

Z Rheumatol
<https://doi.org/10.1007/s00393-022-01308-z>
Angenommen: 30. November 2022

© Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
Published by Springer Medizin Verlag GmbH. All
rights reserved 2023



Bewertung von Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen von synthetischen DMARDs – Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen auf Basis einer systematischen Literatursuche

C. Fiehn^{1,2} · J. Leipe^{1,3} · C. Weseloh^{1,4} · R. Bergner^{1,5} · K. Krüger^{1,6}

¹ Kommission Pharmakotherapie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Berlin, Deutschland

² Tätigkeitsschwerpunkt klinische Immunologie, Rheumatologie Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland

³ V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

⁴ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Berlin, Deutschland

⁵ Medizinische Klinik A, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

⁶ Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifazius, München, Deutschland

Einleitung

Komorbidität und Polypharmazie sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Hospitalisierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Eine retrospektive Kohortenstudien mit 1101 Patienten mit RA zeigte, dass bei den 173 Patienten die im Beobachtungszeitraum eine stationäre Behandlung brauchten, bei 23 % mögliche Komplikationen der medikamentösen Therapie der RA und überwiegend der konventionellen synthetischen (cs) DMARDs vorlagen [1]. Oft spielen toxische Medikamentenkonzentrationen eine Rolle. Bei deren Entstehung können die eingeschränkte Metabolisierung oder Ausscheidung der Substanzen bzw. ihrer Metabolite infolge beeinträchtigter Organfunktionen oder Wechselwirkungen mit anderen Substanzen die Ursache sein. Im Gegensatz zu biologischen (b) DMARDs haben konventionelle und gezielte synthetische (ts) DMARDs, die sog. JAK-Inhibitoren, geringere therapeutische Breiten und aufgrund ihres Metabolismus potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

Das Ziel dieser Arbeit war eine systematische Erarbeitung von evidenz- und konsensbasierten Empfehlungen zur Anpassung der Therapie mit synthetischen DMARDs vor dem Hintergrund von Wechselwirkungen mit anderen Substanzen und/oder reduzierter renaler Ausscheidung.

Methodik

Am 25. Januar 2022 wurde eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE (PubMed) und der Cochrane Library für die rheumatoide Arthritis mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: #filgotinib, #tofacitinib, #upadacitinib, #baricitinib, #hydroxychloroquin, #sulfasalazine, #methotrexate, #leflunomide und #drug interactions, #multidrug interactions, #polypharmacy, #elderly, #age, #renal insufficiency, #dose adjustment.

Es wurden sowohl Übersichtsarbeiten wie Originalpublikationen gescreent. Die Letzteren enthielten Untersuchungen aller Evidenzgrade inklusive prospektive und retrospektive Studien und Auswertungen,



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Fallberichte und experimentelle Untersuchungen.

Die Suchstrategien sind im Folgenden aufgeführt:

MEDLINE (PubMed)

#1 Arthritis, Rheumatoid[mh] OR (rheumatoid[tiab] AND arthritis [tiab])
 #2 filgotinib[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR upadacitinib[tiab] OR baricitinib[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR sulfasalazine[tiab] OR methotrexate[tiab] OR leflunomide [tiab]
 #3 drug interactions[tiab] OR drug interactions[mh] OR multidrug interactions[tiab] OR polypharmacy[tiab] OR polypharmacy[mh] OR elderly [tiab] OR Age[tiab] OR renal insufficiency[tiab] OR dose adjustment[tiab]
 #4 #1 AND #2 AND #3
 1754 Treffer: (nach Dublettenabgleich
 1745 Treffer)

Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
 #2 (rheumatoid): ti,ab,kw
 #3 (arthritis): ti,ab,kw
 #4 #2 AND #3
 #5 #1 OR #4
 #6 (filgotinib): ti,ab,kw
 #7 (tofacitinib): ti,ab,kw
 #8 (upadacitinib): ti,ab,kw
 #9 (baricitinib): ti,ab,kw
 #10 (hydroxychloroquine): ti,ab,kw
 #11 (sulfasalazine): ti,ab,kw
 #12 (methotrexate): ti,ab,kw
 #13 (leflunomide): ti,ab,kw
 #14 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
 #15 (drug interactions): ti,ab,kw
 #16 (multidrug interactions): ti,ab,kw
 #17 (polypharmacy): ti,ab,kw
 #18 (elderly): ti,ab,kw
 #19 (Age): ti,ab,kw
 #20 (renal insufficiency): ti,ab,kw
 #21 (dose adjustment): ti,ab,kw
 #22 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
 #23 #14 AND #22 AND #5
 1277 Treffer (nach Dublettenabgleich
 1203 Treffer)

Nach finalem Dublettenabgleich für MEDLINE und Cochrane insgesamt wurden 2756 Referenzen in Rayyan (Abstractverwaltungstool) für die weitere Selektion

Konventionelle synthetische („conventional synthetic“ [cs]) und gezielte synthetische („targeted synthetic“ [ts]) DMARDs haben potenzielle Wechselwirkungen mit einer Vielzahl von Medikamenten. Darüber hinaus haben sie insbesondere bei eingeschränkten Organfunktionen teilweise eine geringe therapeutische Breite. Ziel der Arbeit war eine systematische Erarbeitung von evidenzbasierten Empfehlungen zur Therapie mit DMARDs im Kontext von Arzneimittelinteraktionen und Dosierungsempfehlungen. Es wurde eine systematische Literaturrecherche zur Frage nach Wechselwirkungen sowie Dosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion und höherem Lebensalter bei rheumatoider Arthritis durchgeführt. Insgesamt wurden 2756 wissenschaftliche Publikationen gescreent und 154 ausgewählt, wobei 68 Publikationen in eine detaillierte Analyse eingingen. Darüber hinaus wurden die Informationen der jeweiligen Fachinformationen analysiert. Es fand sich eine Vielzahl von möglichen Wechselwirkungen von synthetischen DMARDs mit verschiedenen Medikamenten, welche bezüglich klinischer Bedeutung und Konsequenz bewertet wurden. In einem Konsensprozess wurden Empfehlungen erarbeitet, wobei eine Graduierung der Wechselwirkungen erfolgte: A: gefährliche Kombination, B: Kombination meiden (wenn möglich DMARD-Pause), C: mögliche Kombination mit erhöhtem Überwachungsbedarf und evtl. Dosisanpassung, D: pharmakologische Interaktion ohne Relevanz in Standarddosierungen des DMARD. Es wurden darüber hinaus Dosierungsempfehlungen nach Nierenfunktion und Alter für jedes cs- und tsDMARD erarbeitet. Drei übergeordnete Empfehlungen und 11 Kernempfehlungen zu Wechselwirkungen und Dosierung von cs- und tsDMARDs sollen praktische Hilfestellung für therapeutische Entscheidungen geben und die Sicherheit der Therapie der rheumatoiden Arthritis verbessern.

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Disease-modifying antirheumatic drugs · Januskinaseinhibitoren · Pharmakologie · Arzneimittelinteraktionen

durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe hochgeladen.

