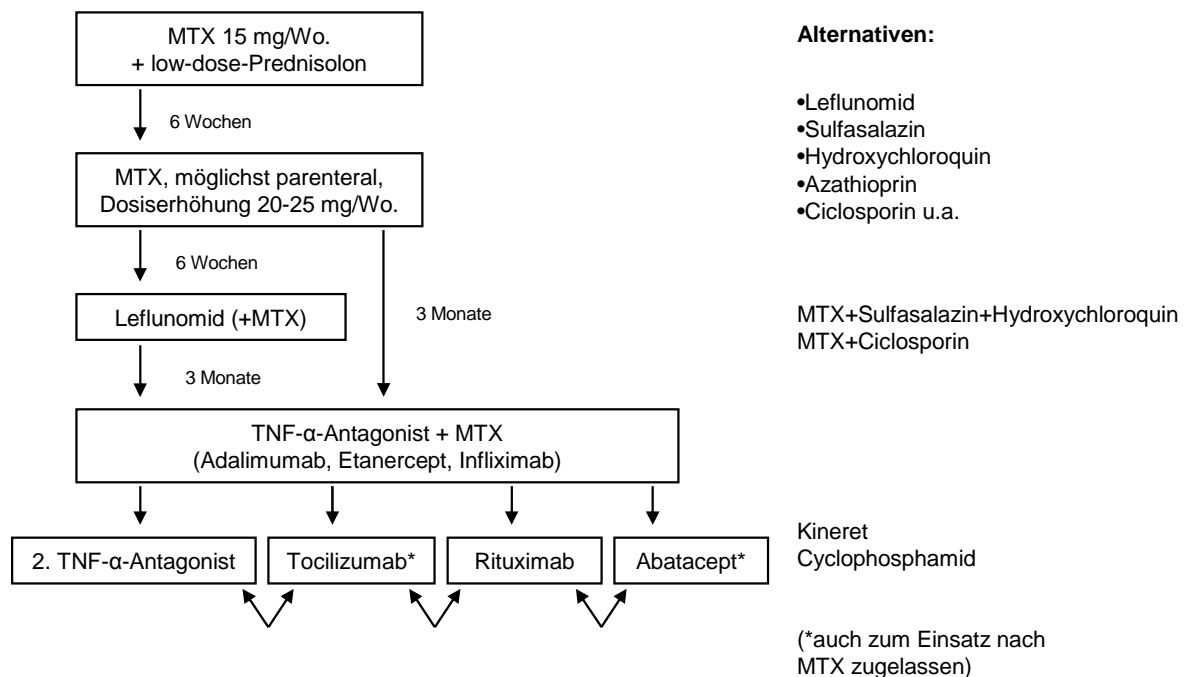


Abb. 1: Aktueller Konsensus-Therapievorschlag für Patienten mit neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis, nach [34]

### 1.1.7.2 Primärtherapie

Nach wie vor gilt bei gesicherter RA Methotrexat (MTX) als Gold-Standard [36]. Dabei wird der Folsäure-Antagonist einmal wöchentlich oral oder parenteral verabreicht. Die Anfangsdosis beträgt meist 15 mg/Woche. 24 Stunden nach der Einnahme wird heute standardmäßig eine Substitution von 5 mg Folsäure vorgenommen [34]. Bei MTX-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen kann als Alternative Leflunomid (LEF) in der Primärtherapie eingesetzt werden. Hierbei wird zunehmend auf eine hohe Initialdosis verzichtet und wegen besserer Verträglichkeit mit der langfristig angestrebten Dosis von 20 mg/d begonnen [34].

Eine Reihe von Indikationen sprechen für die Therapieeinleitung mit anderen traditionellen Basistherapeutika anstelle des Immunsuppressivums MTX. Dazu gehören z.B. Overlapsyndrome zu Kollagenosen, wo Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin einen festen Stellenwert haben. Bei schwierigen Differentialdiagnosen zu Spondyloarthritiden gilt Sulfasalazin als wichtige Alternative zu MTX und kann bei peripherer Arthritis initial eingesetzt werden. Andere etablierte Basistherapeutika sind Azathioprin und Ciclosporin [34].

Zum Basistherapeutikum sollte zusätzlich bei Therapieeinleitung eine niedrig dosierte Glukokortikoidbehandlung begonnen werden. In der Regel wird mit 5-7,5 mg Prednisolon-Äquivalent behandelt. Es gibt aber auch Studien, die einer initial höher dosierten Glukokortikoid-Gabe zusätzliche Effekte zusprechen [37; 38].

### 1.1.7.3 Sekundärtherapie

Wird nach 6 Wochen keine DAS28-Reduktion auf  $< 3,2$  erreicht, ist an eine Therapieeskalation zu denken. Bei Patienten, die bisher nur eine orale MTX-Gabe erhielten, kann eine parenterale Gabe und eine Dosisanhebung auf 20 bis 25 mg MTX pro Woche erfolgen. Stellt sich das Therapieziel nach weiteren 6 Wochen nicht ein, wird der Wechsel auf LEF bzw. eine Kombinationstherapie von LEF und MTX empfohlen. Für primäre Non-Responder auf eine adäquat hohe Basistherapie sind auch TNF- $\alpha$ -Antagonisten und Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IL-6-Rezeptoren, für die Frühtherapie zugelassen [39; 40]. Mittlerweile kann auch Abatacept, ein T-Zell-Modulator, als First-Line-Therapie nach DMARD-Versagen eingesetzt werden [41].

#### 1.1.7.4 Tertiärtherapie

Sollte nach 3 Monaten voll ausgereizter Basistherapie kein niedriger DAS28 erreicht sein, ist der Einsatz von TNF- $\alpha$ -Antagonisten, Tocilizumab oder Abatacept indiziert [42]. Welcher TNF- $\alpha$ -Antagonist zum Einsatz kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Für die Behandlung der RA zugelassen sind derzeit folgende TNF- $\alpha$ -Antagonisten:

- Adalimumab (Humira®)
- Certolizumab (Cimzia®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Infliximab (Remicade®)
- Golimumab (Simponi®)

#### 1.1.7.5 Quartärtherapie

Obwohl TNF- $\alpha$ -Antagonisten grundsätzlich eine gute Wirksamkeit haben, ist bei etwa einem Drittel der Patienten der Therapieeffekt nicht ausreichend. Für diese Patienten stehen heute 4 unterschiedliche Behandlungsstrategien zur Verfügung, deren Auswahl individuell zu entscheiden ist [34].

Beispielsweise ist es bei Patienten, die unzureichend auf ein Erstpräparat ansprechen, möglich, auf einen anderen TNF- $\alpha$ -Antagonisten zu wechseln [43]. Dies scheint vor allem sinnvoll, wenn die Patienten zunächst gut auf den TNF- $\alpha$ -Antagonisten ansprechen und anschließend der Therapieeffekt nachläßt. Auch bei Patienten, die trotz guter Wirksamkeit wegen Nebenwirkungen ihre Therapie abbrechen mussten, kann ein Therapieversuch mit einem zweiten TNF- $\alpha$ -Antagonisten gestartet werden. Bei Primärversagen dieses Therapieprinzips ist der Zweiteinsatz eines TNF- $\alpha$ -Antagonisten weniger sinnvoll [34]. In diesem Fall sollte auf ein anderes Wirkprinzip gesetzt werden und z.B. der IL-6-Antagonist Tocilizumab zum Einsatz kommen. Alternativ zu den Antizytokin-Therapien stehen die Präparate Rituximab und Abatacept zur Verfügung [44; 45].

Rituximab (MabThera®) ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD20, ein Oberflächenprotein auf B-Lymphozyten. Er zeigt bei allgemein guter Verträglichkeit eine starke therapeutische Wirkung, was nicht zuletzt den Beitrag der B-Zellen zur Pathogenese der RA bestätigt [46]. Rituximab hat außerdem einen sehr hohen Stellenwert in der Behandlung von Overlap-Syndromen [34]. Aber auch T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle in der Frühphase der Pathogenese der RA, was sie zu

attraktiven therapeutischen Zielzellen macht. Abatacept (Orencia®) ist ein rekombinant hergestelltes, lösliches Fusionsprotein. Es besteht aus einer extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens 4 (CTLA-4) und einem Fragment des Fc-Anteils vom humanem Immunglobulin IgG1. Abatacept blockiert die Interaktion zwischen CD28 auf der T-Zelle und CD80 oder CD86 auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen. Dadurch kommt es zur Unterbrechung costimulatorischer Signale, die zur Aktivierung der T-Zellen nötig sind [47].

Auch wenn in dieser Therapiephase Entscheidungsprozesse in erster Linie durch individuelle Überlegungen geleitet werden, gibt Tabelle 5 eine Liste von Überlegungen wieder, die bei der Therapieentscheidung helfen können [34].

Tab. 5: Entscheidungshilfe nach erstem TNF- $\alpha$ -Antagonisten-Versagen, nach [34]

- Absetzgrund des 1. TNF- $\alpha$ -Antagonisten: Toxizität oder unzureichender Effekt?
- Primärversagen oder sekundärer Wirkungsverlust nach initialem Ansprechen?
- erneute Prüfung der patientenbezogenen und substanzspezifischen Auswahl-Parameter
- verfügbare Langzeitdaten zur Sicherheit
- persönliche Erfahrung im Umgang mit dem Medikament
- Applikationsmodus/ -Dauer/ -Frequenz
- biologische Halbwertszeit/ Pharmakodynamik
- Zulassungsstatus Monotherapie oder MTX-Komedikation

Wo einerseits das Bemühen steht, die Therapie bei aktiver RA möglichst schnell risikoadaptiert zu intensivieren, muss andererseits auch die Frage nach einer verbesserten Strategie zur Therapiereduktion nach längerfristigem Erreichen einer Remission gestellt werden. Dazu existieren leider nur limitierte Studienerfahrungen, weshalb Tabelle 6 nur eine mögliche Vorgehensweise zur Dosisreduktion, Intervallstreckung oder den Wechsel auf ein „milderes“ Therapieschema nach längerem Erreichen einer Remission aufzeigen kann [34].

Tab. 6: Vorgehen bei einer Therapiereduktion, nach [34]

- Therapieziel für längere Zeit erreicht
- Absetzen von Steroiden
- Reduktion einer Kombinations- zu einer Monotherapie
- Dosisreduktion oder Verlängerung des Applikationsintervalls einer Monotherapie
- Umgekehrte Anwendung des Therapieschemas

Neben der beschriebenen medikamentösen Therapie stehen noch andere Therapieformen zur Verfügung, die sich oft gegenseitig ergänzen und eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen internistischen Rheumatologen, Orthopäden, Krankengymnasten und Ergotherapeuten erfordern. Zu diesen Maßnahmen gehört die Radiosynoviorthese, Injektionen von Cortisonpräparaten in die Gelenke, operative Therapien (Synovektomien, rekonstruktive Chirurgie), physikalische Therapie, Krankengymnastik, Ergotherapie und ergänzende medikamentös-alternative Verfahren (Heilpflanzen).

## **1.2 Leflunomid**

### **1.2.1 Wirkmechanismus**

Leflunomid (Arava®) ist ein neuartiges DMARD und wird als ein Derivat der Isoxazole den Immunsuppressiva zugeordnet [48]. Es erhielt 1999 für die gesamte Europäische Union seine Erstzulassung und im September 2009 eine Verlängerung dieser Zulassung [49]. LEF wird peroral eingenommen und zu 82-95% über den Darm resorbiert. Die Leber wandelt das Prodrug schon während des First-Pass-Effekts zu fast 100% in den Malononitrilamid-Metaboliten A77 1726 um. Dieser Metabolit ist für die verschiedenen Wirkungen des Medikaments verantwortlich und hat eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 2 Wochen [50]. Die Ausscheidung erfolgt gleichmäßig über den Stuhl, vermutlich über die Gallesekretion, und über den Harn. Nach einmaliger Gabe von radioaktiv markiertem LEF konnte dieses noch nach 36 Tagen in Stuhl und Urin nachgewiesen werden [49]. Im Fall einer Vergiftung kann die Ausscheidung durch Colestyramin oder Aktivkohle beschleunigt werden. Versuche, den Hauptmetaboliten von LEF durch Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse auszuwaschen, verliefen erfolglos [49].

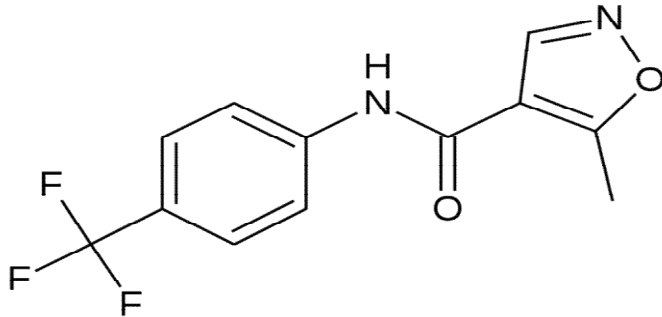


Abb. 2: Strukturformel Leflunomid

Die unterschiedlichen Wirkmechanismen sind zum Teil noch nicht ausreichend geklärt und untersucht. Der Hauptmechanismus besteht aber in der Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Dieses Enzym katalysiert den Umbau von Dihydroorotat zu Orotat, welches wiederum Ausgangsmolekül für die Synthese von Uridinmonophosphat (UMP) ist. UMP ist das Basismolekül für die Bildung der Pyrimidin-Nukleotide, die sowohl für die DNA als auch für die RNA Synthese benötigt werden. Neben der eben beschriebenen De-novo-Synthese von UMP kann es auch über den Salvage-Pathway aus extern zugeführten Pyrimidinen, beispielsweise aus Uridin, synthetisiert werden. Schnell proliferierende Zellen beschreiten vor allem den Weg der De-novo-Synthese, um ihren Bedarf an UMP zu decken, weshalb LEF zu einer Proliferationshemmung solcher Zelltypen führt [51].

Eine starke Abhängigkeit von der De-novo-UMP-Synthese weisen mitogen stimulierte T- und B-Lymphozyten auf, die eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung und Ausweitung der Krankheitsaktivität einnehmen. Es konnte nachgewiesen werden, dass LEF auf mitogen stimulierte T-Zellen deutlich antiproliferativ wirkt [51; 52]. Weiterhin wirkt LEF antiproliferativ auf B-Lymphozyten und hemmt deren T-Zell-abhängige Autoantikörperbildung [53], wodurch die intraatrikuläre Entzündung wirksam unterdrückt werden kann [48].

### 1.2.2 Wirksamkeit

Für die Zulassung von LEF wurden insgesamt 4 kontrollierte Studien durchgeführt (1 Phase-II-Studie und 3 Phase-III-Studien). In der randomisierte Phase-II-Studie YU203 erhielten 402 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis entweder Placebo (n = 102) oder LEF 5 mg pro Tag (n = 95), 10 mg pro Tag (n = 101) oder 25 mg/Tag (n = 104) [49]. In der multinationalen Studie MN301 (n=358) wurde zunächst über 6 Monate die

Wirksamkeit von LEF vs. Sulfasalazin (SSZ) und vs. Placebo untersucht [54; 55]. Die zweite, ebenfalls in mehreren Ländern durchgeführte Studie MN302 (n=999), untersuchte die Wirksamkeit von LEF gegenüber MTX über 12 Monate [56]. Eine dritte nordamerikanische Studie US301 (n=482) prüfte, ebenfalls über 12 Monate, die Wirksamkeit von LEF vs. MTX und vs. Placebo [57]. Alle Studien waren doppelblind und wurden auf 24 Monate verlängert.

1839 Patienten nahmen insgesamt an den Phase-III-Studien teil. Die mit LEF behandelten Patienten erhielten in den ersten 3 Tagen 100 mg pro Tag. Ab dem 4. Behandlungstag wurde ihnen bis zum Studienende 20 mg täglich verabreicht.

LEF zeigte sich in 2 Studien gegenüber MTX und SSZ nach 2 Jahren in den ACR 20 Responder-Kriterien signifikant überlegen. Diese Kriterien bewerten, ob es durch die Therapie zu einer Besserung von vordefinierten Symptomen wie Gelenkschmerz, Gelenkschwellung oder Funktionsbeeinträchtigung gekommen ist. Eine mindestens 20%-Verbesserung entspricht einer ACR 20-Response, eine Verbesserung um mindestens 50% einer ACR 50-Response usw. In der Studie MN301 lag die ACR 20-Response nach 2 Jahren bei 82% für die mit LEF behandelten Patienten und bei 60% für die mit SSZ behandelten Patienten ( $p < 0,05$ ). In der nordamerikanischen Studie US301 betrugen die Werte 79% für LEF und 67% für MTX ( $p < 0,05$ ). Hingegen unterschieden sich die ACR-Responderraten der mit LEF und MTX behandelten Patienten der MN302-Studie nach 2-jähriger Behandlung nicht signifikant.

In den klinischen Studien wurde außerdem eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit mit Hilfe des HAQ-Scores untersucht. Dieser Score wird anhand eines vom Patienten selbst ausgefüllten Fragebogens zur Erfassung der Funktionseinschränkung durch seine entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung berechnet. Erfragt wird die Fähigkeit, folgende Tätigkeiten durchzuführen: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen und andere. In den klinischen Studien, die LEF vs. Placebo untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im HAQ-Score. Außerdem wurde in den Studien US301 und MN301 nach 24 Monaten auch gegenüber SSZ und MTX eine signifikante Verbesserung der Funktionsfähigkeit erreicht.

Die LEF-Patienten der Studien MN301 und MN302 wurden über die 2 Jahre hinaus mit LEF weiterbehandelt. Daraus ergaben sich Langzeitdaten von 214 Patienten, die im



Mittel 4,6 Jahre (2,8 - 5,8 Jahre) mit LEF behandelt wurden. Mit diesen Daten konnte gezeigt werden, dass LEF über den gesamten Beobachtungszeitraum anhaltend wirksam war. So lagen die ACR20-Responderraten konstant bei über 70% und auch die ACR50-Responderraten bei etwa 50%. Außerdem zeigte sich über den gesamten Behandlungszeitraum eine Verbesserung einzelner Wirksamkeitsparameter, wie HAQ-Score, CRP, die Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke sowie Arzt- und Patientenurteil [58].

Zur weiteren Beurteilung der Wirksamkeit von LEF wurden in den Phase-III-Studien und deren Verlängerungen Röntgenaufnahmen analysiert, um den Grad der Krankheitsprogression einzuschätzen. Dabei zeigte sich unter LEF-Therapie eine geringere Progression in Gelenkerosion und Gelenkspaltverschmälerung als unter Placebo. Gegenüber MTX und SSZ war die Progression vergleichbar bzw. etwas verbessert [59; 60]. Zur Bestätigung dieser Ergebnisse in der Langzeittherapie werteten van der Heijde et al. Röntgenbilder von 128 Patienten der Studien MN301, MN302 und US301 aus, die länger als 2 Jahre mit LEF behandelt worden waren. Auch hier zeigte sich eine nachhaltige Hemmung der radiologisch nachweisbaren Progression der Krankheit über den gesamten Beobachtungszeitraum [61].

### **1.2.3 Anwendungsgebiete**

LEF ist zur Behandlung der aktiven RA sowie der aktiven Psoriasis-Arthritis zugelassen. Initial werden die ersten 3 Tage 1x100 mg eingenommen, dann täglich 10-20 mg. Eine funktionelle Verbesserung stellt sich in der Regel etwa 4 Wochen nach Therapiebeginn ein. In Ausnahmefällen wurde allerdings auch erst nach 40 Wochen eine Krankheitsverbesserung beobachtet [62].

### **1.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Insgesamt wies LEF in allen oben beschriebenen III-Phase-Studien ein günstiges Verträglichkeitsprofil auf. Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen betrafen den Magen-Darm-Trakt, die Haut und die Leber. Sie traten aber überwiegend zu Beginn der Therapie auf und waren meist passager. Das günstige Verträglichkeitsprofil von LEF konnte auch in der Langzeitbehandlung bestätigt werden [58].

Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (1/100 bis < 1/10) unter LEF sind: leichte Blutdruckerhöhung, Leukopenie, Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel, Durchfall,

Übelkeit, Erbrechen, Erkrankungen der Mundschleimhaut (z. B. aphthöse Stomatitis, Mundulzera), Bauchschmerzen, Haarausfall, Hautausschlag (u. a. makulopapulöser Ausschlag), Pruritus und trockene Haut, Tendovaginitis, Kreatinkinase-Erhöhung, Appetitlosigkeit und leichter Gewichtsverlust, Asthenie, milde allergische Reaktionen und erhöhte Leberwerte. Das Auftreten einer Polyneuropathie wird als sehr selten ( $< 1/10.000$ ) angegeben [49].

### **1.3 Polyneuropathie**

Das periphere Nervensystem (PNS) wird aus allen motorischen, sensiblen und autonomen Nerven, die außerhalb des Zentralnervensystems liegen, gebildet. Dazu zählen auch Schwannsche Zellen, ganglionäre Satellitenzellen, die bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) und die sie versorgenden Blut- und Lymphgefäße. Periphere Polyneuropathien sind Erkrankungen des PNS, bei denen in der Regel viele Nerven gleichzeitig betroffen sind [63].

In Deutschland leiden etwa 3% aller Menschen über 60 Jahre unter einer Polyneuropathie (PNP) [64]. Primäre Erkrankungen peripherer Nerven sind selten. Ihre Prävalenz für hereditäre Formen ist geografisch variabel und erreicht in Norwegen ein Maximum von 40 Patienten pro 100.000 Einwohner. Als sekundäres Erscheinungsbild anderer Erkrankungen oder als Folge von Intoxikationen sind periphere Polyneuropathien allerdings sehr häufig. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist in bis zu 60% mit einer sekundären PNP zu rechnen [65]. Außerdem ist Alkohol durch einen malnutritiv bedingten Vitaminmangel und durch direkte axonale Schädigung ein obligates Neurotoxin und für etwa 11-12% der sekundären Polyneuropathien verantwortlich (siehe Tabelle 7) [66].

Tab. 7: Ursachen für das Auftreten einer Polyneuropathie, modifiziert nach [66]

Ursachen	Anteil in %
Diabetes mellitus	30-39%
Alkohol	11-12%
akutes Guillain-Barré Syndrom	6%
infektiös	5,4%
Vaskulitis	3-4,1%
chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	4,1%
Malabsorption	3,8%
paraneoplastisch	2,7-3%
hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie	2,2%
hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen	0,2%
Paraproteinämie	1,1%
toxisch außer Alkohol (vor allem Medikamente)	0,9-6%
Porphyrie	1%
Amyloidose	0,5%
sonstige	0,9%
ungeklärt	22-49%, 1/3-1/2 davon werden bei Nachuntersuchungen geklärt (Vit. B12-Mangel, Paraproteinämie, Vaskulitis).

Je nach Ursache für die PNP können vorwiegend motorische oder sensorische Nervenfasern betroffen sein. Tabelle 8 gibt hierzu einen entsprechenden Überblick.

Tab. 8: Ursachen akuter, schwerer, generalisierter peripherer Neuropathien und deren Erscheinungsbild, nach [67]

Ursache	überwiegend motorisch	gemischt	überwiegend sensibel
Guillain-Barré Syndrom	+	+	-
Vaskulitis	-	+	-
Diabetes mellitus	-	+	+
Medikamente*	-	+	+
Porphyrie	+	-	-
Diphtherie	-	+	-
Paraneoplastische Neuropathie	-	+	+
Akute idiopathische sensorische Neuronopathie	-	-	+
Critical-illness-PNP	+	+	-

\* z.B.: Nitrofurantoin, Vincristin, Cisplatin, und Reverse Transkriptase Inhibitoren

### 1.3.1 Medikamenteninduzierte Polyneuropathie

Obwohl der Anteil medikamentös und toxisch induzierter Polyneuropathien bei nur etwa 1-6% aller Polyneuropathien liegt [66], ist es sehr wichtig, diese auch als solche zu

erkennen, da durch ein Absetzen der Medikation und ggf. durch entgiftende Maßnahmen in vielen Fällen ein Rückgang der Symptome erreicht werden kann [68].

Es ist nicht immer einfach, einen kausalen Zusammenhang zwischen einem Medikament und einer neu aufgetretenen PNP festzustellen. Deshalb wurden Kriterien entwickelt, bei deren Zutreffen eine Medikamenteneinnahme als Ursache einer PNP als wahrscheinlich betrachtet werden kann. Dazu zählen (1) eine Beziehung zwischen Medikamentendosis und Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW), (2) ein konstantes Erscheinungsbild der Symptomatik; (3) unmittelbarer Symptomeintritt nach Verabreichung des Medikaments, (4) Stabilisation oder Verbesserung der Symptome nach Therapieabbruch, (5) Reproduzierbarkeit der PNP in Tierstudien und (6) der Ausschluss anderer Ursachen. Gleichzeitig führten Weimer und Sachdev (2009) allerdings an, dass diese Kriterien nicht auf jede medikamentös induzierte PNP angewandt werden könnten [68].

## **2 Fragestellung der Dissertation**

### **2.1 Leflunomid und Polyneuropathie – Aktuelle Studienlage**

In den Phase II und III Studien zur Zulassung von LEF wurde eine PNP als unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht beobachtet [69; 70]. Im Nachhinein wurde diese aber bei einigen Patienten als axonale, zum Teil schmerzhaftes sensomotorische PNP festgestellt, so dass die PNP in der aktuellen Packungsbeilage von Arava® als sehr seltene Nebenwirkung (<1:10.000) angegeben wird [71].

Carulli and Davies (2002) publizierten die ersten Fallberichte von zwei RA-Patienten, bei denen es unter LEF-Einnahme zur Entwicklung einer PNP kam. Nach Absetzen der Therapie besserte sich die Symptomatik der Patienten wieder [69]. Zwei weitere Fälle wurden 2007 von Kho und Kermode beschrieben [72]. Bei beiden Patienten konnten Risikofaktoren für das Auftreten einer PNP ausgeschlossen werden. Neurologische Untersuchungen ergaben eine sensomotorische axonale PNP [72].

Dem Zentrum für Arzneiüberwachung in Bordeaux wurden 14 PNP-Fälle unter LEF-Therapie gemeldet. Diese wurden von Martin et al. (2005) untersucht. Neuropathische Symptome setzten bei einem Median von 7,5 Monaten (Spannweite: 3 Wochen bis 27 Monate) nach Therapiebeginn ein. Die Autoren sehen die Genese der PNP bei vielen Patienten als multifaktoriell an. Dennoch gehen sie davon aus, dass LEF zur Entstehung einer PNP führen könne. Denn bei der Hälfte der Patienten verbesserte sich die Symptomatik der PNP 3-6 Monate nach Absetzen der Therapie, bei den anderen Patienten kam es zu keiner weiteren Verschlechterung [73].

Bonnel und Graham (2004) haben 80 Fälle beschrieben, die nach Auftreten einer PNP unter LEF der US Food and Drug Administration (FDA) gemeldet worden sind [70]. Nach Analyse von Patientenprofil und Medikation kamen sie zu dem Ergebnis, dass LEF bei einigen Patienten mit peripherer PNP assoziiert ist. Bei 37 Patienten wurde eine anhaltende distal axonale, sensorische oder sensomotorische PNP durch neurologische Untersuchungen bestätigt. Dabei traten die ersten Symptome nach einem Median von 6 Monaten seit der ersten LEF-Einnahme auf (Spannweite: 3 Tage bis 3 Jahre). Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten der neuropathischen

Symptome LEF abgesetzt hatten, konnten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung der Symptomatik erreichen, als Patienten, deren Einnahme länger anhielt [70].

Eine weitere Studie wurde von Martin et al. (2007) durchgeführt [74]. Die Kohortenstudie schloss Patienten einer Universitätsklinik ein, die von 2000 bis 2003 mit LEF behandelt worden sind. Von 113 Patienten entwickelten 8 eine PNP, bei 2 weiteren Patienten kam es zu einer Verschlechterung einer bereits bestehenden PNP (Inzidenz 9,8%). Im Vergleich mit anderen Patienten waren die Neuropathie-Fälle älter (69 vs. 54 Jahre,  $p=0.0006$ ), hatten häufiger Diabetes (30% vs. 2.9%,  $p=0.009$ ) und wurden vermehrt mit potentiell neurotoxischen Medikamenten behandelt (20% vs. 1.9%  $p=0.039$ ). Mindestens ein Risikofaktor (Diabetes oder neurotoxische Medikation) wurde bei 50% der Patienten mit PNP gefunden, in der anderen Patientengruppe waren es hingegen nur 4%. Diese Tatsache ließ die Autoren zu dem Ergebnis kommen, dass PNP unter LEF mit bekannten Risikofaktoren assoziiert sei [74].

In der prospektiven Kohorten-Studie von Richards et al. (2007) wurden von 32 Patienten mit RA 16 mit LEF behandelt und 16 mit anderen DMARDs. In der LEF Gruppe zeigten sich nach 6 Monaten bei 54% der Patienten klinische Symptome einer PNP. In der Kontrollgruppe waren es hingegen nur 8%. Diese Gruppenunterschiede konnten durch die durchgeführten neurologischen Untersuchungen 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn allerdings nicht bestätigt werden. Nur ein Patient entwickelte nach 5 Monaten klinische Symptome, die auch durch neurophysiologische Untersuchungen bewiesen werden konnten. Seine Symptomatik besserte sich nach Absetzen der Therapie und Auswaschen mit Colestyramin [75].

Bharadwaj und Haroon (2004) untersuchten bei 150 Patienten die Entwicklung einer PNP unter LEF. 50 Patienten bekamen LEF als Monotherapie oder in Kombination mit MTX. Die anderen Patienten bekamen MTX, SSZ oder Hydroxychloroquin allein oder in Kombination. In der LEF-Gruppe (5/50) traten PNP signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (2/100) auf ( $p=0.02$ ). Dabei bekamen 4 Patienten der LEF-Gruppe das Medikament als Monotherapie und ein Patient in Kombination mit MTX. Die beiden Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Kombinationstherapie aus MTX und Hydroxychloroquin. Zum Symptomeintritt kam es durchschnittlich nach 3-monatiger Therapie (Spannweite: 45-120 Tage). Die klinische Symptomatik konnte bei allen Patienten durch neurologische Diagnostik bestätigt werden. Bei 3 LEF-Patienten wurde

eine Nervenbiopsie durchgeführt. Deren Ergebnis zeigte pathologische Prozesse am Axon mit Begleitvaskulitis. Durch umfassende Tests konnten andere Ursachen oder Risikofaktoren für das Auftreten einer PNP ausgeschlossen werden. Nach Absetzen der Medikation kam es bei allen Patienten zu einer schnellen Besserung, die nach 3 Monaten zu Beschwerdefreiheit führte. Trotz klinischer Besserung zeigte die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit weiterhin Defizite [76].

Metzler et al. (2005) analysierten in einer retrospektiven Studie Daten von Patienten, die von August 1998 bis Mai 2004 in einer Rheuma-Fachklinik mit LEF behandelt worden waren. Von 785 Patienten entwickelten unter der Therapie 106 Patienten (13,5%) eine PNP. Nach Ausschluss der Patienten, deren Profil einen potentiellen Risikofaktor für PNP enthielt (22 Patienten mit Diabetes, 67 Patienten mit Vaskulitis, 2 Krebspatienten mit zytostatischer Behandlung, 4 Patienten mit Bindegewebs-erkrankungen), blieben 11 Patienten (1,4%) übrig, deren PNP möglicherweise in Zusammenhang mit LEF zu sehen ist. Die symmetrische und akrodistal betonte PNP trat mit einem Median von 9 Monaten nach Einnahmebeginn auf (Spannweite: 2- 48 Monate). In 7 Fällen betraf die PNP direkt das Axon und in 2 Fällen die Myelinscheiden. Bei 8 Patienten wurde die Therapie mit LEF abgesetzt und bei 3 von ihnen erfolgte zusätzlich ein Auswaschen mit Colestyramin. Von diesen 8 Patienten kam es bei 3 Patienten zu einer Symptomverbesserung. Insgesamt besserten sich bei 8 Patienten (5 mit Absetzen, 3 ohne) die neuropathischen Symptome nicht [77].

## **2.2 Problemstellung**

In der RA-Behandlung wird neben der Verbesserung von Symptomen und der Hemmung der radiologischen Progression zunehmend Wert auf die Behandlungsergebnisse gelegt, die Lebensqualität und Wohlbefinden des Patienten betreffen [78]. Daher werden auch Auswirkungen der Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit berücksichtigt [79]. So kann sich mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten, trotz krankheitsspezifischer Symptomverbesserung, durchaus verringern. Nicht selten kommt es daher zum Therapieabbruch, auch wenn die Behandlung anschlägt [80]. Eine medikamenteninduzierte PNP ist eine schwere unerwünschte Wirkung, die einen Therapieabbruch erforderlich machen kann.

Die bisher durchgeführten und im vorherigen Kapitel dargelegten Studien lassen einen neuropathischen Effekt von LEF vermuten - auch wenn die genauen Mechanismen seiner Neurotoxizität noch ungeklärt sind [68]. Dazu wurden entweder den Arzneimittelbehörden gemeldete Fälle von aufgetretenen PNP unter LEF ausgewertet [70; 73], Kohortenstudien durchgeführt [74-76] oder retrospektiv Daten von Patienten ausgewertet, die mit LEF behandelt worden sind [77]. Dabei wurden in den meisten Studien Patienten mit Risikofaktoren wie Diabetes nicht ausgeschlossen. Lediglich Metzler et al. (2005) schlossen im Nachhinein Patienten mit potentiellen Risikofaktoren aus ihrer Auswertung aus [77]. Eine weitere Schwäche der bisherigen Studien ist die gezielte Suche nach PNP ausschließlich unter LEF. Richards et al. (2007) und Bharadwaj und Haroon (2004) verglichen zwar LEF auch mit anderen DMARDs, es werden aber keine konkreten Angaben über das Auftreten von Polyneuropathien unter den Basistherapeutika der Kontrollgruppen gemacht [75; 76]. Das Auftreten einer PNP unter Biologika-Therapie wurde bisher noch nicht untersucht. Als weitere Limitierung der bereits durchgeführten Studien kann die fehlende Unterscheidung zwischen wirklich diagnostizierter PNP und neuropathischen Symptomen angesehen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, durch eine umfangreiche Auswertung von deutschlandweit gesammelten Registerdaten, die Inzidenzen von Neuropathien nicht nur unter LEF, sondern auch unter anderen DMARDs und unter Biologika-Therapie zu untersuchen. Dabei werden nicht ausschließlich Daten von Patienten mit Polyneuropathien unter LEF analysiert, vielmehr gehen alle im Register geführten Patienten mit diagnostizierter PNP oder neuropathischen Symptomen in die Analyse ein – unabhängig von ihrer Medikation. Zur besseren Objektivierbarkeit der medikamenteninduzierten neuropathischen Symptome (npS) bzw. PNP werden vor der Analyse alle Patienten, die bereits bekannte Risikofaktoren (wie z.B. Diabetes) für das Auftreten einer PNP haben, aus dem Datensatz ausgeschlossen. Außerdem soll in dieser Arbeit nach unbekanntem Risikofaktoren gesucht werden, die möglicherweise im Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten von Neuropathien unter LEF stehen könnten.

Wie in den meisten der bisher durchgeführten Studien bereits geschehen, soll diese Arbeit auch eine Beurteilung des Krankheitsverlaufs nach Absetzen von LEF liefern – nicht zuletzt, um den Ansprüchen hinsichtlich der Lebensqualität in der Behandlung von RA-Patienten gerecht zu werden. Sollte nämlich ein Absetzen von LEF zur Besserung



der Symptomatik führen, wäre das hinsichtlich der Verbesserung des Wohlbefindens der Patienten eine wichtige Erkenntnis, die jeden Rheumatologen erreichen sollte.

## 3 Methoden

### 3.1 Deutsches Biologika-Register RABBIT

Mit der Zulassung der ersten TNF- $\alpha$ -Antagonisten entstanden in verschiedenen europäischen Ländern sog. Biologika-Register, die zum Ziel haben, Patienten über Jahre hinweg systematisch zu beobachten, um gesicherte Erkenntnisse über die Langzeitwirksamkeit und Nebenwirkungen der Biologika-Behandlung zu erlangen. Zu diesen Ländern gehören Großbritannien, Schweden, Spanien, Dänemark, Norwegen, die Niederlande, die Schweiz und Deutschland [81]. Unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und des Berufsverbands der deutschen Rheumatologen wurde im Mai 2001 das deutsche Biologika-Register RABBIT (**R**heumatoide **A**rthritis – **B**eobachtung der **B**ioligika-**T**herapie) gegründet, wobei der Forschungsbereich Epidemiologie des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) die Durchführung und Leitung der Studie übernahm. An der Rekrutierung von Patienten sind deutschlandweit über 300 verschiedene rheumatologische Praxen und Klinikambulanzen beteiligt [82].

Als prospektive Kohortenstudie angelegt, können in das RABBIT-Register Patienten mit einer gesicherten RA und einem Erkrankungsalter ab 16 Jahren eingeschlossen werden. Voraussetzung für den Einschluss ist, dass ihnen ein in Deutschland zugelassenes Biologikum neu verordnet worden ist. Als Biologika zur Behandlung der RA sind seit Beginn der Studie (2001) Infliximab und Etanercept zugelassen, seit 2003 Adalimumab und Anakinra, seit 2007 Abatacept und Rituximab und seit 2009 Tocilizumab, Golimumab und Certolizumab. Außerdem ist der Einschluss von Patienten möglich, die nach mindestens einem Versagen einer Basistherapie eine konventionelle Basistherapie neu oder zusätzlich verordnet bekommen. Diese Patienten bilden die Kontrollgruppe und werden in der gleichen Weise dokumentiert wie die Biologika-Patienten [82].

Die Erhebung der Daten erfolgt zunächst bei Aufnahme in die Studie (Baseline-Status), nach 3 Monaten und dann jeweils halbjährlich. Dokumentiert werden Krankheitsverlauf, Medikation (Dosierung, Applikation, Therapiebeginn und –ende und eventuelle Absetz-

gründe) sowie neu aufgetretene unerwünschte Ereignisse. Letztgenannte werden von den behandelnden Ärzten unabhängig von einem kausal vermuteten Zusammenhang zur Therapie dokumentiert [82].

Für die Dokumentation des Krankheitsverlaufs werden neben der Ermittlung von Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und CRP der DAS28 und als Funktionsindex der „Funktionsfragebogen Hannover“ (FFbH) verwendet. Der FFbH ist ein Messinstrument für das Vorliegen und den Grad einer Behinderung bei Aktivitäten des normalen durchschnittlichen Alltagslebens. Er wurde von H.H. Raspe und Mitarbeitern der Universität Hannover in den 80er Jahren entwickelt. Von den Patienten bewertet werden dabei, wie gut sie Tätigkeiten aus den Bereichen „selbstständige Versorgung“, „Körperpflege“ sowie Aktivitäten, die eine gewisse Kraftanstrengung bzw. Beweglichkeit erfordern, durchführen können. Angegeben wird jeweils, ob die Tätigkeit „ohne Hilfe“ (=2), „nur mit Hilfe“ (=1) oder „gar nicht“ (=0) möglich ist. Die Funktionskapazität wird in Prozent der vollen Funktion angegeben [83].

## **3.2 Datenerhebung**

### **3.2.1 Patienten**

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten in RABBIT, bei denen während der Beobachtung auf einem der Folgebögen eine neu aufgetretene Polyneuropathie (PNP) oder neuropathische Symptome (npS) als unerwünschtes Ereignis gemeldet worden war. Alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA, Version 9.0(11)] codiert. MedDRA ist ein standardisiertes, international genutztes, multi-hierarchisches Wörterbuch vorwiegend medizinischer Diagnosen und Prozeduren. Es wurde unter der Leitung der International Conference on Harmonisation (ICH) entwickelt, um eine Basis für eine international einheitliche Kommunikation zwischen Zulassungsbehörden, Pharma-Unternehmen sowie eine automatisierbare Datenübermittlung zu schaffen. Seit 2003 ist die MedDRA-Codierung für unerwünschte Ereignisse, die an die Europäische Arzneimittelagentur gemeldet werden, Pflicht [84].

Um die Patienten mit npS oder PNP aus der RABBIT-Datenbank zu detektieren, erfolgte eine Abfrage unerwünschter Ereignisse nach den in Tabelle 9 aufgelisteten MedDRA-Terms (Preferred Terms).