Folgende PICO-Fragestellung wurde bearbeitet: P (Patient/Patientin): rheumatoide Arthritis, I (Intervention): Gabe eines synthetischen DMARD, C (Kontrollintervention): mit und ohne Begleitmedikation, Nierenfunktionseinschränkung oder hohem Lebensalter, O (Outcome = Zielkriterium): medikamenteninduzierte Toxizität.

Insgesamt 2756 Publikationen wurden gescreent und 154 in die genaue Analyse genommen, von diesen 86 nur in Abstractform und 68 als Vollpublikation. Darüber hinaus wurden Daten der Fachinformationen für die jeweiligen Substanzen in die Analyse einbezogen.

In einem Konsensprozess wurden nachfolgend Empfehlungen erarbeitet. Dabei wurden Wechselwirkungen nach folgendem Grad eingeteilt: A: gefährliche Kombination, B: Kombination meiden (wenn möglich DMARD-Pause), C: mögliche Kombination mit erhöhtem Überwachungsbedarf und evtl. Dosisanpassung, D: pharmakologische Interaktion ohne Relevanz in Standarddosierungen des DMARD.

Dosierungsempfehlungen nach Nierenfunktion und Alter wurden für jedes cs- und tsDMARD gegeben, wegen der praktischen Relevanz für die tsDMARD auch zur Leberinsuffizienz, in diesem Fall basierend auf der Fachinformation.

Die Empfehlungen wurden mit einem dreistufigen Empfehlungsgrad basierend auf den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; www.awmf.org) in „starke Empfehlung“ = ↑↑, „Empfehlung“ = ↑ oder „Empfehlung offen“ = ~ eingeteilt. Eingegangen in den Grad der Empfehlung sind entsprechend den Empfehlungen der AWMF u.a. die Relevanz der Studienendpunkte und die Stärke der vorhandenen Evidenz sowie die Umsetzbarkeit im Alltag.

Bei der Vielzahl der angegebenen möglichen Wechselwirkungen in den Fachinformationen der csDMARD musste für die Erarbeitung von Empfehlungen bei diesen eine Auswahl getroffen werden, welche sich v. a. an der klinischen Relevanz und dem jeweiligen Vorhandensein von Publikationen orientierte.

Tab. 1 Empfehlungen. Empfehlungsgrad nach der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), www.awmf.de		
<i>Übergeordnete Empfehlungen</i>		
A	Vor und während der Gabe von synthetischen DMARDs sollen Leber- und Nierenfunktion sowie Blutbild überwacht werden	
B	Bei der Gabe von synthetischen DMARDs sollen individuelle Faktoren wie Alter, Körpergewicht und spezifische Risikofaktoren wie Komorbiditäten beachtet werden	
C	Vor und während der Therapie mit synthetischen DMARDs soll die Komedikation regelmäßig erfasst und auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden	
<i>Kernempfehlung</i>	<i>Empfehlungsgrad</i>	
1	Die Kombination von MTX mit höheren Dosen ASS (≥ 2 g/Tag) soll nicht erfolgen, niedrig dosiertes ASS (80–100 mg/Tag zur Thrombozytenaggregationshemmung) ist unbedenklich	↑↑
2	Die Kombination von MTX mit therapeutischen Dosen Cotrimoxazol (2-mal 960 mg/Tag) soll nicht erfolgen, niedrig dosiertes Cotrimoxazol (3-mal 960 mg/Woche zur <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Prophylaxe) ist unbedenklich	↑↑
3	Bei der gleichzeitigen Gabe von Penicillinen sollte MTX pausiert werden	↑
4	a) Von der Gabe von MTX bei einer Nierenfunktion von ≤ 45 ml/min ist abzuraten	↑
	b) Unter 30 ml/min soll MTX nicht eingesetzt werden	↑↑
5	a) Von der Kombination von MTX mit Metamizol bei erwachsenen Patienten bis 79 Jahre ist abzuraten	↑
	b) Ab einem Alter von 80 Jahren soll diese Kombination nicht eingesetzt werden	↑↑
6	Die Kombination von HCQ mit Azithromycin soll wegen möglicher QT-Zeit-Verlängerungen nicht erfolgen, bei weiteren Substanzen sind u. U. EKG-Kontrollen empfehlenswert	↑↑
7	Die Kombination von HCQ mit Tamoxifen macht vom Therapiebeginn an jährliche Retinopathiekontrollen notwendig	↑↑
8	Leflunomid kann in allen Stadien der Niereninsuffizienz in gleicher Dosis gegeben werden	↑↑
9	Die Gabe der JAK-Inhibitoren TOF und UPA sollte in Kombination mit CYP3A4-abhängigen Medikamenten wie Ketoconazol, Itraconazol nur unter besonderer Vorsicht und in reduzierter Dosis erfolgen, in Kombination mit Rifampicin muss eine Wirkabschwächung befürchtet werden	↑
10	Bei Niereninsuffizienz soll bei den JAK-Inhibitoren TOF (bei hochgradiger NI) sowie BAR und FIL (bei moderater NI) eine Dosisanpassung erfolgen	↑↑
11	Die JAK-Inhibitoren BAR und FIL sollten ab einem Alter ≥ 75 Jahre in der Anfangsdosis halbiert werden, TOF sollte ≥ 65 Jahre nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen	↑
↑↑ = starke Empfehlung, ↑ = Empfehlung		

Ergebnisse

Die übergeordneten und Kernempfehlungen sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Folatantagonist und hat eine zentrale Rolle als DMARD zur Behandlung der RA. Es wird entweder oral oder subkutan gegeben und hat nach

der Resorption eine Plasmaeiweißbindung von 42–57%. In der Leber wird es zum Teil in den geringer aktiven Metaboliten 7-Hydroxy-MTX umgewandelt. Dieser und das native MTX werden durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion mit einer kurzen Halbwertszeit von 2–4 h renal eliminiert. Nur ein kleiner Anteil wird auch hepato-biliär ausgeschieden [2]. Dosierungsempfehlungen für MTX sind v. a. von der renalen, aber auch der hepatischen Funk-

tion abhängig. Relevante Toxizitäten, die aus erhöhter Exposition resultieren können, sind v. a. Knochenmarktoxizität mit Zytopenien, Transaminasenanstieg, Mukositis und allgemeine Symptome wie u. a. Übelkeit.

Wechselwirkungen (Tab. 2)

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind ein möglicher Grund für MTX-induzierte Panzytopenien. In einer Datenbankanalyse eines britischen Zentrums über 5 Jahre fanden sich bei 18 von 25 MTX-induzierten Panzytopenien mögliche Wechselwirkungen als Ursache. Sieben Patienten (28%) verstarben [3]. Ein systematisches Review zeigt, dass die simultane Gabe von Cotrimoxazol als Antibiotikum in therapeutischer Dosis von in der Regel 2-mal 960 mg/Tag und MTX zu den häufigsten Kombinationen gehört, welche schwere Panzytopenien auslöst [4]. Aufgrund der Vielzahl von Fallberichten mit nicht selten fatalem Ausgang [3, 4] ist diese Kombination daher streng kontraindiziert. Wichtig ist aber, dass die niedrig dosierte Gabe von 960 mg Cotrimoxazol 3-mal/Woche zur Prophylaxe der *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) in Kombination mit MTX gemäß einer Fallkontroll-Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für Zytopenien assoziiert ist [5]. Diese Kombination ist also möglich und sicher.

Ähnlich ist es mit der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) in analgetischer Dosierung von 2 g oder mehr/Tag, welche ebenfalls ein hohes Wechselwirkungsrisiko mit MTX hat und zur Wirkverstärkung von MTX und Panzytopenien führen kann [4]. Dies zeigen retrospektive Fallsammlungen sowie pharmakologische Studien, die in einem systematischen Review zusammengefasst sind [4]. Eine solche hoch dosierte ASS-Therapie wird allerdings heutzutage in der Rheumatologie kaum noch durchgeführt.

Für die häufig gegebene Dosierung von 80–100 mg/Tag ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung konnten in der systematischen Literaturrecherche keine Fallberichte oder pharmakologischen Studien gefunden werden, welche Wechselwirkungen mit MTX belegen würden. Auch wenn eine auf diese Fragestellung fokussierte Studie fehlt, so ist nach der Meinung der Konsensgruppe angesichts der Häufigkeit

Empfehlungen und Stellungnahmen von Fachgesellschaften

Tab. 2 Methotrexat – Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz^a</i>				
Acetylsalicylsäure (Analgetische Dosierungen > 2 g/Tag)	Verminderte tubuläre Sekretion, Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	A	[3, 4]
Acetylsalicylsäure (Dosierung zur Thrombozytenaggregationshemmung 80–100 mg/Tag)		Keine	D	–
Cotrimoxazol (Therapeutische Dosierung 2-mal 960 mg/Tag)	Additive folatantagonistische Wirkung und Knochenmarktoxizität	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	A	[3, 4]
Cotrimoxazol (Dosierung als Pneumozystis-Prophylaxe 960 mg 3-mal/Woche)		Keine	D	[5]
Isoniazid (Zur Behandlung der latenten Tuberkulose mit 300 mg/Tag)	Additive Hepatotoxizität	Transaminasenerhöhung	C	[10]
Leflunomid (in der Kombinations-csDMARD-Therapie der RA mit 10–20 mg/Tag)	Additive Hepato- und Hämatotoxizität	Transaminasenerhöhung und Zytopenien	C	[11–13]
NSAR	Verminderte tubuläre Sekretion, verminderte renale Perfusion mit Einschränkung der Nierenfunktion, Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	Abhängig von Nierenfunktion B oder C	[6–9]
Penicilline	Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	B	[16]
Probenecid	Verminderte renale Ausscheidung von Methotrexat	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	B	[15]
Sulfasalazin	Hemmung der Folsäuresynthese durch Sulfasalazin	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	D	[14]
Metamizol	Synergistische Knochenmarktoxizität	Erhöhte Rate an Agranulozytose	B (A bei Alter ≥ 80 Jahre)	[17]
<i>Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation (Auswahl)</i>				
Proteingebundene Arzneimittel wie Salicylate, Hypoglykämika, Diuretika, Sulfonamide, Diphenylhydantoine, Tetracykline, Chloramphenicol und p-Aminobenzoesäure sowie saure antiinflammatorische Substanzen	Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	C	–
Orale Antibiotika wie Tetracykline, Chloramphenicol und nichtresorbierbare Breitbandantibiotika	Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs durch Veränderung der Darmflora	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	C	–
Theophyllin	Reduktion der Theophyllinclearance	Anstieg der Theophyllinspiegel	C	–
Knochenmarktoxische Substanzen wie Azathioprin, Chloramphenicol, Mercaptopurin, Pyrimethamin, Retinoide, Sulfonamide	Additive Knochenmark- und Hepatotoxizität	Panzytopenien und Transaminasenanstiege	C	–
Renal wirksame Medikamente wie Schleifendiuretika	Beeinträchtigung der renalen Ausscheidungsfunktion von Methotrexat	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	C	–
Protonenpumpenhemmer	Verzögerung der renalen Elimination von Methotrexat	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	D	–
A gefährliche Kombination, B Kombination meiden (wenn möglich DMARD-Pause), C mögliche Kombination mit erhöhtem Überwachungsbedarf und evtl. Dosisanpassung, D pharmakologische Interaktion ohne Relevanz in Standarddosierungen des DMARD				
^a Jeweils bezogen auf die oben genannte systematische Literaturrecherche				

Tab. 3 Hydroxychloroquin – Mechanismen und Bewertung von pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismus der Interaktion	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>				
Digoxin	Verdrängung aus Plasmabindung, verringerte renale Clearance	Anstieg des Digoxin-Spiegels	C	[22]
Cimetidin ^a	Verdopplung der Eliminations-HWZ	Verzögerung der Ausscheidung von HCQ	D	[23]
Azithromycin	Synergistischer Effekt auf QT-Verlängerung	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, v. a. QT-Verlängerung	A	[25]
Trimebutin, Tacrolimus, Tramadol, Rosuvastatin, Cyclosporin, Sulfasalazin, Rofecoxib, Diltiazem, Piperacillin/Tazobactam, Isoniazid, Clarithromycin, Furosemid	Synergistischer Effekt auf QT-Verlängerung	Erhöhtes Risiko für QT-Verlängerung	C	[24]
Tamoxifen	Synergistischer schädigender Effekt auf Retina	Erhöhung des Retinopathierisikos	C	[26]
Die Fachinformation enthält weitere Angaben für pharmakologisch nachgewiesene Wechselwirkungen zu verschiedensten Medikamenten ohne Publikationen zu klinischen Manifestationen in der systematischen Literaturrecherche				
^a Nur für Chloroquin untersucht				

Tab. 4 Sulfasalazin – Mechanismen und Bewertung von pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismus der Interaktion	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>				
Digoxin	Hemmung der Aufnahme durch SSZ	Senkung des Digoxin-Spiegels (AUC um 50 %)	C	[29]
Folsäure	Hemmung der Folsäureresorption	Folsäuremangel, Beeinträchtigung der Kombi SSZ + MTX	C	[30]
Eisen	Chelatbildung	Resorptionshemmung von SSZ	C	[31]
Ciclosporin A	Induktion von CYP450-Enzymen	Verstärkung der CsA-Wirkung, Dosisreduktion nötig	C	[32]
Die Fachinformation enthält weitere Angaben für pharmakologisch nachgewiesene Wechselwirkungen zu verschiedensten Medikamenten ohne Publikationen zu klinischen Manifestationen in der systematischen Literaturrecherche				

von ASS in der Komedikation zu vermuten, dass relevante Wechselwirkungen von MTX in rheumatologischen Dosierungen und niedrig dosiertem ASS sehr unwahrscheinlich sind.

Auch die Kombinationen von MTX mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wurde im Zusammenhang mit Zytopenien beobachtet [3, 4, 6]. Direkte pharmakologische Interaktionen der NSAR einschließlich Coxibe mit MTX wurden jedoch nicht gefunden [7–9], sodass hier der Zusammenhang wahrscheinlich v. a. in der potenziellen Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch NSAR liegt.