Tab. 9: MedDRA-Terms zur Identifizierung von Patienten mit neu aufgetretenen Neuropathien

Polyneuropathie	Neuropathy Neuropathy peripheral Polyneuropathy Peripheral sensorimotor neuropathy Peripheral sensory neuropathy
neuropathische Symptome	Burning sensation Burning sensation mucosal Dysaesthesia Hyperaesthesia Hypoaesthesia Paraesthesia Sensory disturbance Skin burning sensation

Ausschlusskriterien waren eine bereits bestehende PNP bei Studieneinschluss (zum Zeitpunkt T0), ein fehlendes Follow-up und das Bestehen von Komorbiditäten, die zum Auftreten von Neuropathien führen können. Diese sind im Einzelnen:

- Alkoholabusus
- Diabetes mellitus
- Vitamin B-12 Mangel
- neurotoxische Medikamente
- Nervenkompressionssyndrome, Wurzelreizsyndrome
- unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose

Nach dem Auslesen der Datenbanken wurde den behandelnden Rheumatologen der eruierten Patienten ein Fragebogen gesandt, der die Richtigkeit der bereits in den RABBIT-Datenbanken erfassten Angaben hinsichtlich Symptombeginn, Komorbiditäten und Medikation zum Zeitpunkt des Ereignisses überprüfen sollte. Außerdem wurden genaue Angaben zur Diagnostik, Behandlung und Verlauf der neu aufgetretenen neuropathischen Symptome bzw. PNP erhoben. Existierten für die Patienten Epikrisen, etwa durch die Mitbehandlung eines Neurologen, wurden die Rheumatologen gebeten, diese der Rückantwort beizufügen. Wurden von den Rheumatologen zu einem Patienten jeweils npS und PNP gemeldet, wurde zu jedem Ereignis ein Fragebogen verschickt. In die statistische Auswertung wurde jedoch nur ein Ereignis pro Patient aufgenommen, da in allen Fällen beide Ereignisse zusammenhingen. (Bspw. traten erst npS auf und später wurde die PNP diagnostiziert).

Die Datenerhebung wurde von Mai 2008 bis Mai 2010 durchgeführt. Die Datenerfassung der PNP-Nachfolgebögen erfolgte in Microsoft Office Access 2003. Von

145 versandten Bögen wurden 133 ausgefüllt zurückgesendet, was einem Rücklauf von 91,7% entspricht. Die rückläufigen Bögen wurden in eine eigens für diese Auswertung angelegte Datenbank aufgenommen (PNP-Datenbank). Von 133 Ereignissen mit ausgefüllten Fragebögen wurden 33 Ereignisse ausgeschlossen, bei denen man die Neuropathien auch auf andere Komorbiditäten bzw. Ursachen hätte zurückführen können. Diese waren unter anderem Diabetes mellitus, Karpaltunnel- und Tarsaltunnelsyndrome, Plexusläsionen, Zustand nach Apoplex, Zustand nach Bandscheibenvorfall sowie eine Anti-Tuberkulose-Therapie mit Isoniazid. Weiterhin wurden 3 Ereignisse ausgeschlossen, bei denen die betroffenen Patienten, laut den Angaben ihrer Ärzte, bereits bei Studieneinschluss an einer PNP erkrankt waren. Bei einem weiteren Ereignis fehlte ein Follow-up und 3 Patienten waren nicht mehr in Behandlung bei ihren ursprünglichen Rheumatologen, weshalb ihre Krankengeschichte nicht verfolgt werden konnte. Weitere 19 Ereignisse wurden wegen Mehrfachmeldung von andauernden Erkrankungen ausgeschlossen. Insgesamt verblieben 74 Ereignisse bei 74 Patienten für die Auswertung. Davon hatten 56 Patienten npS und 18 Patienten eine diagnostizierte PNP (vergleiche Abbildung 3).

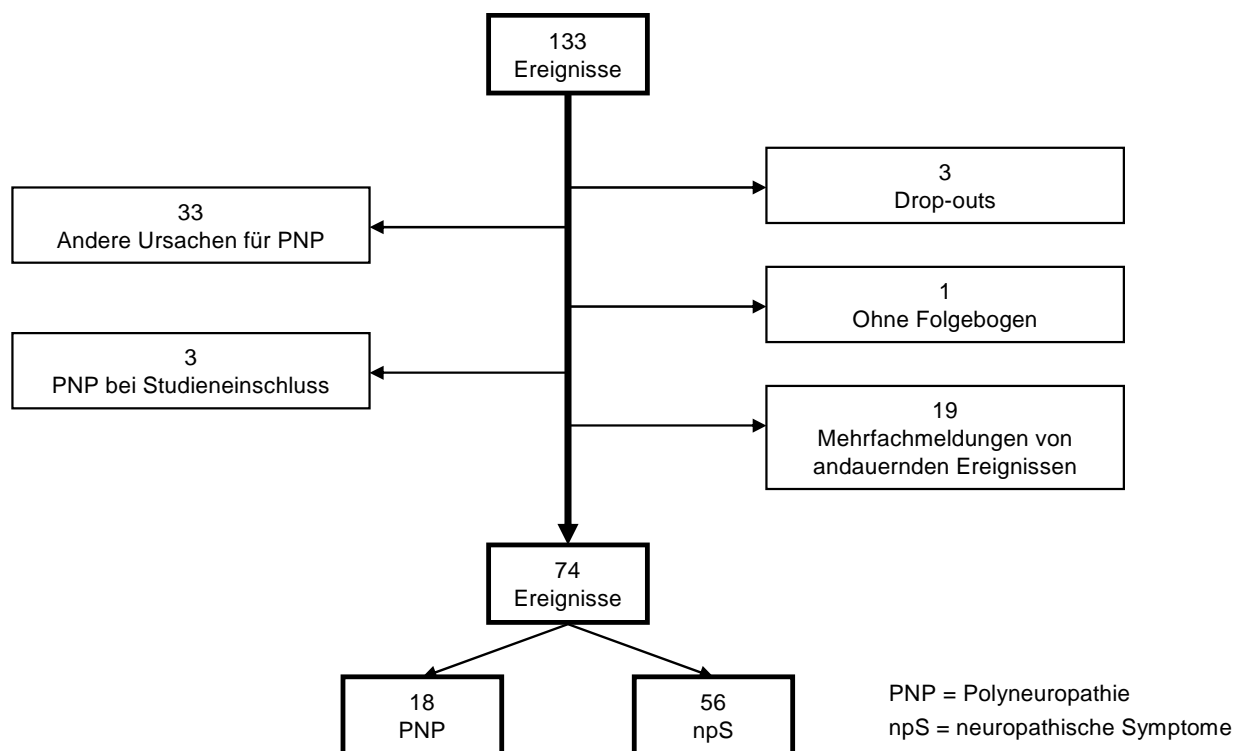


Abb. 3: Übersicht zur Bildung des Auswertungsdatensatzes

### **3.2.2 Datengrundlage**

Das Register erstellt halbjährig Safety-Berichte. Für diese wird die Datenbank zu einem festgelegten Zeitpunkt „geschlossen“ und die Daten anschließend gründlichen Prüfungen unterzogen. Die vorliegende Auswertung wurde mit dem geprüften Datensatz des Safety-Berichts vom Januar 2010 durchgeführt (Datenbankschluss am 30.11.2009). Von den 6861 Patienten im Datensatz hatten 6324 Patienten mindestens einen Folgebogen T1 und konnten zur Auswertung herangezogen werden. Von diesen wurden 66 Patienten ausgeschlossen, die entweder bereits bei Therapieeinschluss (T0) eine Neuropathie als Komorbidität zeigten oder aus anderen Gründen nicht als PNP-Fälle in die Analyse eingegangen sind.

Damit gingen 6258 Patienten mit Follow-up in die Analyse ein. Davon waren 2075 Kontrollen (33,2%) und 4183 Biologika-Patienten (66,8%). Das mediane Follow-up der Patienten lag bei 37 Monaten mit einer Spannweite von 19-60 Monaten.

### **3.3 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung wurde durch die Diplom-Statistikerin Maria Eveslage unterstützt. Dabei wurden das Statistikprogrammpaket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version PASW 18 und SAS Version 9.2 verwendet. Ergebnisse statistischer Tests wurden als signifikant gewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei  $p < 0,05$  lag. Zur Prüfung der Signifikanz wurde in Abhängigkeit der untersuchten Variablen und der verschiedenen Gruppen, die miteinander verglichen werden sollten, der Wilcoxon-Rangsummentest, der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher Test verwendet.

Zur Beschreibung der Baseline-Charakteristika wurden die Variablen Alter, Geschlecht, DAS28, Anzahl der Vortherapien, Krankheitsdauer in Jahren, CRP, BSG, Rheumafaktor, die mittlere Beobachtungszeit und der Funktionsindex (FFbH) angegeben. Für die Variablen CRP, BSG und maximale Krankheitsdauer wurde anstelle des Mittelwertes der Median angegeben. Dieser eignet sich besser als Lageparameter für nicht normalverteilte Grundgesamtheiten, wie die der nach oben offenen Skalen von CRP, BSG und maximaler Krankheitsdauer.

Um nach Variablen zu suchen, die für das Auftreten einer PNP verantwortlich gemacht werden können, wurde eine Cox-Regression berechnet. Dieses Modell erlaubt es bei Studien mit unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen, das unmittelbare Risiko

einer Person für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses abzuschätzen. Dabei wird angenommen, dass das Verhältnis der Hazards (engl. „hazard“ = Risiko) der eingehenden Variablen konstant ist. Angegeben wird das Risiko oder auch die Wahrscheinlichkeit dafür, dass zu einem festen Zeitpunkt ein bestimmtes Ereignis (z.B. der Tod oder das Auftreten einer PNP) eintritt, mit der Hazardrate (HR). Dabei spricht man auch von einer momentanen Neigung zum Zustandswechsel [85].

Das Hazard Ratio ist ein Quotient von Hazardraten und beschreibt als relatives Risiko z.B. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses unter Therapie A verglichen mit Therapie B.

Mit Hilfe der univariaten Cox-Regression wurde der Einfluss der verschiedenen Medikamente auf das Auftreten einer PNP untersucht. Mit diesem statistischen Verfahren kann der Einfluss des jeweiligen Medikaments auf die Zeit bis zum Eintritt einer PNP überprüft werden. Die durch diese univariaten Analysen gefundenen Risikofaktoren können potentiell miteinander zusammenhängen. Deshalb wurden zusätzlich multivariate Cox Regressionen durchgeführt, um voneinander unabhängige Prognosefaktoren identifizieren zu können.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Baseline-Charakteristika

Tabelle 10 vergleicht die Baseline-Charakteristika aller in die Auswertung eingehenden Patienten hinsichtlich Biologikagruppe und Kontrollgruppe (DMARD-Medikation). Die Patienten in der Kontrollgruppe haben eine deutlich bessere Funktionsfähigkeit, weniger Vortherapie, niedrigere Krankheitsaktivität und kürzere Krankheitsdauer.

Tab. 10: Vergleich der Baseline-Charakteristika aller Patienten hinsichtlich Biologika- und Kontrollgruppe

	<b>Biologikapatienten</b>	<b>Kontrollpatienten</b>	<b>p-Wert</b>
<b>n</b>	4183	2075	
<b>Mittlere Beobachtungszeit (Monate)</b>	38.1	40.2	
<b>Mittleres Alter</b>	54.5	56.6	<0.0001
<b>Männer (%)</b>	21.9	21.6	0.815
<b>DAS28</b>	5.7	5	<0.0001
<b>Anzahl an Vortherapien</b>	3.6	1.8	<0.0001
<b>Krankheitsdauer in Jahren (Median)</b>	9	5	<0.0001
<b>CRP mg/l (Median)</b>	13.3	8	<0.0001
<b>BSG mm/1h (Median)</b>	30	22	<0.0001
<b>positiver Rheumafaktor</b>	79.9	69.6	<0.0001
<b>Funktionsindex FFbH (0-100%)</b>	56.7	67.1	<0.0001

In Tabelle 11 werden die Baseline-Charakteristika von Patienten ohne PNP oder npS mit denen von Patienten mit PNP bzw. npS verglichen. Dabei fallen beim Vergleich der Gruppe der „Gesunden“ (weder PNP noch npS) mit den zusammengefassten Fällen von PNP und npS („Kranke“) hinsichtlich der Baseline-Charakteristika keine signifikanten Unterschiede auf. Lediglich die mittlere Beobachtungszeit ist in der Gruppe der Kranken mit 50,9 Monaten etwa 1 Jahr länger als in der Gruppe der Gesunden.



Tab. 11: Vergleich der Baseline-Charakteristika von Patienten ohne Neuropathien mit Patienten mit Polyneuropathie (PNP) bzw. neuropathischen Symptomen (npS)

	<b>PNP oder npS</b>	<b>weder PNP noch npS</b>	<b>p-Wert</b>
<b>n</b>	74	6184	
<b>Mittlere Beobachtungszeit (Monate)</b>	50.9	38.7	
<b>Mittleres Alter</b>	55.5	55.2	0.841
<b>Männer (%)</b>	20.3	21.8	0.747
<b>DAS28</b>	5.4	5.5	0.630
<b>Anzahl an Vortherapien</b>	3.2	3	0.603
<b>Krankheitsdauer in Jahre (Median)</b>	8.5	8	0.490
<b>CRP mg/l (Median)</b>	13	11.4	0.580
<b>BSG mm/1h (Median)</b>	25	27	0.699
<b>positiver Rheumafaktor</b>	73	76.5	0.474
<b>Funktionsindex (0-100%)</b>	58.8	60.2	0.519

In Tabelle 12 erfolgt eine getrennte Darstellung der Baseline-Charakteristika für Patienten mit diagnostizierter PNP und Patienten mit neuropathischen Symptomen. Vergleicht man die Patienten mit PNP mit denen der Patientengruppe mit neuropathischen Symptomen, fällt auf, dass die Patienten mit PNP etwa 5 Jahre älter sind und ihr Funktionsindex gegenüber den Patienten mit neuropathischen Symptomen etwas niedriger ist. BSG und CRP zeigen sich bei den PNP-Patienten leicht erhöht. Demgegenüber haben die PNP-Patienten eine geringere Anzahl an Vortherapien und eine etwas kürzere Krankheitsdauer. Rheumafaktor und DAS28 verhalten sich in beiden Gruppen etwa gleich (Tab. 12).

Sehr auffällig ist die Verteilung der männlichen Patienten auf die PNP- bzw. npS-Gruppe. Zeigt sich beim Vergleich der „Kranken“ (PNP oder npS) mit der Gruppe der „Gesunden“ (weder PNP noch npS) noch ein ähnlicher Anteil an männlichen Patienten (vergleiche Tabelle 11), findet man bei getrennter Betrachtung von PNP- bzw. npS-Gruppe ein anderes Bild. Hier ist der Anteil an männlichen Patienten in der PNP-Gruppe fast dreimal höher als in der npS-Gruppe (Tab. 12). Damit liegt der Anteil an Männern in der PNP-Gruppe auch deutlich über dem Anteil an männlichen Patienten im gesamten Register (vergleiche Tab. 10).

Tab. 12: Vergleich der Baseline-Charakteristika von Patienten mit Polyneuropathie (PNP) und neuropathischen Symptomen (npS)

	<b>PNP</b>	<b>npS</b>	<b>p-Wert</b>
<b>n</b>	18	56	
<b>Mittlere Beobachtungszeit (Monate)</b>	56.1	49.2	
<b>Mittleres Alter</b>	59.4	54.2	0.12
<b>Männer (%)</b>	<b>38.9</b>	<b>14.3</b>	<b>0.04</b>
<b>DAS28</b>	5.5	5.4	0.915
<b>Anzahl an Vortherapien</b>	2.8	3.3	0.193
<b>Krankheitsdauer in Jahre (Median)</b>	7.5	9	0.871
<b>CRP mg/l (Median)</b>	16	11	0.145
<b>BSG mm/h (Median)</b>	27	24	0.761
<b>positiver Rheumafaktor</b>	72.2	73.2	1.0
<b>Funktionsindex (0-100%)</b>	55.9	59.8	0.534

## 4.2 Vergleich der DMARD-Patienten

### 4.2.1 Unterschiede zwischen den DMARD-Patienten bei Studieneinschluss

Um Kenntnis darüber zu erlangen, ob sich Patienten mit unterschiedlicher Basistherapie bereits bei Studieneinschluss in ihrem Patientenprofil unterscheiden, wurde die Gruppe der „reinen Kontrollen“ je nach begonnenem DMARD bei Studieneinschluss verglichen. Zu dieser Gruppe zählen alle Patienten, die ausschließlich mit Basistherapeutika behandelt werden (n = 2292). Dabei wurden auch die Patienten ohne Follow-up in die Betrachtung mit eingeschlossen.

Die 2292 Patienten verteilen sich wie folgt auf die einzelnen DMARD-Startgruppen:

- MTX (n = 606)
- LEF (n = 995)
- Ciclosporin (n = 34)
- Azathioprin (n = 31)
- Sulfasalazin (n = 293)
- Hydroxychloroquin (n = 188)
- Gold (n = 25)
- D-Penicillamin (n = 2)
- DMARD-Kombination (n = 118)

Da sich in den später vorgestellten Analysen vor allem Unterschiede hinsichtlich der Therapie mit LEF und MTX ergeben, werden in Tabelle 14 vorrangig diese beiden Patientengruppen betrachtet. Außerdem werden die mit Ciclosporin und Azathioprin behandelten Patienten mit aufgenommen, weil auch unter dieser Medikation eine erhöhte Inzidenz von neuropathischen Symptomen beobachtet wurde (vergleiche Tab. 19).

Tab. 13: Vergleich der mit den Basistherapeutika Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF), Ciclosporin und Azathioprin behandelten Patienten bei Studieneinschluss

Variable	MTX-Gruppe	LEF-Gruppe	Ciclosporin-Gruppe	Azathioprin-Gruppe
n	606	995	34	31
Mittleres Alter	56.2	57.1	50.7	60.4
Männer (%)	19.5	22.9	17.7	16.1
DAS28	4.9	5.0	5.4	5.4
Anzahl an Vortherapien	1.5	1.9	2.4	3.1
Krankheitsdauer in Jahren (Median)	5	6	7	5
CRP in mg/l (Median)	7.1	8.3	8.7	6.6
BSG in mm/1h (Median)	22	23	24	20.5
Funktionsindex FFbH (0-100%)	70	66.5	59.7	60.2

Patienten, die mit LEF in die Studie eingeschlossen wurden, sind etwas älter und länger krank als die MTX-Patienten. Weitere Unterschiede zeigen sich in einem niedrigeren Funktionsstatus und einer höheren Anzahl an Vortherapien. Der Anteil der behandelten Männer ist bei LEF größer als in den anderen Gruppen (Tab.13).

Die Patienten in der Ciclosporin-Gruppe sind im Vergleich zu den mit MTX oder LEF behandelten Patienten deutlich kränker. Bei einer höheren Anzahl bereits durchgeführter Therapieversuche, sind sie, obwohl bedeutend jünger, schon länger erkrankt und haben eine hohe Krankheitsaktivität (CRP und BSG in dieser Gruppe am höchsten). Der Funktionsindex FFbH ist in der Ciclosporin-Gruppe am niedrigsten. Ähnlich niedrig zeigt sich dieser auch in der Azathioprin-Gruppe, deren Patienten mit durchschnittlich 60 Jahren allerdings auch fast 10 Jahre älter als die Ciclosporin-Patienten sind. Ansonsten zeigt sich in der Azathioprin-Gruppe trotz vergleichsweise niedriger Krankheitsdauer und niedriger Laborparameter (CRP und BSG) eine ebenso

hohe Krankheitsaktivität (DAS28) wie bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten sowie einen noch größeren Anteil an Vortherapien (Tab. 13).

#### 4.2.2 Therapieansprechen bei MTX- und LEF-Patienten

Wenn man das Ansprechen der Patienten auf die MTX- und LEF-Therapie betrachtet, zeigen sich ebenfalls Gruppenunterschiede. Dazu wurden die erzielten DAS28-Veränderungen nach einem halben Jahr und ein Jahr nach Studieneinschluss untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tab. 14: Vergleich der DAS28-Entwicklung innerhalb des ersten Therapiejahres bei Methotrexat- (MTX) und Leflunomid- (LEF) Patienten

Gruppe	DAS28	Mittelwert	Standardabweichung	Median
<b>MTX</b> n=413	Beginn	4.95	1.27	4.94
	nach 6 Monaten	3.59	1.37	3.43
	nach 12 Monaten	3.46	1.44	3.31
	Differenz 1 - 6	1.36	1.40	1.32
	Differenz 1 - 12	1.49	1.51	1.54
<b>LEF</b> n=707	Beginn	5.09	1.32	5.2
	nach 6 Monaten	4.09	1.45	3.97
	nach 12 Monaten	3.98	1.47	3.85
	Differenz 1 - 6	0.99	1.38	0.96
	Differenz 1 - 12	1.11	1.47	1.04

Betrachtet man in Tabelle 14 die Veränderung des DAS28 nach einem halben und einem Jahr Therapie mit MTX bzw. LEF, ist unter MTX-Therapie eine deutlich höhere Differenz zwischen Ausgangswert und DAS28 im Verlauf zu erkennen.