Die Kombinationen von MTX mit dem Antibiotikum Isoniazid zur Behandlung der latenten Tuberkulose [10] und auch dem DMARD Leflunomid (LEF) [11] können zum

Anstieg von Transaminasen führen. Im Fall von LEF wurden auch Zytopenien beschrieben [12]. Beide Medikamente haben in der Kombination mit MTX im leitliniengerechten Management der RA eine wichtige Rolle, und gefährliche klinische Verläufe der Wechselwirkungen sind selten. Unter regelmäßiger Kontrolle der entsprechenden Laborparameter sind die Kombinationen von LEF oder Isoniazid mit MTX daher gerechtfertigt. Für die Kombination von MTX und Leflunomid gibt es auch eine aktuelle große Registerauswertung, welche die generelle Sicherheit demonstriert [13].

Die Kombination von MTX mit dem DMARD Sulfasalazin (SSZ) sowie Hydroxychloroquin (HCQ) hat in einer prospektiven Studie gezeigt, sicher und arm an unerwünschten Wirkungen zu sein [13]. Das

Gichtmedikament Probenecid sollte nicht in Kombination mit MTX gegeben werden, da durch Hemmung der Ausscheidung von MTX toxische Medikamentenkonzentrationen und u. U. schwere Nebenwirkungen auftreten [15].

Dass Wechselwirkungen von MTX mit Penicillinen bestehen könnten, wird stark vermutet [16]. Dies kann über die Konkurrenz beider Substanzen um die Plasmaeiweißbindung erklärt werden, was zu höheren Plasmakonzentrationen von MTX führen könnte. Da eine antibiotische Therapie vorübergehend ist und MTX ohne Wirkverlust für 2 bis 3 Wochen pausiert werden kann, empfiehlt die Konsensgruppe, MTX für die Dauer der Gabe von Penicillin-Antibiotika zu unterbrechen.

Empfehlungen und Stellungnahmen von Fachgesellschaften

Tab. 5 Leflunomid – Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>				
Warfarin	Unbekannt	Verstärkung der Warfarin-Wirkung	C	[34, 35]
MTX	Wirkung auf OAT-3- und BCRP-Substrate	Steigerung der Lebertoxizität	C	[11]
<i>Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation (Auswahl)</i>				
Medikamente, die über CYP2C8 metabolisiert werden, z. B. Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon	Inhibition von CYC2C8	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	C	–
Medikamente, die über CYP1A2 metabolisiert werden, z. B. Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin	Schwache Induktion von CYP1A2	Reduktion der Wirkung durch Abfall der Wirkspiegel	C	–
Medikamente, die über OAT-3 metabolisiert werden, z. B. Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indometacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Zidovudin	Wirkung auf OAT-3-Substrate	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	C	–
Medikamente, die über BCRP metabolisiert werden, z. B. Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin	Wirkung auf BCRP-Substrate	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	C	–
Medikamente, die über OATP1B1/B3 metabolisiert werden, z. B. Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin	Wirkung auf OATP1B1/B3-Substrate	Verstärkung der Wirkung und Toxizität durch Erhöhung der Wirkspiegel	C	–
OAT organische Anionentransporter, OATP1B1/B3 organische Anionentransporter Polypeptide B1 und B3, BCRP „breast cancer resistance protein“, CYC Cytochrom C				

Tab. 6 csDMARD-Dosierungsempfehlung nach Alter					
	< 65 Jahre	65 bis 75 Jahre	> 75 Jahre	> 80 Jahre	Referenz
Methotrexat	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung	Abhängig von biologischem Alter, Komorbiditäten und Körpergewicht Reduzierte Startdosis ggf. mit schrittweiser Dosisanpassung erwägen	Abhängig von biologischem Alter, Komorbiditäten und Körpergewicht 10 mg/Woche als Startdosis ggf. mit schrittweiser Dosisanpassung	[18]
Sulfasalazin ^a	2000–3000 mg/Tag	1000–1500 mg/Tag			Fachinformation
Hydroxychloroquin	≤ 5 mg/kgKG				[27]
Leflunomid	10–20 mg/Tag				[33]
^a Quelle Fachinformation; „ältere Patienten“ (nicht näher definiert)					

Relativ neu und bisher wenig bekannt ist, dass die Kombination von MTX mit Metamizol gemäß einer Analyse der EudraVigilance-Datenbank zu einer im Mittel ca. 4,5fach erhöhten Rate von Agranulozytosen führen kann [17]. Das erhöhte Risiko in dieser Kombination ist bereits ab dem 40. Lebensjahr nachweisbar (Odds Ratio [OR] 2,6), am höchsten aber ab dem 80. Lebensjahr (OR 8,1). Die Rate mit fatalem Ausgang liegt bei dieser Komplikation der kombinierten Therapie bei 17%, zusammengefasst in allen Altersgruppen. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren hatten in dieser Analyse kein erhöhtes Agranulozy-

toserisiko bei Kombination von MTX und Metamizol [17]. Die Konsensgruppe rät daher von dieser Kombination bei erwachsenen Patienten bis zum 79. Lebensjahr ab. Ab 80 Jahre sollte sie gar nicht durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass diese Wechselwirkung nicht in den Fachinformationen von MTX, wohl aber von Metamizol aufgeführt ist.

Es soll erwähnt werden, dass die Kombination von MTX sowohl mit biologischen (b) wie tsDMARD (JAK-Inhibitoren) in kontrollierten klinischen Studien keine Sicherheitshinweise für Wechselwirkungen ergeben hat.

Dosierung im Alter und bei Niereninsuffizienz (■ Tab. 6 und 7)

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass nicht das Alter per se, sondern die Organfunktionen und Komedikationen im Alter entscheidend für die Verträglichkeit und damit Dosis von MTX sind [18]. Die häufige unerwünschte Wirkung der Übelkeit unter MTX tritt sogar bei Jüngeren häufiger auf als bei Alten [19]. Da die Nierenfunktion im Alter labil sein kann, empfiehlt die Konsensgruppe eine vorsichtige Dosierung von MTX ab einem Alter von mehr als 75 Jahren. Das Vorgehen ist

Tab. 7 csDMARD-Dosierungsempfehlungen nach Nierenfunktion						
GFR (ml/min)	< 15/Dialyse	15–30	30–45	45–60	> 60	Referenz
Methotrexat	Kontraindiziert		Abzuraten	Initialdosis maximal 10 mg/Woche mit schrittweiser Anpassung erwägen	15–25 mg/Woche	[20]
Hydroxychloroquin	≤ 3 mg/kg Körpergewicht		≤ 5 mg/kg Körpergewicht			[27]
Sulfasalazin	Kontraindiziert		„Mit Vorsicht“		Volldosis	Fachinfo
Leflunomid	10–20 mg/Tag					[33]
Auf weitere Medikation mit Einfluss auf die Nierenfunktion muss geachtet werden						

aber stark von dem biologischen Alter des Patienten abhängig.

Pharmakologische Untersuchungen zeigen, dass ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von <45 ml/min die Konzentration von MTX im Plasma auf das 1,3- bis 1,6fache ansteigt und sich die Halbwertszeit von MTX fast verdoppelt. Im Gegensatz dazu zeigen sich bei einer GFR von 45–60 ml/min nur sehr geringe Veränderungen [20]. Dementsprechend empfiehlt die Konsensgruppe eine Anpassung der Dosis wie in Tab. 7 beschrieben und rät von der Gabe von MTX bei einer GFR von 45 ml/min oder weniger ab. Unter einer GFR von 30 ml/min ist MTX kontraindiziert. Potenzielle rasche Veränderungen der Nierenfunktion durch Änderung der Komedikation oder Begleiterkrankungen müssen in die Dosisentscheidung immer mit einbezogen werden. Außerdem muss beachtet werden, dass die Bestimmung der eGFR („estimated glomerular filtration rate“) abhängig von Alter, Körpergewicht und der Dynamik eines Nierenversagens zu Über- oder Unterschätzung der Nierenfunktion führen kann. Die letzteren beiden Punkte sind auch der Grund, warum die Konsensempfehlung von den Empfehlungen der Fachinformationen von MTX auf Halbierung der MTX-Dosis bei einer GFR von 30–45 ml/min abweicht.

Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin (HCQ) ist ein als Antirheumatikum eingesetztes Antimalariamittel, welches nach intestinaler Resorption stark metabolisiert wird. Es bestehen eine außergewöhnlich lange Halbwertszeit von 40 bis 50 Tagen und hohe Bindungskapazitäten der Moleküle zu pigmentiertem Gewebe, aber auch mononukleären

Zellen, Muskeln u. a. Die Plasmaproteinbindung beträgt 30–40 % [21].

Wechselwirkungen (Tab. 3)

HCQ zählt zu den DMARDs, bei denen Wechselwirkungsprobleme bisher nicht im Fokus waren. In einer frühen Untersuchung wurde anhand eines Fallberichtes eine Verdrängung von Digoxin aus der Plasmabindung und verringerte renale Clearance mit der Folge eines Anstieges des Digoxin-Spiegels postuliert [22]. Da später keine weiteren Untersuchungen hierzu folgten, bleibt die klinische Bedeutung unklar. Dies gilt auch für eine Wechselwirkung mit dem heute kaum noch verwendeten Cimetidin, welches die Eliminationshalbwertszeit von HCQ verdoppelt [23].

In einer retrospektiven koreanischen Fall-Kontroll-Studie wurde das Risiko einer QT-Verlängerung durch HCQ infolge von Wechselwirkung mit anderen Medikamenten untersucht, insgesamt 118 Substanzen wurden getestet. Für 12 davon wurde ein additiver Effekt von HCQ und der jeweiligen Substanz auf die QT-Zeit gefunden: Trimebutin, Tacrolimus, Tramadol, Rosuvastatin, Ciclosporin, Sulfasalazin, Rofecoxib, Diltiazem, Piperacillin/Tazobactam, Isoniazid, Clarithromycin, Furosemid [24]. Die praktische Bedeutung dieses Effektes ist unklar. Eine weitere retrospektive Kohortenstudie verglich bei rund 2 Mio. RA-Patienten das kardiovaskuläre Risiko von HCQ, Sulfasalazin, HCQ + Azithromycin und HCQ + Amoxicillin [25]. Für die Kombination HCQ + Azithromycin wurde eine signifikante Verdopplung der kardiovaskulären 30-Tage-Mortalität (HR 2,19), außerdem in geringerem Ausmaß des Risikos für Thoraxschmerz/Angina (HR 1,15) und Herzinsuffizienz (HR 1,22) gefunden.

Eine relevante funktionelle Wechselwirkung (ohne pharmakologisch bekannten

Mechanismus) liegt zwischen HCQ und dem Östrogenantagonisten Tamoxifen vor, der selbst auch eine Retinopathie verursachen kann. Hier ist bekannt, dass durch die gleichzeitige Gabe das Risiko für eine toxische Retinopathie mit einer Odds Ratio von 4,59 signifikant erhöht wird [26]. Die aktuellen Sicherheitsempfehlungen zur Therapie mit Antimalariamitteln sehen daher bei der Kombination von HCQ und Tamoxifen jährliche ophthalmologische Screeninguntersuchungen schon ab dem ersten Jahr der Therapie vor [27].

Dosierung im Alter und bei Niereninsuffizienz (Tab. 6 und 7)

HCQ kann unabhängig vom Alter gegeben werden. Bei einer Niereninsuffizienz mit einer GFR von 30 ml/min oder weniger sollte die Dosis auf 3 mg/kg Körpergewicht reduziert werden.

Sulfasalazin

Sulfasalazin (SSZ) wird zum Teil nativ resorbiert, überwiegend aber im Dünndarm durch bakterielle Azoreduktasen in Sulfapyridin und Mesalazin gespalten, welche dann ebenfalls aufgenommen werden. Wahrscheinlich sind sowohl Sulfasalazin wie auch die Spaltprodukte antiinflammatorisch wirksam. Sie werden jeweils hepatisch weiter metabolisiert [28].

Wechselwirkungen (Tab. 4)

Auch bei SSZ sind Wechselwirkungen klinisch selten ein Problem. In einer bereits 1976 durchgeführten Untersuchung (später durch keine weitere Studie nachvollzogen) wurde bei 10 Probanden bei gleichzeitiger Gabe von SSZ und Digoxin eine Senkung des Digoxin-Spiegels um bis zu 50 % festgestellt [29]. Eine holländische In-vitro-Untersuchung ergab eine durch

Tab. 8 Tofacitinib – Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen von JAK-Inhibitoren				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>				
Fluconazol, Ketoconazol, Rifampicin, Ciclosporin A	CYP3A4-Inhibition	Mögliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von TOF	B	[45–47]
Rifampicin	CYP3A4-Induktion	Mögliche Abschwächung der Wirkung	B	[45–47]
Folgende weitere Substanzen mit potenziellen pharmakologischen Wechselwirkungen werden in Fachinformation und Publikationen aufgeführt mit geringen Auswirkungen auf Pharmakokinetik, jedoch ohne klinisch relevante Effekte: orale Antikonzeptiva Levonorgestrel und Ethinylestradiol, MTX und Midazolam				

SSZ vermittelte, relevante Hemmung des Folattransporters 1 („reduced folate carrier“) und somit eine potenzielle Bedeutung bei der Verwendung der Kombination SSZ + MTX [30]. Da MTX heute ohnehin kaum noch ohne Folsäuresubstitution angewendet wird, ist die praktische Konsequenz vermutlich gering.

Die gleichzeitige Einnahme von Eisenpräparaten und SSZ kann über Chelatbildung zur Resorptionshemmung von SSZ führen, wie bereits 1973 berichtet wurde [31]. Es sollte deshalb eine zeitlich getrennte Einnahme erfolgen. SSZ kann über Induktion von CYP450-Enzymen wie viele andere Substanzen zu einer Wirkungssteigerung von Ciclosporin A (CsA) führen – dies wurde durch einen Fallbericht erstbeschrieben [32]. Bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen sollte deshalb die CsA-Dosis reduziert werden, im beschriebenen Fall lag die Reduktion bei ca. 40%.