In der MTX-Gruppe erreicht ein größerer Anteil von Patienten eine moderate oder gute EULAR-Response. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die prozentuale Verteilung von Non-Respondern und Patienten mit moderatem bzw. gutem Therapieansprechen unter MTX und LEF nach 6 (Abb. 4) und 12 Monaten Therapie (Abb. 5).

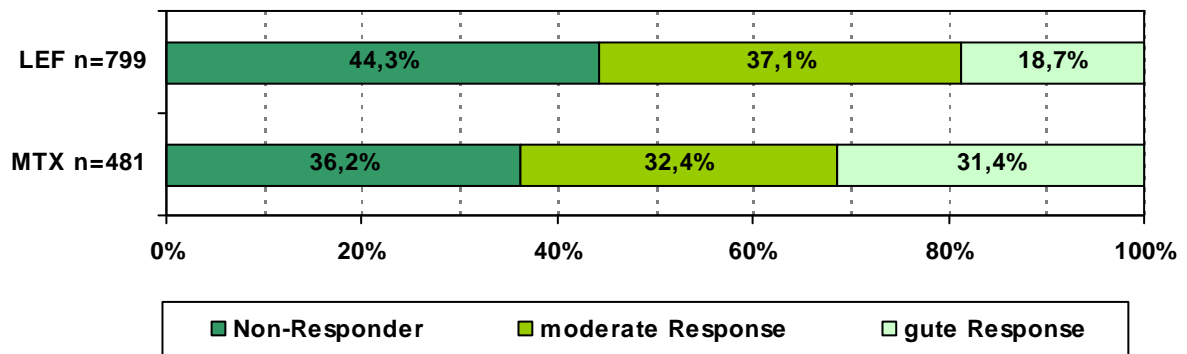


Abb. 4: EULAR-Response nach 6 Monaten Therapie mit Methotrexat (MTX) bzw. Leflunomid (LEF)

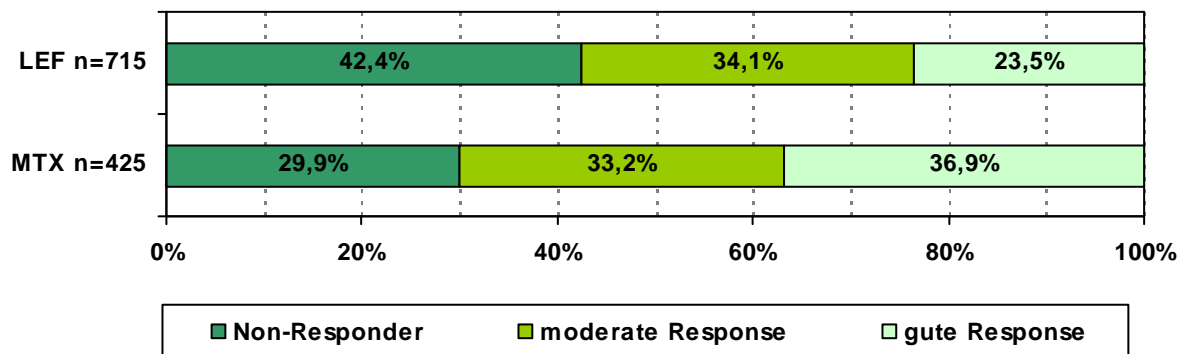


Abb. 5: EULAR-Response nach 12 Monaten Therapie mit Methotrexat (MTX) bzw. Leflunomid (LEF)

## 4.3 Therapieexposition

### 4.3.1 Patientenjahre unter den verschiedenen Therapien

In Tab. 15 sind alle Patientenjahre unter den in RABBIT beobachteten Medikamenten aufgeführt. Die Expositionszeiten unter den jeweiligen Therapien errechnen sich aus dem reinen Therapiezeitraum inklusive dem letztgenannten Therapiemonat sowie einem Risikofenster von einem Monat nach Therapieende. Bei einer Rituximab-Therapie wurde ein Risikofenster von 9 Monaten festgelegt. Dabei schließen sich für die Betrachtung der allgemeinen Patientenjahre die Expositionen gegenseitig nicht aus. Ein Patient kann demzufolge in einem Monat gegenüber mehreren Medikamenten exponiert gewesen sein. Die „reine Kontrollzeit“ gibt die Zeit an, in der ein Patient unter DMARD-

Therapie beobachtet wurde, bevor er jemals gegenüber einem Biologikum exponiert war. Die reine Kontrollzeit, die Kontrollzeit nach Beendigung einer Biologika-Therapie und die Zeit während der Biologika-Therapie schließen sich einander aus und bilden zusammen die gesamte Beobachtungszeit (Tab. 15).

Tab. 15: Therapieexposition (Jahre)

Medikament	n	Summe	Mittelwert	Median
<b>LEF</b>	2338	4387	1.88	1.17
<b>MTX</b>	4315	11754	2.72	2.58
<b>Hydroxychloroquin</b>	712	1250	1.76	1.08
<b>Sulfasalazin</b>	957	1510	1.58	0.92
<b>Azathioprin</b>	205	314	1.53	1.17
<b>Ciclosporin</b>	245	292	1.19	0.67
<b>D-Penicillamin</b>	5	1	3.45	3
<b>Gold</b>	112	158	1.41	0.92
<b>Gesamtexposition DMARDs</b>	5483	15402	2.81	2.67
<b>Etanercept</b>	2108	4703	2.23	1.75
<b>Adalimumab</b>	2407	4774	1.98	1.53
<b>Infliximab</b>	957	1688	1.76	1
<b>Golimumab</b>	9	14	1.55	1
<b>Gesamtexposition TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten</b>	4065	11052	2.72	2.58
<b>Anakinra</b>	177	269	1.51	0.83
<b>Tocilizumab</b>	203	102	0.5	0.33
<b>Abatacept</b>	268	220	0.82	0.67
<b>Rituximab</b>	946	1013	1.07	0.83
<b>nicht-anti-TNF-Biologika</b>	1410	1589	1.13	0.83
<b>Biologika-freie Kontrollzeit</b>	2303	5557	2.41	2.08
<b>Zeit während Biologika-Therapie</b>	4736	12578	2.66	2.5
<b>Kontrollzeit nach Ende einer Biologika-Therapie</b>	1768	2103	1.19	0.75
<b>Gesamte Beobachtungszeit</b>	6258	20239	3.23	3.08

#### 4.3.2 Patientenjahre unter Leflunomid

Da LEF häufig mit anderen Medikamenten kombiniert wird, wurden bei der Auswertung verschiedene Kombinationsgruppen betrachtet. Diese sind, neben der Monotherapie die Kombination von LEF und MTX, die Kombination von LEF mit einem anderen DMARD außer MTX und die Kombination von LEF mit einem Biologikum. Wie sich die Exposition gegenüber LEF im Register darstellt, ist in Tabelle 16 ersichtlich. Dort

schließen sich die Expositionen einander aus, so dass ein Patient während eines Monats nur in eine Gruppe fallen kann. Grundsätzlich kann ein Patient aber zu jeder der angegebenen Gruppen Patientenjahre beisteuern.

Tab. 16: Therapieexposition gegenüber Leflunomid (LEF) hinsichtlich ihres Anteils am Gesamtbeobachtungszeitraum, angegeben in Jahren

Exposition	n (Patienten, die mindestens einen Monat dieser Exposition aufweisen)	Patientenjahre	Anteil an Gesamt- beobachtungszeit
<b>LEF Monotherapie</b> (kein anderes DMARD, kein Biologikum)	861	1.027	5.1%
<b>LEF + MTX</b> (kein Biologikum aber andere DMARDs möglich)	1.023	1.463	7.2%
<b>LEF + anderes DMARD</b> (kein MTX, kein Biologikum)	234	184	0.9%
<b>LEF + Biologikum</b> (alle anderen DMARDs möglich)	1.267	1.713	8.5%
<b>Kein LEF</b> (Biologikum oder DMARD)	5.407	15.851	78.3%
<b>Gesamte Beobachtungszeit RABBIT, Σ</b>	6.258	20.239	-

Insgesamt macht der Anteil der LEF-Therapie am Gesamtbeobachtungszeitraum 21.7% aus. Von den einzelnen Kombinationen mit LEF stellt diejenige mit einem Biologikum mit 1.713 die meisten Patientenjahre. Die Kombination von LEF und MTX ist ebenfalls sehr häufig, wohingegen LEF mit einem anderen DMARD seltener kombiniert wird und nur 0,9% der Patientenjahre am Gesamtbeobachtungszeitraum ausmacht. Bei ¼ der LEF-Patienten wird das Medikament als Monotherapie verabreicht (Tab. 16).

## 4.4 Zuordnung der Ereignisse zur Therapie

### 4.4.1 Therapie bei Auftreten der Neuropathie (disjunkte Betrachtung)

Unter welchen Therapien npS bzw. Polyneuropathien auftreten, zeigt Tabelle 17. Dabei schließen sich die einzelnen Therapievarianten gegenseitig aus. Jeder Patient kann nur in einer Therapiegruppe vertreten sein.

Tab. 17: Verteilung der Patienten mit Polyneuropathie (PNP) bzw. neuropathischen Symptomen (npS) auf die verschiedenen Gruppen

	n PNP	n npS	n PNP + npS
<b>LEF Monotherapie</b> (kein anderes DMARD, kein Biologikum)	5 27.8%	7 12.5%	12 16.2%
<b>LEF + MTX</b> (kein Biologikum aber andere DMARDs möglich)	3 16.7%	10 17.9%	13 17.6%
<b>LEF + anderes DMARD</b> (kein MTX, kein Biologikum)	1 5.6%	2 3.6%	3 4.1%
<b>LEF + Biologikum</b> (alle anderen DMARDs möglich)	2 11.1%	3 5.4%	5 6.8%
<b>Kein LEF</b> (Biologikum, alle DMARDs möglich)	7 38.9%	34 60.7%	41 55.4%
Total	18	56	74

Abbildung 6 stellt die einzelnen Anteile der LEF-Therapie am gesamten verabreichten Therapiespektrum in RABBIT dar sowie bei den Patienten, die eine PNP oder npS entwickelten. Grundlage sind die Patientenjahre unter Exposition. Während der Anteil der Patientenjahre unter LEF im gesamten Register nur etwas mehr als 20% ausmacht, liegt dieser bei Patienten mit neuropathischen Symptomen bei etwa 30% und bei Patienten mit PNP bei fast 60%. Im Vergleich zur Expositionszeit unter LEF in der Gesamtkohorte ist für Patienten mit neuropathischen Symptomen und PNP vor allem unter LEF als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eine höhere Exposition festzustellen. Die Anteile an Patientenjahren unter LEF in Kombination mit einem anderen DMARD bzw. LEF in Kombination mit einem Biologikum verhalten sich in der npS-Gruppe ähnlich den Anteilen am Gesamtbeobachtungszeitraum. In der PNP-Gruppe ist der Anteil der Patientenjahre unter LEF in Kombination mit einem anderen DMARD außer MTX im Vergleich zum Gesamtbeobachtungszeitraum deutlich erhöht. Der Anteil der Kombinationstherapie von LEF mit einem Biologikum ist hingegen etwa um die Hälfte geringer als der Anteil dieser Medikamentenkombination am Gesamtbeobachtungszeitraum (Abb.6).



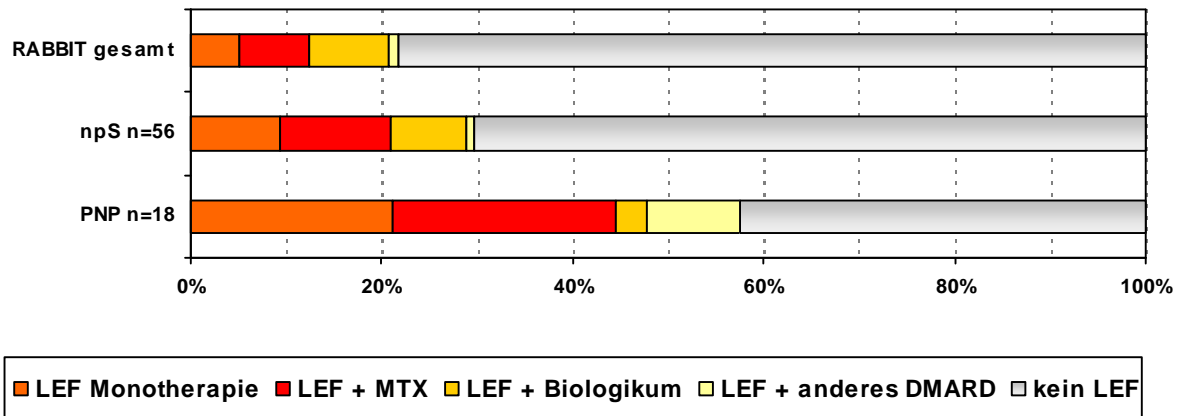


Abb. 6: Patientenjahre unter Leflunomid (LEF) bis zum Auftreten von neuropathischen Symptomen (npS) bzw. Polyneuropathien (PNP) verglichen mit den Patientenjahren unter LEF am Gesamtbeobachtungszeitraum

In Tabelle 18 sind die Inzidenzraten für das Auftreten einer PNP bzw. npS pro 1000 Patientenjahren aufgeführt. Dabei sind die einzelnen Therapiegruppen disjunkt. Insgesamt sind npS häufiger beobachtet worden als Polyneuropathien. Fasst man die Gruppen PNP und npS zusammen, lassen sich die höchsten Inzidenzen in der Monotherapie mit LEF und in der Kombinationstherapie aus LEF mit einem anderen DMARD außer MTX erkennen. Allerdings errechnet sich diese Inzidenz nur aus 3 Patienten mit PNP oder neuropathischen Symptomen, die mit LEF in Kombination mit einem anderen DMARD außer MTX behandelt wurden (vergleiche Tab. 17).

Tab. 18: Inzidenzraten pro 1000 Patientenjahren und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, wenn sich die verschiedenen Therapien gegenseitig ausschließen

	PNP	npS	PNP+npS
<b>LEF Monotherapie</b> (kein anderes DMARD, kein Biologikum)	4.9 [1.6, 11.4]	6.8 [2.7, 14.0]	11.7 [6.0, 20.4]
<b>LEF + MTX</b> (kein Biologikum aber andere DMARDs möglich)	2.0 [0.4, 6.0]	6.8 [3.3, 12.6]	8.9 [4.7, 15.2]
<b>LEF + anderes DMARD</b> (kein MTX, kein Biologikum)	5.4 [0.1, 30.2]	10.8 [1.3, 39.2]	16.3 [3.4, 47.5]
<b>LEF + Biologikum</b> (alle anderen DMARDs möglich)	1.2 [0.1, 4.2]	1.8 [0.4, 5.1]	2.9 [0.9, 6.8]
<b>Kein LEF</b> (Biologikum, alle DMARDs möglich)	0.4 [0.2, 0.9]	2.1 [1.5, 3.0]	2.6 [1.9, 3.5]

Bei Patienten, die kein LEF einnehmen, ist die Inzidenz am niedrigsten. Ähnlich niedrig ist sie bei Patienten, die eine Kombinationstherapie von LEF mit einem Biologikum erhalten (Tab.18).

#### 4.4.2 Die einzelnen Therapien schließen einander nicht aus

Bei der Berechnung der in Tabelle 19 dargestellten Inzidenzen wurden gleichzeitige Expositionen durch Verordnungskombinationen nicht als Gruppe betrachtet, sondern die Ereignisse jeweils einzelnen Therapien, die sich untereinander nicht ausschließen, zugeordnet. Ein Patient, dessen Therapie aus einer Kombination von LEF mit einem TNF- $\alpha$ -Antagonisten besteht, wird demzufolge sowohl in die LEF-Gruppe als auch in die Gruppe der TNF- $\alpha$ -Antagonisten gezählt.

Tab. 19: Inzidenzraten pro 1000 Patientenjahre und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle, wenn sich die Therapien gegenseitig nicht ausschließen

	<b>PNP</b>	<b>npS</b>	<b>npS + PNP</b>
<b>LEF</b>	2.5 [1.3, 4.5]	5.0 [3.1, 7.6]	7.5 [5.2, 10.6]
<b>MTX</b>	0.7 [0.3, 1.3]	2.5 [1.7, 3.5]	3.1 [2.2, 4.3]
<b>TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten</b>	0.5 [0.1, 1.1]	2.1 [1.3, 3.1]	2.5 [1.7, 3.7]
<b>nicht-anti-TNF-Biologikum</b>	-	5 [2.2, 9.9]	5 [2.2, 9.9]
<b>alle Biologika</b>	0.4 [0.1, 0.9]	2.5 [1.7, 3.5]	2.9 [2.0, 4.0]
<b>Azathioprin</b>	-	9.5 [2.0, 27.9]	9.5 [2.0, 27.9]
<b>Ciclosporin</b>	-	10.3 [2.1, 30.0]	10.3 [2.1, 30.0]

Das Auftreten einer PNP wurde am häufigsten unter der Therapie mit LEF beobachtet. Die höchsten Inzidenzraten des Auftretens neuropathischer Symptome fanden sich unter Azathioprin und Ciclosporin. Allerdings sind die Konfidenzintervalle aufgrund der geringen Fallzahl von jeweils nur 3 Patienten in der npS-Gruppe sehr breit (Tab. 19).

Unter MTX-Therapie oder auch unter Biologika-Therapie sind die Inzidenzraten deutlich niedriger. Wird eine Unterteilung der Biologika in TNF- $\alpha$ -Antagonisten und Biologika, deren Wirkungsweise nicht auf einem TNF- $\alpha$ -Antagonismus basiert, vorgenommen, finden sich niedrigere Inzidenzen für npS und Polyneuropathien unter der Therapie mit

TNF- $\alpha$ -Antagonisten. Allerdings wurden in der nicht-anti-TNF-Gruppe keine Polyneuropathien beobachtet (Tab. 19).

## 4.5 Cox-Regression

### 4.5.1 Univariate Cox-Regression

In die univariate Cox-Regression wird jeweils nur eine Variable aufgenommen und berechnet, wie hoch für diese Variable das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung ist. Damit ist die daraus resultierende HR nicht für andere Einflussgrößen adjustiert.

Tab. 20: Univariate Cox-Regression der medikamentösen Therapie bei Patienten mit Polyneuropathie oder neuropathischen Symptomen

Therapie	Hazard Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervalle
Leflunomid	<b>2.73</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>1.72 – 4.33</b>
MTX	0.72	0.158	0.46 – 1.14
Azathioprin	2.80	0.081	0.88 – 8.90
Sulfasalazin	0.81	0.657	0.33 – 2.02
Hydroxychloroquin	1.07	0.884	0.43 – 2.65
Ciclosporin	2.87	0.074	0.90 – 9.12
Gold	1.74	0.583	0.24 – 12.52
Etanercept	0.65	0.170	0.35 – 1.20
Infliximab	1.08	0.852	0.49 – 2.35
Adalimumab	0.55	0.070	0.29 – 1.05
TNF- $\alpha$ -Antagonisten	<b>0.50</b>	<b>0.003</b>	<b>0.31 – 0.79</b>
Anakinra	2.03	0.324	0.50 – 8.26
Tocilizumab	2.19	0.438	0.30 – 15.84
Rituximab	1.29	0.588	0.51 – 3.20
Biologika-freie Therapiezeit	<b>1.80</b>	<b>0.013</b>	<b>1.13 – 2.86</b>
Zeit während Biologika-Therapie	<b>0.55</b>	<b>0.011</b>	<b>0.35 – 0.87</b>
Kontrollzeit nach Ende einer Biologika-Therapie	1.18	0.686	0.53 – 2.61

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regression zum Risiko für das Auftreten einer PNP oder neuropathischer Symptome unter verschiedenen medikamentösen Therapien. Das höchste Risiko zeigte sich unter LEF-Therapie (HR = 2.73). Im Gegensatz dazu ist das Erkrankungsrisiko unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten signifikant um die Hälfte reduziert. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der Untersuchung der Therapiezeiten wider. Dabei zeigte sich in der Gruppe der reinen

Kontrollen (= Patienten ohne vorherige Biologika-Exposition) mit einer HR von 1.8 das höchste Erkrankungsrisiko. In der Zeit unter Biologika-Therapie zeigt sich hingegen eine signifikante Reduzierung des Erkrankungsrisikos (HR = 0.55). Ein hohes Risiko ergab sich auch für eine Therapie mit Ciclosporin und Azathioprin, das aber nicht signifikant erhöht war. Auch in der Gruppe der Biologika, die nicht über einen TNF- $\alpha$ -Antagonismus wirken, scheint die Erkrankungsrate nicht signifikant erhöht zu sein (siehe Tab. 19).