Dosierung im Alter und bei Niereninsuffizienz (■ Tab. 6 und 7)

Die Fachinformation empfiehlt eine Dosisreduktion ab 65 Jahre. Ab einer GFR von 30 ml/min oder weniger ist SSZ kontraindiziert.

Leflunomid

Leflunomid (LEF) hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase und hemmt damit die Bildung von Pyrimidin. Leflunomid wird oral verabreicht und in der Leber in sein Racemat Teriflunomid (A771726) als aktiven Metaboliten umgewandelt. Teriflunomid wird nahezu komplett biliär ausgeschieden, nur ein ganz geringer Teil wird nach Glucuronidierung renal eliminiert. Teriflunomid unterliegt einer enterohepatischen Rezirkulation und hat eine lange Halb-

wertszeit von üblicherweise 1 bis 4 Wochen. Teriflunomid ist zu > 99% an Plasmaproteine gebunden. Erkrankungen, die mit verminderten Plasmaproteinspiegeln einhergehen (z. B. Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom), führen zu erhöhten Spiegeln des aktiven Metaboliten im Serum [33], Medikamente, welche die enterohepatische Zirkulation beeinflussen, reduzieren den Wirkspiegel.

Wechselwirkungen (■ Tab. 5)

Warfarin wie auch Medikamente, die über CYP2C8 metabolisiert werden (z. B. Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon), können durch LEF in ihrer Wirkung verstärkt werden [34, 35]. Es besteht daher ein erhöhter Überwachungsbedarf der jeweiligen durch die Substanz beeinflussten Laborparameter. Die Kombination mit MTX wurde zuvor diskutiert. Unter der Therapie mit LEF wurden in einer kleinen Fallsammlung Alveolitiden in Assoziation mit einer gleichzeitigen MTX-Therapie postuliert [36]. Hinweise für Wechselwirkungen von LEF mit biologischen DMARD existieren nicht, dies wurde auch in klinischen Studien mit Adalimumab und Rituximab in Kombination mit LEF nicht gefunden [37–39].

Dosierung im Alter und bei Niereninsuffizienz (■ Tab. 6 und 7)

Zu einer Einschränkung der Gabe von LEF im höheren Lebensalter gibt es keine Informationen. LEF kann in allen Stadien der Nierenfunktion einschließlich Dialysepflicht ohne Einschränkungen verabreicht werden. Obwohl das Molekül vergleichsweise klein ist, schützt die hohe Plasma-Eiweiß-Bindung vor einer Elimination durch eine Standardhämodialyse [40–42]. Ähnli-

ches ist kasuistisch bei der Peritonealdialyse beschrieben [43].

tsDMARDs (JAK-Inhibitoren)

tsDMARDs (Januskinase[JAK]-Inhibitoren) sind kleine Moleküle und werden oral gegeben. Sie unterscheiden sich nicht nur in ihrer Spezifität bezüglich der Hemmung der verschiedenen JAKs, sondern auch in ihrer Metabolisierung.

Tofacitinib

Tofacitinib (TOF) wird primär hepatobiliär (ca. 70%) und nur mäßig über die Nieren (ca. 30%) ausgeschieden. Die Metabolisierung von TOF erfolgt in erster Linie durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP2C19 [44]. Die gleichzeitige Einnahme der CYP3A4-Inhibitoren Fluconazol, Ketoconazol, aber auch Ciclosporin A führt zu einem Anstieg der Konzentration von Tofacitinib. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Rifampicin, dem starken CYP3A4-Induktor, nimmt die TOF-Exposition ab ([45–47]; ■ Tab. 8).

Baricitinib

Baricitinib (BAR) wird zu ca. 75% überwiegend über die Nieren und zu ca. 20% über die Fäzes ausgeschieden [48, 49]. Probenecid, ein starker OAT3-Inhibitor, erhöhte in vivo die „area under the curve“ (AUC) von BAR um das 2fache und verringerte die renale Clearance auf 69% [50]. Auch LEF, welches über den Metaboliten Teriflunomid ein schwacher OAT3-Inhibitor ist, kann die Konzentrationen von BAR beeinflussen ([51]; ■ Tab. 9). Die praktische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist bisher unklar.

Tab. 9 Baricitinib – Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>				
Probenecid	Starker Inhibitor von OAT3	Deutliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von BAR	B	[50]
Ciclosporin	P-gp-Inhibitor	Leichte Verstärkung von Wirkung und Toxizität von BAR	C	[62]
Simvastatin	CYP3A-Inhibitor	Geringfügige Abnahme der Absorption von Simvastatin	D	[62]
Leflunomid	Inhibitor von OAT3	Mögliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von BAR	C	Fachinformation
Folgende weitere Substanzen mit potenziellen pharmakologischen Wechselwirkungen werden in Fachinformation aufgeführt mit geringen Auswirkungen auf Pharmakokinetik, jedoch ohne klinisch relevante Effekte: Ibuprofen, Diclofenac, Ketoconazol, Fluconazol, Rifampicin, orale Kontrazeptiva, Digoxin P-gp P-Glykoprotein				

Tab. 10 Filgotinib – Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>				
Itraconazol ^a	P-gp-Modulation	Deutliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von FIL	B	[54]
Rifampicin	P-gp-Induktor	Moderate Abschwächung der Wirkung von FIL	C	[54]
Atorvastatin	Hemmung OATP	Leichte Verstärkung der Wirkung von Atorvastatin	D	[55, 56]
Pravastatin	Hemmung OATP	Leichte Verstärkung von Wirkung und Toxizität von Pravastatin	D	[55, 56]
Rosuvastatin	Hemmung OATP und BCRP	Moderate Verstärkung von Wirkung und Toxizität von Rosuvastatin	D	[55, 56]
^a Im Analogschluss wahrscheinlich auch Ketoconazol (nicht untersucht)				

Filgotinib

Filgotinib (FIL) wird überwiegend im Darm zu dem aktiven Metaboliten GS-829845 umgewandelt, welcher ca. 10-mal weniger potent ist als die Ausgangssubstanz und den Großteil der im Plasma zirkulierenden Substanzen ausmacht. Circa 87% der verabreichten Dosis werden als natives FIL oder dessen Metaboliten ausgeschieden und nur ca. 15% über den Stuhl [52, 53]. Da FIL und GS-829845 Substrate des Wirkstofftransporters P-gp sind, kommt es bei Gabe von P-gp-Hemmern wie Itraconazol zu einer Erhöhung von FIL und seinem Metaboliten, während es bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin als P-gp-Induktor zu einer mäßigen Reduktion kommt [54]. Substrate von OATP wie Atorvastatin,

Pravastatin und Rosuvastatin können die Konzentrationen von FIL beeinflussen [55]. Der Effekt wurde in einer aktuellen Studie aber als nicht relevant bewertet ([56]; **Tab. 10**).