Tab. 21: Univariate Cox-Regression weiterer möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von Polyneuropathien oder neuropathischer Symptome

Kovariablen (Baseline)	Hazard Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervalle
Männliches Geschlecht	0.94	0.831	0.53 – 1.66
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Lebensjahren	1.03	0.557	0.94 – 1.13
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Krankheitsjahren	1.01	0.938	0.89 – 1.14
Glukokortikoid-Therapie	<b>1.05</b>	<b>0.001</b>	<b>1.02 – 1.07</b>
Veränderung des Risikos pro 5 mg zusätzlicher Prednisolon-Dosis	<b>1.23</b>	<b>0.005</b>	<b>1.07 – 1.42</b>
Funktionsindex (FFbH)	1.00	0.970	0.99 – 1.01
DAS28	1.04	0.593	0.89 – 1.22
CRP	1.01	0.165	0.998 – 1.01
BSG	1.01	0.277	0.995 – 1.02

Wie Tabelle 21 zeigt, ist ein weiterer signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von PNP oder neuropathischen Symptomen eine Therapie mit Glukokortikoiden. Dabei steigt das Erkrankungsrisiko um etwa 20% für jede Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis um 5 mg. Bei allen anderen Variablen, die untersucht wurden, zeigt sich keine Beeinflussung des Erkrankungsrisikos.

## 4.5.2 Multivariate Cox-Regression

### 4.5.2.1 Modell eins

Für die multivariate Analyse wurden alle Variablen in „Modell eins“ der Cox-Regression (Tab.22) aufgenommen, bei denen in der univariaten Analyse ein p-Wert < 0.4 berechnet worden war. Die Analyse wurde für die Patienten mit neuropathischen Symptomen und PNP einmal gemeinsam und dann jeweils getrennt durchgeführt. Alle Variablen, für die in einer dieser Analysen ein neuer p-Wert < 0.25 berechnet worden ist, verblieben in diesem ersten Modell der Cox-Regression. Durch die

computergestützte Variablenselektion wurden die Therapien mit LEF und TNF- $\alpha$ -Antagonisten als relevante Variablen detektiert. Außerdem verblieb die Variable im Modell, die eine Veränderung des Erkrankungsrisikos pro 5 mg Prednisolon-Äquivalent beschreibt. Betrachtet man nur die PNP-Fälle verbleiben zusätzlich die Kovariablen Geschlecht und Alter im Modell. Die Variable Alter beschreibt dabei die Veränderung des Erkrankungsrisikos bei 5 zusätzlichen Lebensjahren.

Nur für die Therapie mit LEF zeigt sich in diesem ersten Modell der multivariaten Cox-Regression (Tab. 22; 23; 24) in allen Gruppen ein signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Dabei ist die HR in der PNP-Gruppe mit 4.78 am größten (Tab. 23) und weist auch in der Gruppe der Patienten mit neuropathischen Symptomen mit einer HR von 1.93 auf ein nahezu verdoppeltes Erkrankungsrisiko hin (Tab. 22). Eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist mit einem erniedrigten Erkrankungsrisiko assoziiert. Allerdings nur signifikant, wenn man beide Gruppen (PNP und npS) zusammengefasst betrachtet (Tab. 24). Eine signifikante Risikoerhöhung pro 5 mg zusätzlicher Prednisolon-Dosis ist mit einer HR von 1.36 in der PNP-Gruppe erkennbar (Tab. 23). Höheres Alter und Geschlecht scheinen keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben. Für das männliche Geschlecht wurde in der PNP-Gruppe zwar eine HR von 2.22 errechnet, aber ohne statistische Signifikanz (Tab. 23).

Tab. 22: Multivariate Cox-Regression bei computergestützter Variablenselektion für Patienten mit neuropathischen Symptomen (npS)

npS			
Variable	Hazard Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
<b>LEF</b>	<b>1.93</b>	<b>0.020</b>	<b>1.11 – 3.37</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten</b>	0.65	0.128	0.37 – 1.13
<b>Männliches Geschlecht</b>	0.61	0.193	0.29 – 1.29
<b>Veränderung des Risikos pro 5 mg zusätzlicher Prednisolon-Dosis</b>	1.20	0.076	0.98 – 1.46
<b>Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Lebensjahren</b>	0.97	0.628	0.87 – 1.09

Tab. 23: Multivariate Cox-Regression bei computergestützter Variablenselektion für Patienten mit Polyneuropathie (PNP)

PNP			
Variable	Hazard Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
LEF	<b>4.78</b>	<b>0.002</b>	<b>1.79 – 12.70</b>
TNF- $\alpha$ -Antagonisten	0.49	0.184	0.17 – 1.41
Männliches Geschlecht	2.22	0.103	0.85 – 5.79
Veränderung des Risikos pro 5 mg zusätzlicher Prednisolon-Dosis	<b>1.36</b>	<b>0.021</b>	<b>1.05 – 1.77</b>
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Lebensjahren	1.18	0.155	0.94 – 1.48

Tab. 24: Multivariate Cox-Regression bei computergestützter Variablenselektion für die zusammengefasste Gruppe von Patienten mit neuropathischen Symptomen (npS) oder Polyneuropathie (PNP)

npS und PNP			
Variable	Hazard Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
LEF	<b>2.40</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.49 – 3.86</b>
TNF- $\alpha$ -Antagonisten	<b>0.61</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>0.38 – 0.995</b>
Männliches Geschlecht	0.91	0.751	0.52 – 1.61
Veränderung des Risikos pro 5 mg zusätzlicher Prednisolon-Dosis	<b>1.23</b>	<b>0.008</b>	<b>1.06 – 1.44</b>
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Lebensjahren	1.01	0.796	0.92 – 1.12

#### 4.5.2.2 Modell zwei

Im zweiten multivariaten Modell der Cox-Regression (Tab. 25; 26 und Abb. 7) wurden die Variablen nicht computergestützt ausgewählt. In das Modell wurden die Therapien mit LEF, MTX und TNF- $\alpha$ -Antagonisten aufgenommen und durch die Kovariablen Geschlecht, 5 zusätzliche Lebensjahre und 5 zusätzliche Krankheitsjahre ergänzt. Um den Einfluss der Krankheitsaktivität zu Beginn kontrollieren zu können, wurden außerdem die Variablen DAS28 und CRP in das Modell mit aufgenommen. Da sich im univariaten Modell (Tab. 21) und im ersten multivariaten Modell (Tab. 23; 24) auch ein Einfluss der Glukokortikoide auf das Erkrankungsrisiko zeigte, wurde auch die Glukokortikoid-Dosis als Variable ins zweite multivariate Modell mit aufgenommen.

Tab. 25: Multivariate Cox-Regression für die Patientengruppe mit neuropathischen Symptomen (npS) bei eigener Variablenauswahl

npS			
Variable	Hazard Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
LEF	<b>1.86</b>	<b>0.034</b>	<b>1.05 – 3.29</b>
MTX	0.84	0.524	0.48 – 1.45
TNF- $\alpha$ -Antagonisten	0.62	0.098	0.35 – 1.09
Männliches Geschlecht	0.61	0.197	0.28 – 1.30
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Krankheitsjahren	1.01	0.874	0.88 – 1.17
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Lebensjahren	0.97	0.597	0.87 – 1.09
Veränderung des Risikos pro 5 mg zusätzlicher Prednisolon-Dosis	1.19	0.100	0.97 – 1.46
CRP zu Beginn	1.00	0.458	0.99 – 1.01
DAS28 zu Beginn	0.99	0.884	0.81 – 1.20

Betrachtet man die Analyse für die Gruppe der Patienten mit neuropathischen Symptomen (siehe Tab. 25), kann nur für die Therapie mit LEF ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko festgestellt werden (HR = 1.86). Für alle anderen Variablen ist kein statistisch signifikanter Einfluss zu beobachten (Tab. 25).

Tab. 26: Multivariate Cox-Regression für die Patientengruppe mit Polyneuropathien (PNP) bei eigener Variablenauswahl

PNP			
Variable	Hazard Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
LEF	<b>4.50</b>	<b>0.003</b>	<b>1.67 – 12.17</b>
MTX	0.75	0.479	0.27 – 1.86
TNF- $\alpha$ -Antagonisten	0.44	0.132	0.15 – 1.29
Männliches Geschlecht	2.20	0.113	0.83 – 5.83
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Krankheitsjahren	1.03	0.791	0.81 – 1.31
Veränderung des Risikos bei 5 zusätzlichen Lebensjahren	1.17	0.186	0.93 – 1.46
Veränderung des Risikos pro 5 mg zusätzlicher Prednisolon-Dosis	<b>1.36</b>	<b>0.026</b>	<b>1.04 – 1.78</b>
CRP	1.01	0.202	0.996 – 1.02
DAS28	0.95	0.747	0.67 – 1.33

Für das Auftreten einer PNP ergibt die multivariate Cox-Regression sogar eine 4,5-fache Erhöhung des Risikos unter einer Therapie mit LEF (Tab. 26). Außerdem zeigt sich ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für jede Steigerung der Glukokortikoid-Dosis um 5 mg/d. Die HR von 2.2 für „männliches Geschlecht“ spiegelt den

vergleichsweise hohen Männeranteil in der Gruppe der Patienten mit PNP wider. Auch in diesem Modell ist der Einfluss des Geschlechts jedoch nicht statistisch signifikant (Tab. 26). Fasst man die Gruppen der Patienten mit PNP und neuropathischen Symptomen zusammen (vergleiche Abb. 7), verschwindet dieser Effekt komplett, nicht zuletzt, weil im Gegensatz zur PNP in der Gruppe der Patienten mit neuropathischen Symptomen die Variable „männliches Geschlecht“ eine leicht protektive Tendenz aufweist (Tab. 25).

Die zusammengefasste Analyse der PNP-Gruppe und der npS-Gruppe (siehe Abb. 7) zeigt ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko unter LEF-Therapie (HR=2.29;  $p < 0.001$ ). Auch eine Dosissteigerung der Glukokortikoide erhöht das Erkrankungsrisiko signifikant um etwa 20% (HR=1.22;  $p = 0.015$ ). Eine signifikante Reduzierung des Erkrankungsrisikos um etwa 40% ist unter der Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten zu beobachten (HR=0.58;  $p = 0.029$ ).

Anhand Abbildung 7 ist sehr gut zu erkennen, dass die ins Modell mit eingeflossenen Kovariablen bezüglich Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer und Krankheitsaktivität keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. Hier liegen die Werte der jeweiligen HR um den Faktor 1 (Abb. 7).

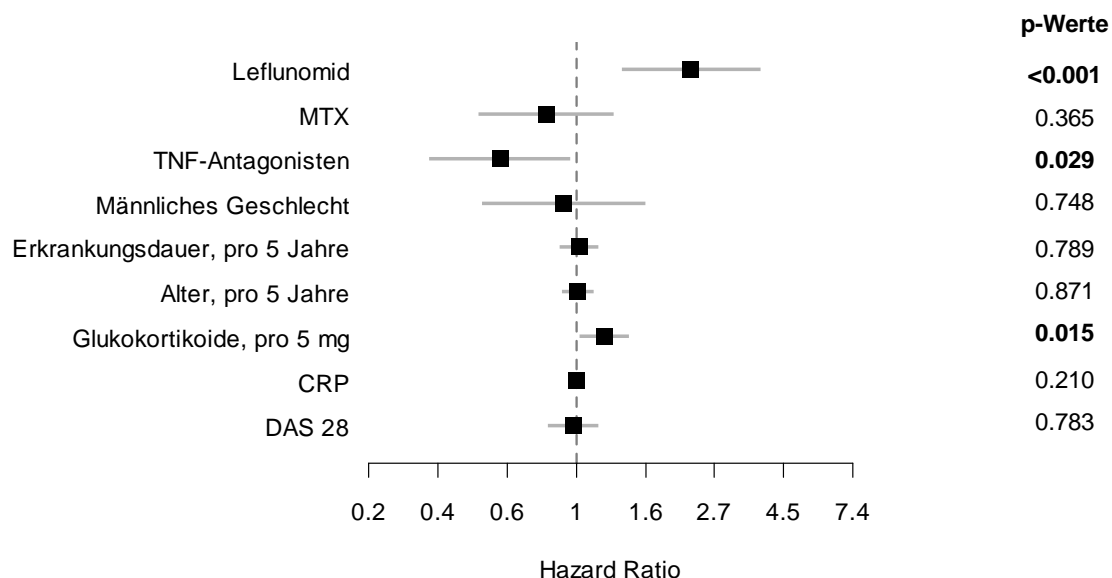


Abb. 7: Harzard Ratios und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle der multivariaten Cox-Regression für die zusammengefasste Gruppe der Patienten mit Neuropathien (PNP und npS)



## 4.6 Kovariablen zum Zeitpunkt des Ereignisses

Die bisher dargestellten Ergebnisse zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PNP unter Therapie mit LEF. Um zu prüfen, ob das Auftreten von neuropathischen Symptomen oder einer PNP auch mit einer höheren Krankheitsaktivität korreliert, wurden die Kovariablen DAS28, FFbH, CRP, BSG sowie Glukokortikoid-Dosis nicht nur zum Zeitpunkt des Einschluss des Patienten in RABBIT, sondern auch zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung betrachtet. Dazu wurden die Angaben des letzten Messzeitpunktes vor dem Auftreten des Ereignisses verwendet. Fehlende Angaben wurden mit den Werten des Bogens vor dem letzten Messzeitpunkt ergänzt. Zum besseren Vergleich sind auch die Baseline-Angaben (Variablen mit Endung \_BL) dargestellt.

Tab. 27: Kovariablen zum letzten Messzeitpunkt vor dem Eintreten einer Polyneuropathie (PNP) bzw. neuropathischer Symptome (npS) verglichen mit den dazugehörigen Baseline-Angaben (Variablen mit Endung \_BL)

Variable	n		Mittelwert		Standardabweichung		Median	
	PNP	npS	PNP	npS	PNP	npS	PNP	npS
<b>DAS28_BL</b>	18	52	5.49	5.41	1.47	1.24	5.26	5.55
<b>DAS28</b>	18	55	4.15	4.3	1.53	1.59	4.06	4.31
<b>CRP_BL in mg/l</b>	18	55	25.56	22.03	22.93	28.43	16	11
<b>CRP in mg/l</b>	18	55	19.6	16.29	23.60	27.06	11	6
<b>BSG_BL in mm/1h</b>	18	54	31.67	31.19	19.81	23.03	27	24
<b>BSG in mm/1h</b>	18	56	34.17	26.27	25.21	20.55	25.5	20
<b>FFbH_BL in %</b>	18	54	55.87	59.83	25.53	20.52	58.33	61.11
<b>FFbH in %</b>	18	55	69.91	62.12	19.04	22.08	73.61	66.67
<b>Glukokortikoid-dosis_BL in mg</b>	18	52	6.97	5.91	4.51	6.04	7.5	5
<b>Glukokortikoid-dosis in mg</b>	18	55	5.83	5.24	5.31	4.82	5	5

Die in Tabelle 27 dargestellten Kovariablen weisen auf eine im Vergleich zu den Baseline-Angaben niedrigere Krankheitsaktivität hin. CRP und DAS28 liegen unter den Werten bei Studienbeginn. Auch die Funktionsfähigkeit (FFbH) der Patienten hat sich im Verlauf gebessert. Die Glukokortikoid-Dosis lag zum Messzeitpunkt vor Eintritt des

Ereignisses durchschnittlich 0,8 mg unter dem Baseline-Wert. Bei den Patienten mit PNP fällt auf, dass der Mittelwert der BSG im Vergleich zum Baseline-Wert leicht erhöht ist. Dies lässt sich auf individuelle Ausreißer zurückführen, weshalb sich diese Tendenz bei Betrachtung des Medians nicht mehr zeigt (Tab.27).

In der bisherigen Betrachtung (Tab. 27) ist der Baseline-Wert mit dem letzten Wert vor dem Auftreten der PNP bzw. neuropathischer Symptome verglichen worden. Kurzfristige Veränderungen, die unmittelbar vor oder mit dem Eintritt des Ereignisses auftraten, können mit dieser Methode möglicherweise nicht erfasst werden. Um dies zu berücksichtigen, werden im Folgenden die Variablen CRP, DAS und FFbH erneut betrachtet. Dabei wurden die Werte zu Studieneinschluss mit denen 6 Monate vor dem Ereignis und zum Zeitpunkt des Ereignisses verglichen. In die Analyse konnten nur wenige Patienten einbezogen werden, da der Messzeitpunkt 6 Monate vor Auftreten des Ereignisses nicht der Baseline-Untersuchung entsprechen durfte.

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgt exemplarisch für die Variable „CRP“ (Tab. 28, Abb. 8).

Tab. 28: CRP-Werte in mg/l zu unterschiedlichen Messzeitpunkten bei Patienten mit neuropathischen Symptomen (npS) bzw. Polyneuropathie (PNP)

Patienten- gruppe	Messzeitpunkt	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
npS	Baseline	25	22.21	25.14	13
	6 Monate vor Ereignis	25	20.11	22.70	9
	Zeitpunkt des Ereignisses	25	15.44	24.63	7
PNP	Baseline	14	22.7	20.54	16
	6 Monate vor Ereignis	14	11.04	18.39	6
	Zeitpunkt des Ereignisses	14	17.91	24.67	9

Tabelle 28 zeigt die CRP-Werte zu den definierten Messzeitpunkten. In der Gruppe der PNP-Patienten finden sich etwas höhere CRP-Ausgangswerte. Die CRP-Konzentration in der PNP-Gruppe zeigt 6 Monate vor Auftreten des Ereignisses die niedrigsten Werte und ist bei Meldung der PNP wieder höher. In der Gruppe der Patienten mit neuropathischen Symptomen verhält sich der Verlauf anders. Hier ist der mediane

CRP-Wert bei Eintritt der neuropathischen Symptome niedriger als zu den anderen betrachteten Messzeitpunkten (Abb.8).

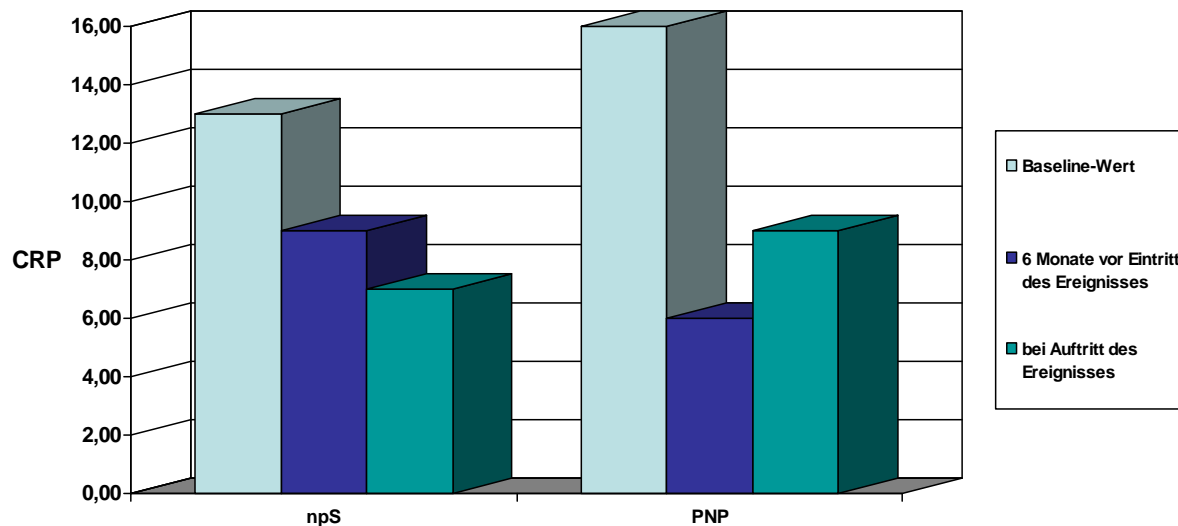


Abb. 8: Vergleich der Median-Werte des CRP in mg/l bei Studieneinschluss, 6 Monate vor dem Ereignis und zum Zeitpunkt des Auftretens neuropathischer Symptome (npS) bzw. einer Polyneuropathie (PNP)

Die DAS28-Werte verhielten sich analog zu den CRP-Werten. Sie lagen bei beiden Patientengruppen 6 Monate vor Eintritt des Ereignisses deutlich unter den Werten bei Studieneinschluss. Dabei fiel der DAS28-Mittelwert in der PNP-Gruppe zunächst sehr deutlich von 5.38 bei Studieneinschluss auf 3.42 6 Monate vor Beginn der PNP. Damit lag der Wert 6 Monate vor Eintritt des Ereignisses etwa einen Punkt unterhalb des Wertes der Patienten mit npS zu diesem Messzeitpunkt. Bei Eintritt des Ereignisses lag der DAS28-Mittelwert in der PNP-Gruppe allerdings etwas über dem Wert 6 Monate zuvor, wohingegen dieser in der npS-Gruppe mit einem DAS28 von 4.13 unter dem 6 Monate zuvor gemessenen Wert (4.47) lag.