Upadacitinib

Upadacitinib (UPA) wird zu ca. 53% fäkal und zu ca. 43% im Urin ausgeschieden (hauptsächlich unverändert zu ca. 62% und metabolisiert zu ca. 34%). Das wichtigste CYP-Enzym, das am Metabolismus von UPA beteiligt ist, ist CYP3A4 [47, 57]. Dementsprechend können die CYP3A4-Inhibitoren Fluconazol oder Ketoconazol die Wirksamkeit von UPA verstärken, während Rifampicin sie abschwächt [57] (siehe **Tab. 11**).

Es wurde kein relevanter Effekt von TOF, BAR, FIL oder UPA auf die Pharmakokinetik von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel nachgewiesen. Die Substanzen beeinflussen die Wirkung dieser am häufigsten eingesetzten oralen Antikontrazeptiva also nicht [47, 59–61].

Dosierung im Alter, Leber- und Niereninsuffizienz (**Tab. 12 und 13**)

Laut Fachinformation sollte TOF ab 65 Jahren nur gegeben werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. BAR und FIL sollten ab einem Alter von 75 Jahren in der Dosis auf 2 mg/Tag bzw. 100 mg/Tag halbiert werden. Obgleich die hepatobiliäre Elimination von Tofacitinib und Upadacitinib

Empfehlungen und Stellungnahmen von Fachgesellschaften

Tab. 11 Upadacitinib – Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz</i>				
Ketoconazol	Starker CYP3A-Inhibitor	Deutliche Verstärkung von Wirkung und Toxizität von UPA	C	[58]
Rifampicin	CYP3A-Induktor	Deutliche Abschwächung der Wirkung von UPA	C	[58]
<i>Weitere Wechselwirkungen laut Fachinformation</i>				
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Clarithromycin	Starke CYP3A-Inhibitor	Verstärkung von Wirkung und Toxizität von UPA	C	–
Phenytoin	Starke CYP3A-Induktion	Abschwächung der Wirkung von UPA	C	–
Folgende weitere Substanzen mit potenziellen pharmakologischen Wechselwirkungen werden in Fachinformation und Publikationen aufgeführt mit geringen Auswirkungen auf Pharmakokinetik, jedoch ohne klinisch relevante Effekte: orale Antikonzeptiva Levonorgestrel und Ethinylestradiol, Rosuvastatin und Atorvastatin, Midazolam, Methotrexat				

Tab. 12 Dosierungsempfehlung JAK-Inhibitoren nach Alter				
	< 65 Jahre	65 bis 75 Jahre	> 75 Jahre	> 80 Jahre
Tofacitinib	2-mal 5 mg (oder 11 mg retardiert)	^a	^a	^a
Baricitinib	4 mg		2 mg	
Upadacitinib	15 mg			
Filgotinib	200 mg		100 mg	
Dosisangaben pro Tag; Indikationen: Tofacitinib und Upadacitinib: RA, PsA, AS; Baricitinib und Filgotinib: RA ^a Anwendung laut Fachinfo nur, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (Stand Nov. 2022)				

Tab. 13 Dosierungsempfehlungen nach Nierenfunktion gemäß Fachinformation (Tagesdosis)					
GFR (ml/min)	< 30 ml		30–45	45–60	> 60
	< 15	15–29			
Tofacitinib	5 mg		10 mg		
Baricitinib	(–)	(–)	2 mg		4 mg
Upadacitinib	15 mg				
Filgotinib	(–)	100 mg			200 mg
(–) nicht empfohlen					

vergleichsweise höher als bei Baricitinib und Filgotinib ist, sind die Empfehlungen bezüglich Dosierung bei Leberfunktionsstörungen für sämtliche JAK-Inhibitoren gemäß Fachinformation identisch: Die Applikation ist bei leichten (Child Pugh A) und mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh B) in den für RA und PsA zugelassenen Standarddosierungen möglich, jedoch bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C) entweder nicht empfohlen oder kontraindiziert. Umgekehrt ist die renale Elimination bei Baricitinib und Filgotinib bedeutsamer, weswegen in der Fachinformation eine Dosisreduktion bei eingeschränkter

Nierenfunktion (eGFR von ≤ 60 ml/min) empfohlen wird.

Diskussion

Medikamentöse Wechselwirkungen von synthetischen DMARDs mit anderen Substanzen können sowohl zu unerwünschten Wirkungen durch eine Wirkverstärkung der DMARDs oder der Kombinationspartner wie auch zur jeweiligen Wirkabschwächung führen. Darüber hinaus ist die Beachtung der renalen Ausscheidungsfunktion bei vielen DMARDs bedeutend für die Sicherheit der Therapie. Dies ist für die Praxis der rheumatologischen Therapie sehr wichtig. Die pharmakolo-

gischen Daten sind jedoch komplex und potenzielle, pharmakologisch nachweisbare Wechselwirkungen in der klinischen Praxis u.U. sehr unterschiedlich relevant. In der hier vorgestellten Arbeit wurden daher eine evidenz- und konsensbasierte Expertenempfehlung auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche erstellt, welche dem klinisch tätigen Rheumatologen bei der Bewertung von potenziellen Wechselwirkungen und der Dosisfindung im Alter und bei Niereninsuffizienz helfen soll. Dies ist unserer Kenntnis nach die erste solche systematische Bewertung nach klinischen Kriterien in der internationalen Literatur.

Welche Relevanz und dadurch auch Konsequenzen pharmakologisch beschriebene Wechselwirkungen nach Bewertung der Literatur und Konsensfindung der Experten haben, wurde in einer 4-stufigen Graduierung von A bis D eingeordnet. Dabei haben wir neben der Stärke der pharmakologischen Interaktion auch berücksichtigt, ob die DMARD-Therapie, z.B. im Falle einer vorübergehenden Antibiotikatherapie, problemlos pausiert werden kann (Graduierung B). Im Gegensatz kann es trotz relevanter Wechselwirkungen u.U. klinisch wichtig sein, dauerhaft eine Kombinationstherapie durchzuführen, die aber dann besonders kontrolliert werden sollte (Graduierung C). Einige beschriebene Wechselwirkungen betreffen einerseits Substanzen, welche heutzutage nur sehr selten zur Anwendung kommen (und für die es gute Behandlungsalternativen gibt), wie z.B. Probenecid, andererseits

allerdings auch in Deutschland häufig verwendete Substanzen wie Metamizol, für welche das Wissen um Wechselwirkungen mit MTX bisher nicht allgemein bekannt war. Bei den Empfehlungen zur Dosierung bei Niereninsuffizienz muss betont werden, dass die Nierenfunktion sich u. U. kurzfristig ändern kann. Besonderer Aufmerksamkeit bedarf es daher u. a. bei der Gabe von potenziell nephrotoxischen Medikamenten, wie z. B. NSAR mit renal eliminierten cs- oder tsDMARDs.

Zu erwähnen ist, dass bei den zu meist seit vielen Jahrzehnten eingesetzten csDMARDs eine Vielzahl von Fallberichten und -sammlungen zu klinisch manifesten Wechselwirkungen veröffentlicht wurde, während bei den JAK-Inhibitoren bis jetzt vorwiegend nur Arbeiten mit pharmakologischen Analysen publiziert wurden. Dies wurde in den Empfehlungen berücksichtigt.