Die Funktionsfähigkeit (FFbH) der npS-Patienten verbesserte sich im Vergleich zum Wert bei Studieneinschluss (56.25%) nur um etwa 3 Prozentpunkte 6 Monate vor Auftritt des Ereignisses (59.49%) und zum Zeitpunkt des Ereignisses (59.38%). Im Vergleich dazu fiel auf, dass trotz ähnlicher Ausgangswerte beider Gruppen der FFbH-Mittelwert in der Gruppe der PNP-Patienten 6 Monate vor dem Ereignis (70.25%) und

bei Eintritt des Ereignisses (71.43%) um mehr als 10 Prozentpunkte über dem Wert der npS-Gruppe lag.

#### 4.7 Expositionszeiten unter Leflunomid bis Eintritt des Ereignisses

Mit einer weiteren Analyse wurde untersucht, ob ein eventueller Zusammenhang zwischen der mittleren Expositionszeit gegenüber LEF und dem Auftreten neuropathischer Ereignisses besteht. In die Berechnung wurden alle Patienten aufgenommen, die zum Eintritt ihrer PNP bzw. beim Auftreten von neuropathischen Symptomen LEF als Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben. Dabei ist zu beachten, dass die Exposition gegenüber LEF nicht „am Stück“ erfolgt sein muss, weshalb bei einzelnen Patienten auch Therapieunterbrechungen möglich sein können.

Tab. 29: Expositionszeiten der mit Leflunomid behandelten Patienten, bis zum Auftreten des Ereignisses, Angabe in Monaten

Patientengruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	Median
npS	22	10.7	17	5
PNP	11	23	20.6	13
PNP + npS	33	14.8	18.6	7

Es ist deutlich zu erkennen, dass die PNP-Patienten wesentlich länger gegenüber LEF exponiert waren als die Patienten mit neuropathischen Symptomen. Allerdings gibt es große individuelle Unterschiede, weshalb die Standardabweichung in allen Gruppen relativ groß ausfällt und Mittelwert und Median weit auseinander liegen (Tab. 29).

#### 4.8 Verlauf nach Absetzen von Leflunomid

Um Informationen über den Verlauf der Neuropathien nach Absetzen von LEF zu gewinnen, wurden die Ärzte aufgefordert, Angaben über die Therapie dieses Ereignisses zu machen. Dabei stand der Verlauf nach Absetzen oder Weiterführen der medikamentösen Therapie im Mittelpunkt.

Von den insgesamt 74 Patienten mit Neuropathien lief die Therapie bei 34 Patienten ohne Absetzen weiter. Von diesen 34 Patienten erlebten 50% (n = 17) eine Spontanremission ihrer neurologischen Symptomatik. Unterteilt man die Patienten in npS- bzw. PNP-Gruppe, ergeben sich Spontanremissionsraten bei fortgeführter

DMARD-Therapie von 58% (15 von 26) in der Patientengruppe mit neuropathischen Symptomen und 25% (2 von 8) in der Gruppe der PNP-Patienten.

Wie sich die Symptome bei Absetzen bzw. Fortführen von LEF entwickelten, ist für die Patienten mit neuropathischen Symptomen aus Abbildung 9 ersichtlich. Es ist zu erkennen, dass die Patienten, bei denen die Therapie mit LEF abgebrochen wurde, deutlich von dieser Therapieentscheidung profitierten. Schließt man den Patienten mit fehlenden Angaben zum Verlauf nach Absetzen von LEF aus der Betrachtung aus, kommt es bei fast allen Patienten nach Absetzen von LEF zur Remission der neuropathischen Symptomatik. Nur bei einem Patienten wurde statt der Remission lediglich eine Besserung der Symptomatik beobachtet. Unter Reduktion bzw. Weiterführen der LEF-Therapie (n=9) traten hingegen 3 Fälle mit anhaltendem Beschwerdebild auf (Abb. 9).

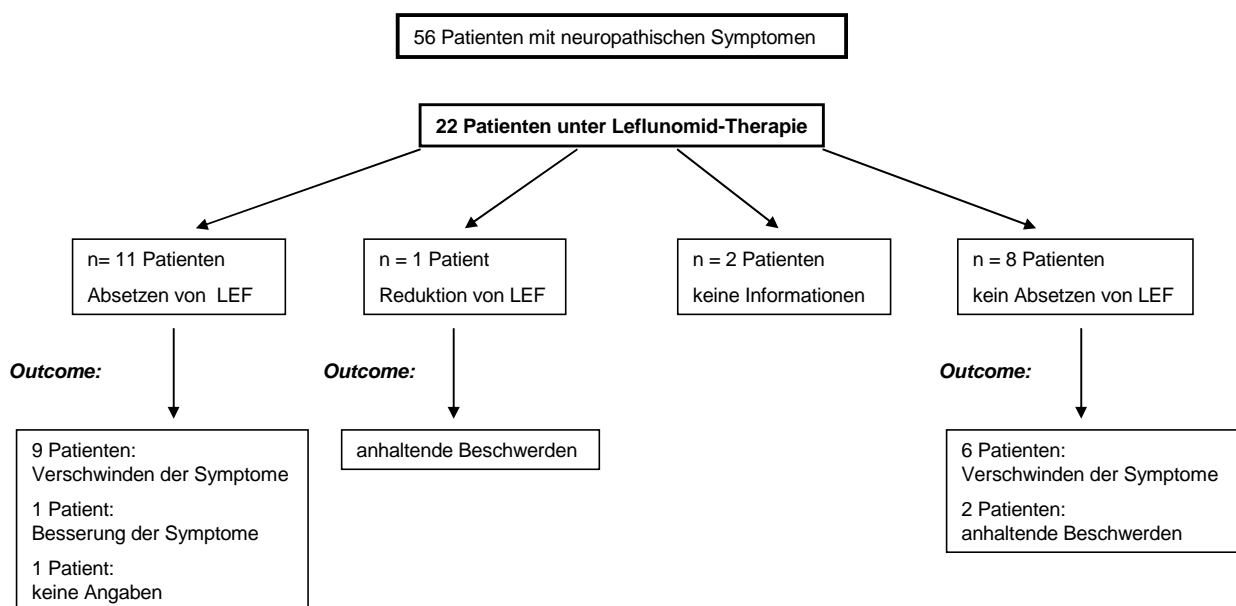


Abb. 9: Symptomverlauf von Patienten mit neuropathischen Symptomen hinsichtlich des Medikamentenmanagements von Leflunomid (LEF) nach Auftreten der neuropathischen Symptome

Wie sich der Krankheitsverlauf nach Absetzen von LEF bei Patienten mit PNP verhält, ist aus Abbildung 10 zu entnehmen. Hier besteht zwischen den jeweils sehr kleinen Patientengruppen kaum ein Unterschied. Im Gegensatz zu den Patienten mit npS ist die Rate an Remissionen insgesamt jedoch geringer. Sowohl nach Absetzen als auch nach

Weiterführen der LEF-Therapie kam es nur bei jeweils 2 Patienten zu einer kompletten Remission der PNP (Abb.10).

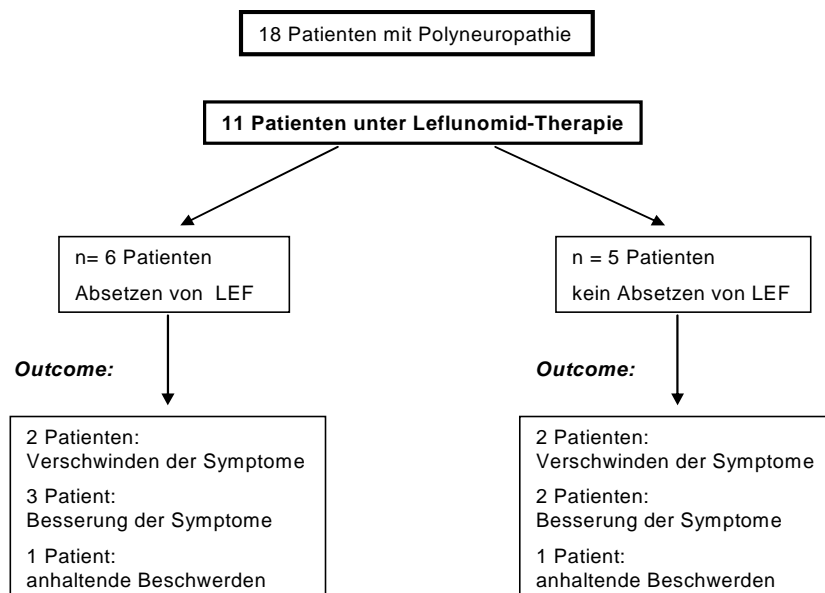


Abb. 10: Krankheitsverlauf von Patienten mit Polyneuropathie hinsichtlich des Medikamentenmanagements von Leflunomid (LEF) nach Auftreten der Polyneuropathie

Bei fast allen Patienten wurde LEF innerhalb der ersten 4 Monate nach Auftreten der Symptome abgesetzt. Lediglich bei einem Patient aus der PNP-Gruppe und bei einem Patienten mit neuropathischen Symptomen geschah dies erst nach längerer Zeit. Bei beiden Patienten kam es nach dem Absetzen zur Remission der Symptomatik.

## 5 Diskussion

In Deutschland gehört LEF zu den gängigen Basismedikamenten in der Behandlung der RA und findet regelmäßig nach Versagen oder Unverträglichkeit von MTX seinen Einsatz. Die Verschreibungsrate ist in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern wie Schweden oder Großbritannien wesentlich höher [86]. In RABBIT waren bereits 74% der Patienten gegenüber LEF exponiert [87]. Durch eine Therapie mit LEF hervorgerufene unerwünschte Arzneimittelwirkungen könnten daher in Deutschland eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten betreffen.

Bis zur Zulassung eines Medikaments müssen die zuständigen pharmazeutischen Unternehmen randomisierte klinische Prüfungen durchführen, um die pharmakologische Qualität, die Wirksamkeit und die Sicherheit einer Substanz zu beweisen. Diese Studien sind in ihrer Patientenanzahl und in der Beobachtungszeit zwangsläufig limitiert, so dass ein Großteil der unerwünschten Ereignisse erst nach der Zulassung eines Medikaments auffällt, wenn eine weitaus größere Zahl von Patienten exponiert ist. Nach der Zulassung muss auf die Meldung dieser Ereignisse an die Arzneimittelbehörden, wie die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) oder die amerikanische FDA, gehofft werden. Diese Meldung ist freiwillig und unterliegt einem hohen Bias, weshalb nur ein Bruchteil der Ereignisse gemeldet wird. Da oft die Angaben zu Komorbiditäten, Komedikationen und anderen Daten fehlen, steht dieses System in der Kritik [88]. Außerdem ist die Quantifizierung des Problems aufgrund des fehlenden Nenners unzureichend.

Biologikaregister haben als epidemiologische Kohortenstudien demgegenüber den Vorteil, dass sie aufgrund des prospektiven Beobachtungsdesigns unerwünschte Ereignisse ebenso wie die Medikamentenexposition nahezu lückenlos erfassen. Aus diesem Grund ist immer ein eindeutiger Nenner (Anzahl exponierter Patienten und Therapiedauer in Patientenjahren) vorhanden. Ein weiterer Vorteil ist die gewissenhafte Verfolgung und Beobachtung aller Patienten und die Recherche zusätzlicher Informationen im Falle unerwünschter Ereignisse. Besondere Sorgfalt wird darauf verwendet, auch über ausgeschiedene Patienten noch Informationen zu bekommen [87]. Vor diesem Hintergrund standen bei der Klärung der Frage, ob es unter LEF-Therapie zu einer Häufung von Polyneuropathien kommt, eine große Anzahl gut

dokumentierter Datensätze zur Verfügung. Letztlich konnten 74 Fälle von Patienten mit Neuropathien eruiert werden, die mit einer Kontrollgruppe von 6184 Patienten ohne Neuropathien verglichen werden konnte.

Dabei konnten unter LEF-Therapie höhere Inzidenzen von Neuropathien beobachtet werden. TNF- $\alpha$ -Antagonisten waren hingegen nicht mit einem höheren Risiko für das Auftreten von Neuropathien assoziiert. Des Weiteren wurde der mitunter vermutete Zusammenhang zwischen erhöhter Krankheitsaktivität und dem Auftreten von Neuropathien untersucht, konnte aber nicht bestätigt werden. Bei Betrachtung des Verlaufs nach Absetzen von LEF zeigte sich bei den meisten Patienten eine Besserung bzw. ein Verschwinden der Symptome. Diese Ergebnisse werden im Folgenden unter der Berücksichtigung der aktuellen Studienlage diskutiert.

## **5.1 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.1.1 Inzidente Neuropathien unter Leflunomid**

Seitdem Carulli und Davids (2002) zwei Fälle von Polyneuropathien unter LEF-Therapie beschrieben haben [69], wurden weitere Kasuistiken [72; 73] und Studien [70; 74; 76; 77] zu dieser Thematik publiziert. Alle Autoren vermuteten eine erhöhte Inzidenz von PNP unter LEF und konnten dies an kleinen Fallzahlen belegen. Die vorliegende Arbeit untersuchte die bislang größte Patientenanzahl mit PNP unter LEF, bei denen andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse bestätigen die Resultate der bisherigen Einzelfallberichte an einem großen Kollektiv systematisch beobachteter Patienten.

Beim Vergleich der Baseline-Charakteristika von Patienten mit und ohne neuropathische Symptome wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Lediglich die mittlere Beobachtungszeit war in der Gruppe der Patienten mit Neuropathien etwa ein Jahr länger als in der asymptomatischen Gruppe. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Patienten ihre Symptome zunächst unterbewerten und längere (Beobachtungs-)Zeit benötigen, um ihren Ärzten davon zu berichten. Gestützt wird diese Annahme von der folgenden Beobachtung: während der Anteil an Männern der Gesamtgruppe (npS + PNP) mit dem Anteil der Männer ohne Symptome in der Kohorte vergleichbar ist, liegt der Männeranteil bei Patienten mit PNP deutlich über dem der Patienten mit neuropathischen Symptomen. Denkbar ist, dass Frauen



ihre Symptomatik zurückhaltender oder unspezifisch schildern, was im Gegenzug zu einer Unterbewertung der Symptomatik auf Seiten der Ärzte führen kann. Außerdem wäre es möglich, dass Männer, die von neuropathischen Symptomen berichten, von ihren Ärzten ernster genommen werden und eher zur weiteren Diagnostik an Neurologen überwiesen werden, die dann tatsächlich eine PNP diagnostizieren. Dieselbe Berichterstattung durch eine Frau würde vielleicht zur Kenntnisnahme der Problematik nicht aber zu weiteren Untersuchungen führen. Ähnliche Beobachtungen wurden im unterschiedlichen Management des Myokardinfarktes bei Frauen und Männern gemacht [89]. Da in den anderen Studien nicht zwischen neuropathischen Symptomen und PNP unterschieden wurde, können bezüglich dieser Fragestellung keine weiteren Vergleiche gezogen werden. Jedoch fällt auf, dass unter den 80 an die FDA gemeldeten Fälle von Neuropathien unter LEF-Therapie 39% Männer waren [70]. Dies entspricht genau dem prozentualen Männeranteil der PNP-Untergruppe der vorliegenden Studie. In anderen Studien zeigten sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung von Neuropathie-Patienten und Kontrollgruppe [74].

In der Studie von Bharadwaj und Haroon (2004), die, wie auch in dieser Arbeit geschehen, Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Polyneuropathien aus der Studie ausschlossen, konnte nach 3 Jahren Beobachtungszeit eine signifikant ( $p=0.02$ ) höhere Inzidenz von PNP bei Patienten unter LEF gegenüber derjenigen unter MTX festgestellt werden [76]. Auch in der vorliegenden Arbeit lag die HR für MTX mit einem Wert von 0.8 deutlich unter derjenigen von LEF. Trotzdem kann dieser scheinbar protektive Wert die Frage aufwerfen, ob sich Patienten, die MTX erhalten, grundsätzlich von denen mit einer LEF-Therapie unterscheiden. Diese Frage wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Dabei zeigte sich, dass LEF-Patienten eine längere Krankheitsdauer und eine größere Anzahl an Vortherapien haben, ihr DAS28 etwas höher liegt und ihr Funktionsindex FFbH etwas niedriger als in der Gruppe der MTX-Patienten ist.

### **5.1.2 Inzidente Neuropathien unter TNF- $\alpha$ -Antagonisten**

Bei Betrachtung der Inzidenzraten von Neuropathien zeigten sich unter der Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten die niedrigsten Raten pro 1000 Patientenjahre. Dies gilt sowohl für die npS- als auch für die PNP-Gruppe. Mit einer statistischen Signifikanz von  $p=0.003$

wurde in der univariaten Cox-Regression für die Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten eine HR von 0.5 berechnet, also ein um 50% niedrigeres Risiko an einer PNP zu erkranken, als Patienten ohne diese Therapie.

Im Hinblick auf das Auftreten von Neuropathien unter TNF- $\alpha$ -Antagonisten ist dies ein überraschendes Ergebnis, welches sich konträr zu bisherigen Berichten verhält.

Die in der Behandlung von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzten TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) sollen eine Reihe von Autoimmunerkrankungen induzieren, die sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem angreifen können [90].

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Fallstudien veröffentlicht, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen TNF- $\alpha$ -Therapie und verschiedensten Erkrankungen des Nervensystems hinweisen. Dies sind Berichte zum Guillain-Barré-Syndrom [91; 92], Miller-Fisher-Syndrom [92; 93], Lewis-Sumner-Syndrom [94], zur chronischen inflammatorischen demyelinisierenden PNP [95], zur multifokalen motorischen Neuropathie [96-98], zur akuten motorischen Neuropathie mit Leitungsblock [99], zur axonalen sensorischen PNP [98] und zu Polyneuropathien mit variierender motorischer und sensorischer Beteiligung [100; 101]. Außerdem wurden der FDA bis 2001, also in den ersten beiden Jahren nach Zulassung, 19 Patienten gemeldet, die unter Etanercept (n=17) bzw. Infliximab (n=2) demyelinisierende Erkrankungen entwickelt haben. Von diesen berichteten 13 über Parästhesien [102]. Eine einjährige Beobachtungsstudie untersuchte 28 Patienten unter Infliximab hinsichtlich Veränderungen der motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit und Amplitude. Dabei zeigte sich nach einem Behandlungsjahr eine signifikante Verschlechterung der Messwerte. Die Normbereiche wurden jedoch nicht verlassen und alle Patienten blieben asymptomatisch [103].

Bislang ist der Mechanismus, der durch TNF- $\alpha$ -Antagonisten einerseits zur Verbesserung bestimmter Entzündungsprozesse (RA oder Morbus Chron) und andererseits zur Verschlechterung von Entzündungsprozessen (Multiple Sklerose) führen kann, nicht aufgeklärt [104]. Die in Frage kommenden Hypothesen zur Pathogenese von TNF- $\alpha$  assoziierten Neuropathien beinhalten sowohl einen Angriff von T-Zellen als auch einen Angriff des humoralen Immunsystems auf die Myelinscheiden der peripheren Nerven [90]. Häufig wird auch eine durch TNF- $\alpha$ -Antagonisten induzierte

leukozytoklastische Vaskulitis vermutet [105-107], die für die Neuropathien verantwortlich gemacht werden könnte. Andere Autoren sehen einen möglichen toxischen Effekt im Ungleichgewicht zwischen TNF- $\alpha$ - und TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Konzentration. So könnten durch schnelle Änderungen der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen demyelinisierende Prozesse hervorgerufen oder bislang verdeckt ablaufende Prozesse verschlechtert werden [108]. Jarand et al. vermuten, dass konstitutives TNF- $\alpha$  die Signalübertragung peripherer Neurone unterstützen könnte [100]. Eine Blockierung durch TNF- $\alpha$ -Antagonisten würde zum Abbruch dieser Unterstützung und damit zur Neuropathie führen [100].

In der Behandlung der Multiplen Sklerose traten unter dem TNF- $\alpha$ -Antagonisten Lenercept verstärkt Exazerbationen der Erkrankung auf [109]. Dies kann darauf hindeuten, dass demyelinisierende Erkrankungen vielleicht nur dann ausbrechen oder sich verschlimmern, wenn die Patienten bereits latent unter einer solchen Erkrankung leiden. In RABBIT ist während der 10-jährigen „Laufzeit“ kein Fall mit Neuerkrankung an Multipler Sklerose unter TNF- $\alpha$ -Antagonisten gemeldet worden. 4 Patienten waren bereits zu Studieneinschluss an Multipler Sklerose erkrankt. Davon waren 3 Patienten schon einmal gegenüber TNF- $\alpha$ -Antagonisten exponiert gewesen. Da die Erkrankung vor Einschluss in RABBIT auftrat, kann jedoch nicht gesagt werden, unter welcher Medikation sich die Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung befanden.

Bei den meisten der in der Literatur beschriebenen Kasuistiken handelt es sich um neurologische Symptomatiken, die sich am ehesten als eine multifokale motorische Neuropathie beschreiben lassen. Die multifokale motorische Neuropathie ist eine immunvermittelte demyelinisierende Erkrankung, die durch eine asymmetrische Schwäche in den Extremitäten - in Abwesenheit einer sensorischen Beteiligung - charakterisiert ist [110]. Bei den in RABBIT geführten Fällen handelt es sich überwiegend um neuropathische Symptome, die die Sensibilität betreffen. Die in RABBIT gelisteten Polyneuropathien stellen sich meist als symmetrisch und peripher lokalisierte sensomotorische Polyneuropathien dar. Auch andere Autoren berichten von den durch LEF-induzierten Polyneuropathien als solche, die sich als axonal sensorisch oder sensomotorisch darstellen und die oberen oder unteren Extremitäten betreffen [70]. Die Neuropathien der publizierten Kasuistiken unter TNF- $\alpha$ -Antagonisten sind daher kaum mit den in RABBIT eruierten Neuropathie-Fällen vergleichbar. Deshalb wurde in der initialen Suche nach Neuropathien im Register bewusst nicht nach

Autoimmunerkrankungen wie Guillain-Barré-, Miller-Fisher- oder Lewis-Sumner-Syndrom gesucht. Da es aber zu keiner bewussten Verzerrung der Inzidenzrate von Polyneuropathien unter TNF- $\alpha$ -Antagonisten kommen sollte, erfolgte im Anschluss der Auswertungen noch eine gezielte Suche nach autoimmunvermittelten Polyneuropathien in RABBIT. Dabei lieferte die Datenbank zwei Patienten mit entsprechenden Ereignissen. Bei einem Patienten trat eine chronisch-inflammatorisch demyelisierende PNP nach 3 Monaten Therapie mit Etanercept auf. Ein anderer entwickelte ein akutes Guillain-Barré-Syndrom, laut Bogen unklarer Ätiologie. Dieser Patient erhielt 6 Wochen vor Symptomeintritt die letzte Infusion Infliximab und war bis zum Eintritt des Guillain-Barré-Syndroms zusätzlich gegenüber MTX exponiert.

### **5.1.3 Einfluss der Krankheitsaktivität**

Um die Rolle der Krankheitsaktivität bei der Entwicklung von Neuropathien zu untersuchen, wurden die Parameter DAS28, FFbH, CRP, BSG sowie Glukokortikoid-Dosis zum letzten Messzeitpunkt vor dem Auftreten der Neuropathien mit den Baseline-Angaben verglichen. Dabei wiesen die Variablen im Mittel auf eine im Vergleich zu den Baseline-Angaben niedrigere Krankheitsaktivität hin. Um eventuelle kurzfristige Veränderungen zu untersuchen, wurden die Werte der Variablen DAS28, CRP und FFbH zu Studieneinschluss mit denen 6 Monate vor dem Ereignis und zum Zeitpunkt des Ereignisses verglichen. Während die Werte in der npS-Gruppe sowohl 6 Monate vor als auch zum Zeitpunkt des Ereignisses gegenüber der Baseline eine deutliche Verbesserung zeigten, waren DAS28 und CRP in der PNP-Gruppe zum Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses gegenüber dem Wert 6 Monate zuvor leicht angestiegen.

Insgesamt traten npS in einer Phase guter Krankheitskontrolle auf. Bei den neu diagnostizierten Polyneuropathien zeigte sich hingegen eine leicht erhöhte Krankheitsaktivität bei Auftreten des Ereignisses im Vergleich zu den Werten 6 Monate zuvor. Ob die erhöhten Werte kurz vor dem Auftreten der neurologischen Symptomatik bestanden, und somit verantwortlich für die Entstehung der PNP gemacht werden könnten, oder ob die Krankheitsaktivität erst als Folge der PNP anstieg, kann mit den vorliegenden Daten nicht schlüssig beantwortet werden. Um diesen Sachverhalt zu klären, bräuchte man wesentlich engmaschigere Messzeitpunkte.

Auch Bonnel und Graham (2004) konnten für den Großteil ihres Patientenkollektivs einen Beginn der neuropathischen Symptomatik in einer Phase verbesserter

Krankheitskontrolle feststellen [70]. Diese Beobachtung widerspricht den Hypothesen einiger Autoren, die eine durch LEF induzierte Vaskulitis der Vasa nervorum als Ursache für die PNP vermuten [69; 111] bzw. LEF als zu schwach ansehen, um sekundäre Vaskulitiden, als eine der häufigsten Ursachen für RA-assoziierte Polyneuropathien [112; 113], unterdrücken zu können [76]. Um diese Hypothesen zu stützen, müssten wesentlich mehr Nervenbiopsien in den inzidenten Fällen von Polyneuropathien unter LEF-Therapie durchgeführt werden [69; 73], was aber von den meisten Patienten nicht gewünscht wird [76]. Dass LEF eine Vaskulitis induzieren könnte, wird bislang nur in einem Fallbericht aus der Dermatologie beschrieben, in dem ein Patient unter LEF eine kutane Vaskulitis entwickelt hat [114]. Von Bharadwaj und Haroon (2004) wurden bei 3 Patienten Nervenbiopsien durchgeführt [76]. In allen Präparaten zeigte sich ein prädominanter axonopathischer Prozess mit Begleitvaskulitis [76]. Dieses Bild ist am ehesten mit einer direkten toxischen Schädigung durch LEF vereinbar. Diese Theorie wird auch von Bonnel und Graham vertreten und konnte durch die Nervenbiopsie eines Patienten und durch elektrodiagnostische Untersuchungen mehrerer Patienten untermauert werden. Sie sehen einen möglichen Pathomechanismus darin, dass LEF die Synthese von Uridinmonophosphat (UMP) inhibiert [70].

Als Basismolekül für die Bildung der Pyrimidin-Nukleotide wird UMP sowohl für die DNA als auch für die RNA Synthese benötigt. Außerdem ist Uridin Bestandteil der Uridindiphosphat-Glukuronyltransferase (UDP-Glukuronyltransferase), die in der Leber für die Phase-II-Konjugation vieler unterschiedlicher Stoffwechselmetabolite und Xenobiotika verantwortlich ist [115]. Kommt es bei Patienten unter LEF-Therapie zu einer unzureichenden Synthese von UDP-Glukuronyltransferase, könnte ein Mangel dieses Enzyms eine Anreicherung toxischer Metabolite zur Folge haben [70]. Medikamente, die Substrate der UDP-Glukuronyltransferase UGT1A1 darstellen, sind beispielsweise Atorvastatin, Buprenorphin, Estradiol, Ethinylestradiol, Gemfibrozil, Ibuprofen, Indinavir, ein Metabolit von Irinotecan, Ketoprofen und Simvastatin [48]. Erhalten Patienten unter LEF-Therapie diese Medikamente als Komedikation, könnte es zur Anreicherung ihrer Metabolite kommen.

Dass die UDP-Glukuronyltransferase nicht ausreichend synthetisiert wird, ist allerdings kein seltenes Phänomen. Bei Patienten mit Morbus Meulengracht ist die Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase auf etwa 30% eines gesunden Menschen herabgesetzt, wodurch die Bildung des konjugierten Bilirubins erschwert ist. Daraus resultiert ein

erhöhter Bilirubin-Serumspiegel, der ohne gesteigerte Hämolyse oder zugrunde liegender Lebererkrankung auftritt und keinen eigenen Krankheitswert besitzt [116; 117]. Der Morbus Meulengracht wird autosomal-rezessiv vererbt und hat eine Prävalenz von mehr als 8% in der Bevölkerung, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Dabei schwanken die berichteten Verhältnisse von 1,5:1 bis über 7:1 [117].

Bei verminderter Nahrungsaufnahme und in stressreichen Situationen können die Patienten einen leichten Sklerenikterus entwickeln und unspezifische Symptome wie stärkere Müdigkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Unwohlsein, Übelkeit und manchmal Erbrechen zeigen. Selten manifestiert sich die Erkrankung vor der Pubertät. Die ansonsten harmlose Stoffwechselanomalie kann klinische Bedeutung in einem gestörten Metabolismus einiger Medikamente erlangen [118]. Für einzelne Medikamente könnte das eine erhöhte Toxizität bedeuten. Dies gilt beispielsweise für die in der HIV-Therapie eingesetzten Proteaseinhibitoren Atazanavir [119] und Indinavir [120].

Bei keinem Patienten im Register wird ein Morbus Meulengracht als Komorbidität angegeben, dies könnte u.a. daran liegen, dass die Erkrankung fast immer undiagnostiziert bleibt. Nimmt ein eigentlich asymptomatischer Patient mit Morbus Meulengracht zusätzlich LEF ein, kann dies die ohnehin schon eingeschränkte Synthese der UDP-Glukuronyltransferase UGT1A1 weiter reduzieren und eine Anreicherung toxischer Metabolite forcieren. Da die Erkrankung einen Großteil der Bevölkerung betrifft, wäre die Kombination beider Risikofaktoren sicher nicht selten. Nimmt man eine direkte Neurotoxizität der Metabolite von LEF an, hätten die Betroffenen möglicherweise ein vielfach erhöhtes Risiko an einer PNP zu erkranken. Eine Komedikation mit Substratabbau über die UDP-Glukuronyltransferase UGT1A1 könnte dieses Risiko weiter verstärken.

#### **5.1.4 Verlauf nach Absetzen von Leflunomid**

Nach einem Absetzen von LEF kam es bei fast allen Patienten mit neuropathischen Symptomen zur Remission der Symptomatik. Nur bei einem Patienten wurde statt der Remission lediglich eine Besserung der npS beobachtet. Unter den Fällen, wo die LEF-Dosis nur reduziert (n=1) bzw. die Therapie ganz weitergeführt wurde (n=8), waren hingegen 3 Fälle, bei denen es zu keiner Besserung des Beschwerdebildes kam. Bei Patienten mit PNP zeigten sich kaum Unterschiede im Krankheitsverlauf nach Absetzen

bzw. Weiterführen der LEF-Therapie. Im Gegensatz zu den Patienten mit neuropathischen Symptomen war die Remissionsrate jedoch insgesamt geringer. Sowohl nach Absetzen (n=6) als auch nach Weiterführen (n=5) der LEF-Therapie kam es nur bei jeweils zwei Patienten zu einer kompletten Remission der PNP.

Dass Patienten mit neuropathischen Symptomen besser vom Absetzen der LEF-Therapie profitierten als Patienten mit manifester PNP, kann ein wichtiger Hinweis darauf sein, die LEF-Behandlung schon bei ersten Anzeichen einer eingeschränkten neurologischen Funktion oder bei Auftreten klinischer Symptome abbrechen. Außerdem könnte die gleich bleibende neurologische Symptomatik trotz Absetzen von LEF in der PNP-Gruppe für eine direkte Neurotoxizität der LEF-Metabolite sprechen. So könnten die Nerven bei manifester PNP schon soweit geschädigt sein, dass eine komplette Remission seltener erreicht werden kann.

Einen Rückgang bzw. die Verbesserung der Symptomatik bei schnellem Absetzen und eventuell zusätzlichem Auswaschen von LEF berichten auch andere der bisher veröffentlichten Studien [70; 73; 74; 76]. In der Studie von Metzler (2005) konnten jedoch nur 3 von 8 Patienten, bei denen die LEF-Therapie gestoppt wurde, eine Remission ihrer PNP erreichen [77]. Bei den anderen Patienten blieb die Symptomatik stabil [77].

Da es sowohl in unseren Daten als auch bei den bisher publizierten Fällen, zumeist nach Absetzen von LEF, zum Symptomrückgang bzw. zur Remission der Symptomatik kam, kann davon ausgegangen werden, dass tatsächlich das Medikament und nicht die zugrunde liegende RA Ursache der PNP ist. Dies nehmen auch Bonnel und Graham (2004) an [70]. Eine RA-assoziierte Vaskulitis würde sich durch das Absetzen von LEF vermutlich nicht verbessern und könnte möglicherweise durch die dann unzureichende medikamentöse Unterdrückung der Krankheitsaktivität noch weiter verschlechtert werden.

In der vorliegenden Studie betrug die mediane Expositionszeit bis zum Auftreten der npS bzw. PNP 7 Monate. Dies steht in Übereinstimmung mit Berichten zu LEF-induzierten PNP, die einen Zeitraum von 3 bis 12 Monate nach Therapiebeginn angeben [70; 73-76]. In unseren Daten zeigte sich, dass die PNP-Patienten wesentlich länger gegenüber LEF exponiert waren als die Patienten mit neuropathischen Symptomen (13 vs. 5 Monate). Auch die in der PNP-Gruppe längere Expositionszeit

könnte erklären, weshalb es bei diesen Patienten seltener zur Remission der neuropathischen Symptomatik kam als in der Gruppe der Patienten mit neuropathischen Symptomen. Bedenkt man, dass teratogene Metabolite von LEF sogar noch zwei Jahre nach Expositionsende im Körper nachweisbar sind [1], könnten sich durch die längeren Expositionszeiten in der PNP-Patientengruppe auch potentiell neurotoxische Metabolite von LEF vermehrt im Körper anreichern. Geht man von einer direkten Neurotoxizität der Metabolite von LEF aus, hätten diese Substanzen über den längeren Expositionszeitraum eher die Möglichkeit, die Nerven nachhaltig zu schädigen.

## **5.2 Diskussion der Methoden**

Da in RABBIT zum Zeitpunkt der Auswertung über 6000 Patienten im Datensatz vorhanden waren, konnte auf ein großes Patientenkollektiv zurückgegriffen werden. 74 Patienten hatten während der Beobachtungszeit npS oder periphere Neuropathien entwickelt, ohne dass diese eindeutig auf andere bereits bekannte Risikofaktoren für das Auftreten der Neuropathien zurückgeführt werden konnten. Daher ist dies die erste Studie mit vergleichsweise hohen Fallzahlen.

In dieser groß angelegten Beobachtungsstudie wurde zum ersten Mal nach Neuropathien unabhängig vom Auftreten unter einer bestimmten Medikation gesucht, weshalb verschiedene Medikamente (sowohl DMARDs als auch Biologika) im Hinblick auf das Auftreten von Neuropathien verglichen werden konnten.

In den meisten der bisher veröffentlichten Kasuistiken bzw. Studien zu Neuropathien unter LEF wurden Patienten mit bekannten Risikofaktoren nicht ausgeschlossen [70;73-75]. Diese Methode hat zwei Vorteile. Zum einen konnten in die Studien höhere Fallzahlen einfließen und zum anderen war es möglich, eventuelle Zusammenhänge mit bestimmten Risikofaktoren der Patienten zu eruieren. Solche Risikofaktoren wurde beispielsweise von Martin et al. (2007) beschrieben (vergleiche S.29) [74]. Unter dem Gesichtspunkt der Identifikation eines möglichen medikamenteninduzierten Risikos muss ein Confounding durch Vorerkrankungen, die als Alternativerklärungen in Frage kommen, jedoch ausgeschlossen werden. Daher wurden für die vorliegende Untersuchung nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die keine bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von Neuropathien hatten.



Im Vergleich zu retrospektiven Studien [70] kann aufgrund der sorgfältigen Datenpflege in RABBIT und der zusätzlich für neuropathische Ereignisse von den behandelnden Rheumatologen ausgefüllten Fragebögen auf relativ vollständige Angaben zu den Ereignissen und zur Medikation zurückgegriffen werden. Fraglich ist jedoch, inwieweit die in RABBIT verwendeten Untersuchungsbögen zu den jeweiligen Messzeitpunkten präzise genug sind, um eventuelle kurzfristige Änderungen zu beobachten. Da die meisten Messzeitpunkte im Abstand von 6 Monaten liegen, stößt man bei dem Versuch kurzfristige Entwicklungen, wie z.B. die Veränderung des DAS28 vor und zum Zeitpunkt der Neuropathie zu untersuchen, an die Grenzen der Auswertung. Dies limitiert etwa die Verallgemeinerungen hinsichtlich der in dieser Studie getroffenen Schlussfolgerungen zur Krankheitsaktivität.

Die Analyse bezieht sich auf Daten, die prospektiv ohne Fokussierung auf ein bestimmtes Sicherheitsproblem erhoben wurden. Allen schwerwiegenden Ereignissen wurde mit der gleichen Sorgfalt nachgegangen. Im Vergleich zu einer Studie, die speziell zur Thematik der npS unter LEF aufgelegt würde, hat dies den Vorteil, dass die Probanden nicht auf ein spezielles Symptom aufmerksam gemacht werden und möglicherweise überberichten [75]. Andererseits besteht bei Registerdaten auch immer das Risiko der Untererfassung. Diesem wird in RABBIT durch regelmäßige systematische Erfassung aller unerwünschten Ereignisse und durch gezielte Nachfragen im Falle von schwerwiegenden Ereignissen entgegengewirkt [87].

### **5.3 Klinische Relevanz und Ausblick**

Die Häufigkeit medikamentös und toxisch induzierter Polyneuropathien liegt bei etwa 1-6% aller Polyneuropathien [66]. Dieser Anteil erscheint verhältnismäßig klein. Bedenkt man aber, dass durch ein Absetzen der Medikation und ggf. durch entgiftende Maßnahmen oftmals ein Rückgang der Symptome erreicht werden kann, ist es sehr wichtig, gerade diese Ursachen für die Entwicklung einer PNP zu kennen [68].

Weimer und Sachdev (2009) erstellten 6 Kriterien, die eine Medikamenteneinnahme als Ursache einer PNP sehr wahrscheinlich machen, die aber nicht immer auf jede medikamentös induzierte PNP angewandt werden können (vergleiche Seite 27) [68].

Mindestens 3 dieser Kriterien konnten auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Dazu zählen ein konstantes Erscheinungsbild der Symptomatik, eine

Stabilisation oder Verbesserung der Symptome nach Therapieabbruch und der Ausschluss anderer Ursachen für das Auftreten der PNP. Eine Beziehung zwischen Medikamentendosis und Auftreten der UAW konnte in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden, weil LEF bei RA-Patienten in einer Standarddosis von 20 mg pro Tag verordnet wird. Metzler et al. berichten allerdings von einem Patienten, bei dem sich die PNP nach einer versehentlichen Überdosierung von LEF (50 mg/d) manifestiert hat [77]. In einer Studie mit 20 an Morbus Wegener erkrankten Patienten, die über zwei Jahre mit einer LEF-Dosis von 30-40 mg/d behandelt wurden, entwickelte jedoch keiner der Patienten eine PNP [121]. Gleiches gilt für 11 RA-Patienten, die über einen mittleren Zeitraum von 4,4 Monaten mit 40 mg LEF pro Tag behandelt wurden [122]. Ein weiteres von Weimer und Sachdev (2009) aufgestelltes Kriterium für eine Medikamenteneinnahme als Ursache der PNP ist der unmittelbare Symptomeintritt nach Verabreichung des Medikaments [68]. Dieses Kriterium ist aufgrund der bisherigen Erkenntnisse zu Metabolisierung und Wirkungsweise von LEF nicht auf dieses Medikament übertragbar, da die bislang durchgeführten Studien darauf hinweisen, dass die toxische Wirkung von LEF vermutlich erst über die Kumulation seiner Metabolite auftritt. Aus diesem Grund ist es wahrscheinlich auch schwierig, einen Zusammenhang zwischen Medikamentendosis und Auftreten der PNP festzustellen. So könnte man höchstens vermuten, dass eine höhere LEF-Dosis eine geringere Expositionszeit bis zum Auftreten von Neuropathien erfordert. Da man aber von einer individuell sehr unterschiedlichen Metabolisierung von LEF ausgehen kann, sollte den beiden Kriterien (Dosierung und Symptomeintritt) nicht zuviel Bedeutung beigemessen werden. Ein weiteres von Weimer und Sachdev (2009) gefordertes Kriterium ist die Reproduzierbarkeit der PNP in Tierstudien [68]. Soweit der Autorin bekannt, liegen hierzu keine Untersuchungen vor. Die Überprüfung dieses Kriteriums könnte daher Gegenstand einer zukünftigen laborexperimentellen Untersuchung sein.

Forschungsbedarf besteht auch hinsichtlich der neurologischen Beurteilung von Veränderungen der durch LEF hervorgerufenen Schäden an den peripheren Nerven. Auf diese Weise wäre es möglich, mehr über die toxische Wirkung von LEF und das „klassische“ histologische und klinische Bild einer LEF-induzierten PNP herauszufinden. Da sich aber nur wenige Patienten freiwillig einer Nervenbiopsie unterziehen, ist eine solche Untersuchung in einem größeren Patientenkollektiv vermutlich schwer realisierbar.

Einige publizierte Kasuistiken weisen auf eine Induzierung von demyelinisierenden immunvermittelten Neuropathien durch TNF- $\alpha$ -Antagonisten hin [92-103]. Diese Beobachtung konnte durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden. Hinsichtlich des Auftretens von Polyneuropathien, die einem typischen medikamentös-induzierten Bild entsprechen (vorwiegend sensibel oder motorisch-sensibel gemischt) [67], konnte sogar ein signifikant niedrigeres Erkrankungsrisiko unter einer Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten gefunden werden. Da die Kasuistiken zu den demyelinisierenden immunvermittelten Neuropathien durch TNF- $\alpha$ -Antagonisten einen Zusammenhang zwischen Medikament und Neuropathie vermuten lassen, müsste, bei der niedrigen Inzidenz dieser Ereignisse (z.B. Guillain-Barré-Syndrom 1/1.000.000), für eine genauere Untersuchung in mehreren Biologika-Registern nach Fällen gesucht werden. Für eine solche Untersuchung ist die Fallzahl in RABBIT zu gering.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich der Induzierung von Neuropathien unter LEF-Therapie sind eindeutig. Daher ist es für die mit LEF behandelten Patienten wichtig, dass ihre Rheumatologen und sie selbst über diese UAW informiert werden. Außerdem sollten Patienten unter LEF-Therapie in regelmäßigen Abständen hinsichtlich des Auftretens neurologischer Veränderungen befragt und untersucht werden, um die Therapie rechtzeitig absetzen zu können, was meist zur Remission der neuropathischen Symptomatik führt. Bestehen bei Patienten bereits Risikofaktoren für die Entwicklung einer PNP oder eine Erkrankung an Morbus Meulengracht, sollte vom Einsatz von LEF abgesehen werden. Für diese Patienten erscheint bei unzureichendem Ansprechen auf eine MTX-Therapie eine sofortige Umstellung auf eine Kombinationstherapie von MTX mit einem TNF- $\alpha$ -Antagonisten sinnvoll, da unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten das Risiko an einer PNP zu erkranken etwa halbiert wird.

## 6 Zusammenfassung

Mit einer Prävalenz von 0,5% bis 0,8% unter der erwachsenen Bevölkerung ist die RA die wichtigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung in Deutschland. Bei konsequent frühzeitigem Einsatz immunsuppressiver Therapien können hohe klinische Remissionsraten erreicht werden. Üblicherweise erfolgt die erste DMARD-Therapie mit MTX, bei Versagen wird in Deutschland häufig auf LEF (Arava®) gewechselt. Über die Hemmung der De-novo-Synthese der Pyrimidinnukleotide und verschiedener Tyrosin-Kinasen wirkt LEF antiproliferativ, immunsuppressiv und antiinflammatorisch. In den Zulassungsstudien von LEF wurden bei 3 bis 4% der Patienten Parästhesien beobachtet. Eine PNP wurde bei keinem Patienten diagnostiziert, weshalb deren Auftreten in der Fachinformation als sehr selten ( $< 1/10.000$ ) angegeben wird.

Seit der Zulassung des Medikaments gab es verschiedene Publikationen, die ein gehäuftes Auftreten von Polyneuropathien unter LEF-Therapie berichteten. Um diesen Verdacht zu prüfen, wurden in der vorliegenden Arbeit erstmalig Registerdaten hinsichtlich des Auftretens von Neuropathien unter anti-rheumatischer Therapie bei RA-Patienten ausgewertet. Da im Deutschen Biologika-Register RABBIT die Patienten in der Kontrollgruppe mehrheitlich mit LEF behandelt werden, stand eine hinreichend große Fallzahl sorgfältig prospektiv beobachteter Patienten zu Verfügung. Unerwünschte Ereignisse wurden regelmäßig durch die behandelnden Ärzte dokumentiert. Bei 18 Patienten traten Polyneuropathien und bei 56 Patienten neuropathische Symptome innerhalb des Beobachtungszeitraumes erstmalig auf. Die Neuropathien konnten nicht auf bekannte Risikofaktoren zurückgeführt werden. Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Medikation und Auftreten der Neuropathien zu untersuchen, wurden neben Inzidenzraten unter verschiedenen Therapien, Krankheitsaktivität zu Baseline und bei Beginn der Symptome auch Angaben zum Verlauf der Neuropathie nach Absetzen der Medikation ausgewertet.

Die höchsten Ereignisraten fanden sich unter LEF-Therapie. Mittels multivariater Cox-Regressionen wurde ein Risiko für das Auftreten von Neuropathien ermittelt, das unter LEF-Therapie um mehr als das Doppelte erhöht ist ( $HR=2.29$ ;  $p<0.001$ ). Auch eine Therapie mit Glukokortikoiden, vor allem in höherer Dosierung, war mit dem Auftreten neuropathischer Symptome assoziiert ( $HR=1.22$ ;  $p=0.015$ ). Unter Therapie mit  $TNF-\alpha$

Antagonisten zeigte sich hingegen eine Verringerung des Erkrankungsrisikos um etwa 40% (HR=0.58; p=0.029). Die ins Modell eingeflossenen Kovariablen Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer und Krankheitsaktivität hatten keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko.

Nach Absetzen von LEF konnte bei den meisten Patienten eine Remission oder zumindest eine Besserung ihrer Symptomatik beobachtet werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird ein regelmäßiges Monitoring von LEF-Patienten, besonders hinsichtlich des Auftretens von Neuropathien, empfohlen. Bei Anzeichen neuropathischer Symptome sollte das Medikament abgesetzt und ggf. ausgewaschen werden.

## Literaturverzeichnis

1. Herold G (Hrsg). Innere Medizin. Eigenverlag, 2009.
2. Kuipers JG, Zeidler H. Seropositive chronische Polyarthrit. In Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg.) Interdisziplinäre klinische Rheumatologie, 2., vollständig überarbeitete und ergänzte Auflage. Heidelberg: Springer, 2008.
3. Silman AJ. Rheumatoid arthritis. In Silman AJ, Hochberg M, eds. Epidemiologie of the rheumatic diseases, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2001:31-70.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative Initiative. Arthritis & Rheumatism 2010;69(9):2569-2581.
5. Wasmus A, Kindel P, Matussek S et al. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hanover/FRG and in one regional referral center. Scand J Rheumatol (Suppl) 1989;79:33-44.
6. Symmons D, Turner G, Webb R et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology 2002;41(7):793-800.
7. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. Arthritis Rheum 2008;58(1):15-25.
8. Zink A, Huscher D, Westhoff G. Epidemiologie und Versorgung der rheumatoiden Arthritis. Arthritis + Rheuma 2002;22(2):3-12 und 62-63.
9. Sacks J, Helmick C, Kangmaid G. Death from arthritis and other rheumatic conditions, United States, 1979-1998. J Rheumatol 2004;31:1823.
10. Riise T, Jacobson B, Grau J. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17 year prospective study. Clin Rheumatol 2001;20:123-124.
11. Minaur N, Jacoby R, Cosh J et al. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity and mortality. J Rheumatol 2004;31:(Suppl 69):3.
12. Kvien T. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics 2004;22(Suppl 1):3-4.

13. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and servery of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:94-98.
14. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclasts differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000;191:275-286.
15. Dörner T. Die zentrale Rolle des Zytokinnetzwerks. *rheumatologisch* 2010;1:3-4.
16. Feist E, Egerer K, Burmester GR. Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2007;66(3):212-218.
17. Berglin E, Johannsson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65:453-458.
18. Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:323-339.
19. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis [see comment]. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
20. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos MD et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R40.
21. Klareskog L et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
22. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R142-R150.
23. Bang H, Egerer K, Gaultier A et al. Mutation and citrullination modifies Vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis 2007;56(8):2503-11.
24. Vander Cruyssen B, Cantaert T, Nogueira L et al. Diagnostic value of anti-human citrullinated fibrinogen ELISA and comparison with four other anti-citrullinated protein assays. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R122.

25. Steiner G, Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl 2):S1-S5.
26. Scheinecker C. The Role of T Cells in Rheumatoid Arthritis. In Hochberg MC (edd.). *Rheumatoid arthritis*, 1st ed. Elsevier, 2009.
27. Dörner T, Lipsky PE. The Role of T Cells in Rheumatoid Arthritis. In Hochberg MC (edd.). *Rheumatoid arthritis*, 1st ed. Elsevier, 2009.
28. Hettenkofer H-J, Neudorf U, Hammer M. Entzündliche rheumatische Erkrankungen. In Hettenkofer H-J (Hrsg.). *Rheumatologie. Diagnostik-Klinik-Therapie*. 5. vollst. überarbeitete und erweiterte Aufl. Stuttgart: Thieme, 2003.
29. Kiener HP. Chronische Polyarthritis. In Thumb N, Bröll H, Czurda R, Siegmeth W, Smolen J. *Praktische Rheumatologie*. 4. neu bearbeitete Aufl. Wien: Springer, 2001.
30. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. In Klippel JH, Dieppe PA (eds.) *Rheumatologie*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, 1997.
31. Aletaha D, Smolen JS. DMARD use in early rheumatoid arthritis. Lessons from observations in patients with established disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl.31):S169-173.
32. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:473-488.
33. Smolen JS et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637.
34. Wollenhaupt J, Alten R., Backhaus M et al. Aktualisiertes Therapieschema der Rheumatoiden Arthritis. Ergebnisse eines Konsensusprozesses deutscher Rheumatologen 2009. *Aktuelle Rheumatologie* 2009;34:1-6.
35. van Dongen H, van Aken J, Lard LR et al. Efficacy of methotrexate in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-1432.
36. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systemic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124-134.



37. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-269.
38. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M et al. Effects of glucocorticoids on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006356.
39. Breedveld FC, Weismann MV, Kavanaugh AF et al. The Premier study. A multicenter randomized double-blind trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
40. Emery P, Breedveld FC, Hall S et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372 (9636):375-382.
41. Orenzia® (Abatacept) - neu zugelassene Indikation. (Accessed March 15, 2011 at <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2010013-Orenzia.pdf>.)
42. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1356-62.
43. Buch MH, Binham SJ, Bejarano V et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched of etanercept. *Arthritis Rheum* 2007;57:448-453.
44. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative antitumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to antitumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;55:1417-1423.
45. Genoves MC, Schiff M, Luggen M et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):547-554.
46. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002;61:883-888.

47. Webb LM, Walmsly MJ, Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2. *Eur J Immunol* 1996;26:2320-2328.
48. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Köln, 2009.
49. Paul Ehrlich Institut: Arava. European Public Assessment Report. (Accessed March 17, 2010 at <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Arava/emea-combined-h235en.pdf>.)
50. Urgel S. Leflunomid: ein Immunmodulator einer neuartigen Wirkstoffklasse. *Akt Dermatol* 2003;29:462-430.
51. Nair RV, Cao W, Morris RE. The antiproliferative effect of leflunomide on vascular smooth muscle cells in vitro is mediated by selective inhibition of pyrimidine biosynthesis. *Transplant Proc* 1996;28:3081.
52. Ruckemann K, Raibanks LD, Carrey EA et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998;273:21682-21691.
53. Siemasko KF, Chong AS, Williams JW et al. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 1996;61:635-642.
54. Kalden JR et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis--longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. Department of Internal Medicine III, University of Erlangen-Nürnberg, Germany. *J Rheumatol*. 2001;28(9):1983-91.
55. Scott, D.L. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):913-923.
56. Emery P. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655-665.
57. Cohen S et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):1984-92.

58. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1513-1520.
59. Sharp JT, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):495-505.
60. Larsen A. et al. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. *Scand J Rheum* 2001;30(3):135-142.
61. Van der Heijde D, Kalden J, Scott D et al. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63:737-739.
62. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol Port.* 2006;31(3):215-24. Review.
63. Dyck P, Thomas P, Griffin J et al. *Peripheral neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993.
64. Vrancken AF, Kalmijn S, Brugman F et al. The meaning of distal sensory loss and absent ankle reflexes in relation to age: A meta-analysis. *J Neurol* 2006;253:578–589.
65. Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.). *Pathologie*, 3.Auflage. München, Jena: Urban & Fischer, 2004.
66. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A et. al. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology* 2007;68(18):1460-7.
67. Hughes RA. *Peripheral neuropathy*, Review. *BMJ* 2002;324(7335):466-9.
68. Weimer LH, Sachdev N. Update on Medication-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(1): 69-75.
69. Carulli MT, Davis UM. Peripheral neuropathy: an unwanted effect of leflunomide? *Rheumatology* 2002;41:952-953.
70. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patient treated with leflunomide. *Cin Pharmacol Ther* 2004,75:580-585.

71. Arava® Prescribing Information. (Accessed March 22, 2010, <http://products.sanofi-aventis.us/arava/arava.html>.)
72. Kho LK, Kermode AG. Leflunomide-induced peripheral neuropathy. *J Clin Neurosci* 2007;14:179-181.
73. Martin K et al. Neuropathie associated with leflunomide: a case series. *Ann Rheum Dis* 2005;64:649-650.
74. Martin K et al. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: is there a risk patient profile? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:74-78.
75. Richards BL et al. Effect of leflunomide on the peripheral nerves in rheumatoid arthritis. *Internal Medicine Journal* 2007;37:101-107.
76. Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral Neuropathy in patients on Leflunomide. *Rheumatology* 2004;43:934.
77. Metzler C, Arlt AC, Gross WI et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1798-1800.
78. Pincus T, Sokka T, Kavanaugh A. Quantitative documentation of benefit / risk of new therapies for rheumatoid arthritis: patients questionnaires as an optimal measure in standard care. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl 35):S26-33.
79. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20.
80. Hurst NP, Kind P, Ruta D et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997;36:551-559.
81. Zink A, Askling J, Dixon WG et al. European biological registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1240-1246.
82. Strangfeld A, Gäwert L, Bussmann A et al. Therapie mit Biologika bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis – Ergebnisse aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT. *Akt Rheumaltol* 2009;34:291-298.

83. Raspe HH, Hagedorn U, Kohlmann T et al. Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. In Sigrist J (Hrsg.) Wohnortnahe Betreuung Rheumakrankter. Stuttgart: Schattauer, 1990, 164-182.
84. Gäwert L, Hierse F, Zink A et al. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register. *Rheumatology* 2011;50(1):152-160.
85. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e42-e44.
86. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1491-1496.
87. Strangfeld A, Hyrich K, Askling J et al. Detection and evaluation of a drug safety signal concerning pancreatic cancer: lessons from a joint approach of three European biologics registers. *Rheumatology* 2011;50(1): 146-151.
88. Griffin MR, Stein CM, Ray WA. Postmarketing surveillance for drug safety: Surely we can do better. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004;75(6):491-494.
89. de Gevigney G, Mosnier S, Ecochard R, for the PRIMA group, et al. Are women with acute myocardial infarction managed as well as men? Does it have consequences on in-hospital mortality? Analysis of an unselected cohort of 801 women and 1,718 men. *Acta Cardiol* 2001;56:169-79.
90. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerv* 2008;37:281-292.
91. Silburn S, Mclvor E, McEntegart A et al. Guillain-Barré syndrome in a patient receiving anti-tumour necrosis factor a for rheumatoid arthritis: a case report and discussion of literature. *Ann Rheum Dis* 2008;67:575-576.
92. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ et al. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:1429-1434.
93. Kurmann PT, Van Linthoudt D, So AK-L. Miller-Fisher syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2009;28:93-94.

94. Hooper DR, Tarnopolsky MA, Baker SK. Lewis-Sumner Syndrom associated with infliximab therapie in rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve* 2008; 38:1318-1325.
95. Richez C, Blanco P, Lagueny A et al. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *Neurology* 2005;64:1468-70.
96. Rodriguez-Escalera C, Belzunegui J, Lopez-Dominguez L et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block in a patient with rheumatoid arthritis on infliximab therapy. *Rheumatology* 2005;44:132-133.
97. Cocito D, Bergamasco B, Tavella A et al. Multifocal motor neuropathy during treatment with infliximab. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2005;10:386-387.
98. Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol* 2007;26:258-260.
99. Singer OC, Otto B, Steinmetz H et al. Acute neuropathy with multiple conduction blocks after TNF alpha monoclonal antibody therapy. *Neurology* 2004;63:1754.
100. Jarand J, Zochodne DW, Martin LO et al. Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:1018-1020.
101. Eguren C, Díaz Ley B, Daudén E et al. Peripheral neuropathy in two patients with psoriasis in treatment with infliximab. *Muscle Nerve* 2009;40(3):488-9.
102. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
103. Kotyla PJ, Kopec M, Zon-Giebel A et al. Peripheral nervous system involvement in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF alpha antagonist infliximab. A twelve months observation. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):294.
104. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001;44:1977-83.
105. McCain ME, Quinet RJ, Davis WE. Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology* 2002;41:116-117.

106. Mohan N, Edwards E, Cupps TR et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955-1958.
107. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA, Emery P. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003;30:2287-2291.
108. Kotyla PJ, Sliwinska-Kotyla B, Kucharz EJ. Treatment with infliximab may contribute to the development of peripheral neuropathy among the patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1595-1596.
109. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53(3):457-65.
110. Tektonidou MG. Comment on: Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol* 2007;34(1):237.
111. Bruyn GAW, Griep EN, Korff KJ. Leflunomide for active rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999;353:1883-4.
112. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
113. Lindqvist E, Saxne T, Geborek P et al. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process and damage. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1055-9.
114. Holm EA, Balslev E, Jemec GB. Vasculitis occurring during leflunomidetherapy. *Dermatology* 2001;203:258-9.
115. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw Hill; 1996:14.
116. Merriman RB, Peters MG. Approach to the patient with Jaundice. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, eds. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:915.

117. Wolkoff AW. The Hyperbilirubinemias. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill. 2008:1929.
118. Burchell B, Soars M, Monaghan G et al. Drug-mediated toxicity caused by genetic deficiency of UDP-glucuronosyltransferases. Toxicology Letters 2000;112-113:333-340.
119. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M et al. Gilbert's disease and atazanavir: From phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. Hepatology 2006;44(5):1324-32.
120. Boyd MA, Srasuebkul P, Ruxrungtham K et al. Relationship between hyperbilirubinaemia and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphism in adult HIV-infected Thai patients treated with indinavir. Pharmacogenetics & Genomics 2006;16(5):321-329.
121. Metzler C, Fink C, Lamprecht P et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2004;43:315-20.
122. Fiehn C, Rochel E, Ho AD et al. Dose escalation of leflunomide (LEF) to 40 mg once daily in patients with rheumatoid arthritis and insufficient response to standard dose LEF. Ann Rheum Dis 2004;63:746-77.



## **Erklärung**

Ich, Katharina Höhne, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema: „Inzidente neuropathische Symptome unter Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Leflunomid“ selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Unterschrift

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meiner wissenschaftlichen Betreuerin, Frau Dr. Anja Strangfeld, für ihre liebenswerte Motivation und für die stets vorbildliche und umfassende Betreuung dieser Dissertation bedanken.

Ganz besonders danke ich auch Frau Prof. Angela Zink für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Entstehung dieser Dissertation. Ihr Engagement hat diese Arbeit immer noch ein Stück besser werden lassen.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für ihre vielen Geistesblitze bedanke ich mich sehr herzlich bei Maria Eveslage – nie war sie von meinen Ideen und Fragen genervt und fand stets für alle Probleme eine schnelle Lösung.

Auch Christoph Thomann möchte ich danken – für sein offenes Ohr und die technische Hilfe auch bei vermeintlich kleineren Problemen.

Mein Dank gilt natürlich auch dem gesamten RABBIT-Team – ich habe mich in Eurer Mitte immer wohl gefühlt und fand stets Hilfe - ob ich nun mit dem Kopierer kämpfte oder eine Patientenakte suchte. Dabei danke ich Joachim Listing ganz besonders für seine hilfreichen Hinweise.

Dörte danke ich ganz herzlich fürs Fehlerlesen – für eine Nicht-Medizinerin ein kleiner Marathon.

Ein lieber Dank geht natürlich auch an meine Eltern und an meine 3 Geschwister – ihre bedingungslose Unterstützung all meiner großen und kleinen „Projekte“ machte die Realisierung dieser erst möglich.

Mein herzlichster Dank gehört meinem geduldigen und wundervollen Mann und meinen beiden Kindern für ihre Rücksichtnahme und die Zeit, die sie oft ohne mich auskommen mussten.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.