Wir haben die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche jeweils in den Tabellen mit Angaben, welche nur aus den Fachinformationen entnommen wurden, komplettiert. Dieser Teil erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da insbesondere bei den csDMARD noch eine Vielzahl von teilweise schwachen und teilweise klinisch selten relevanten Wechselwirkungen pharmakologisch nachgewiesen wurden.

Ziel der Empfehlungen war, möglichst viele Aspekte zu berücksichtigen und gleichzeitig das komplexe Feld der Wechselwirkungen auf eine überschaubare Anzahl von klinisch relevanten Empfehlungen zusammenzufassen. Die Entscheidung über den klinischen Einsatz und die Dosierung eines synthetischen DMARDs, z. B. auch mit Komedikation von Substanzen mit potenziellen Wechselwirkungen, obliegt aber dennoch dem behandelnden Arzt und kann durchaus von den hier vorgestellten Empfehlungen abweichen. Die Fachinformation bleibt das rechtlich bindende Dokument.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. C. Fiehn

Tätigkeitsschwerpunkt klinische Immunologie, Rheumatologie Baden-Baden
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden,
Deutschland
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die Autor/-innen weisen auf folgende Beziehungen hin: C. Fiehn, J. Leipe und K. Krüger Vortrags- und/oder Beraterhonorare von Abbvie, Galapagos, Lilly, Medac und Pfizer; R. Bergner Vortrags- und/oder Beraterhonorare von Abbvie und Galapagos. C. Weseloh gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Filkova M, Carvalho J, Norton S et al (2017) Polypharmacy and unplanned hospitalizations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 44:1786–1779
- Fiehn C (2016) Pharmakologie von Methotrexat. In: Müller-Ladner U, Rau R (Hrsg) Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen – moderne Therapiekonzepte in der Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie, 1. Aufl. UNI-MED, Bremen, S23–29
- Lim AY, Gaffney K, Scott DG (2005) Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 44(8):1051–1055
- Bourré-Tessier J, Haroui B (2010) Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 37(7):1416–1421
- Kwon OC, Lee JS, Kim YG et al (2018) Safety of the concomitant use of methotrexate and a prophylactic dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Rheumatol* 37(12):3215–3220
- Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B (2018) Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 27(8):885–893
- Ahern M, Booth J, Loxton A et al (1988) Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal antiinflammatory drugs? *J Rheumatol* 15(9):1356–1360
- Schwartz JI, Agrawal NG, Wong PH et al (2009) Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 49(10):1202–1209
- Karim A, Tolbert DS, Hunt TL et al (1999) Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 12:2539–2543
- Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E et al (2003) High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 62(12):1241–1242
- Bird P, Griffiths H, Tymms K et al (2013) The SMILE study—safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 40(3):228–235
- Chan J, Sanders DC, Du L et al (2004) Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Ann Pharmacother* 38(7–8):1206–1211
- Bredemeier M, Ranza R, Kakehasi AM et al (2021) Safety of the methotrexate-leflunomide combination in rheumatoid arthritis: results of a multicentric, registry-based, cohort study (biobadabrazil). *J Rheumatol* 48(10):1519–1527
- Quach LT, Chang BH, Brophy MT et al (2017) Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: difference in infectious and gastrointestinal adverse events. *Rheumatology* 56(3):378–383
- Basin KS, Escalante A, Beardmore TD (1991) Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid. *J Rheumatol* 18(4):609–610
- Sathi N, Ackah J, Dawson J (2006) Methotrexate induced neutropenia associated with coprescription of penicillins: serious and under-reported? *Rheumatology* 45(3):361–362
- Homann F, Bantel C, Jobski K (2019) Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 126:116–125
- Bologna C, Viu P, Jorgensen C et al (1996) Effect of age on the efficacy and tolerance of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35(5):453–457
- Patil P, Parker RA, Rawcliffe C et al (2014) Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients. *Clin Rheumatol* 33(3):403–407
- Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM (1989) Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 57:110–113
- Furst DE (1996) Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 5(1):S11–5
- Leden I (1982) Digoxin-hydroxychloroquine interaction. *Acta Med Scand* 211:411–412
- Ette EI, Brown-Awala EA, Essien EE (1987) Chloroquine elimination in humans: effect of low-dose cimetidine. *J Clin Pharmacol* 27:813–816
- Choi BJ, Koo Y, Kim TY et al (2021) Risk of QT prolongation through drug interactions between hydroxychloroquine and concomitant drugs prescribed in real world practice. *Nat Sci Rep* 11:6918
- Lane JCE, Weaver J, Kostka K et al (2020) Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol* 2:e698–711
- Melles RB, Marmor MF (2014) The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 132:1453–1460
- Fiehn C, Ness T, Weseloh C et al (2019) Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie. Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. *Z Rheumatol* 79(2):186–194
- Plosker GL, Croom KF (2005) Sulfasalazine. *Drugs* 65:1825–1849
- Juhl RP, Summers RW, Guillory JK et al (1976) Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 20:387–394
- Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans Retal (2004) Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier—implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2130–2139
- Das KM, Eastwood MA (1973) Effect of iron and calcium on salicylazosulphapyridine metabolism. *Scott Med J* 18:45–50

32. Du Cheyron D, Debruyne D, Lobbedez T et al (1999) Effect of sulfasalazine on cyclosporin blood concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 55:227–228
33. Prakash A, Jarvis B (1999) Leflunomid: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 58(6):1137–1164
34. Lim V, Pande I (2002) Leflunomide can potentiate the anticoagulant effect of warfarin. *BMJ* 325(7376):1333
35. Chonlahan J, Halloran MA, Hammonds A (2006) Leflunomide and warfarin interaction: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 26(6):868–871
36. Rutanen J, Kononoff A, Arstila L et al (2014) Five cases of interstitial lung disease after leflunomide was combined with methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol* 43(3):254–258
37. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C et al (2007) Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the research in active rheumatoid arthritis (react) trial. *Ann Rheum Dis* 66(6):732–739
38. Narváez J, Díaz-Torné C, Ruiz JM et al (2011) Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 41(3):401–405
39. Behrens F, Koehm M, Rossmann T et al (2021) Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatology* 60(11):5318–5328
40. Beaman JM, Hackett LP, Luxton G et al (2002) Effect of hemodialysis on leflunomide plasma concentrations. *Ann Pharmacother* 36(1):75–77
41. Iwamoto M, Homma S, Asano Y et al (2005) Administration of leflunomide to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Scand J Rheumatol* 34(5):410–411
42. Bergner R, Peters L, Schmitt V et al (2013) Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis—a pharmacokinetic study. *Clin Rheumatol* 32(2):267–270
43. Russo PA, Wiese MD, Smith MD et al (2013) Leflunomide for inflammatory arthritis in end-stage renal disease on peritoneal dialysis: a pharmacokinetic and pharmacogenetic study. *Ann Pharmacother* 47:e15
44. Scott LJ (2017) Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 77:1865–1879
45. Gupta P, Chow V, Wang R et al (2014) Evaluation of the effect of fluconazole and ketoconazole on the pharmacokinetics of tofacitinib in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 3:72–77
46. Guo X, Li W, Li Q et al (2019) Tofacitinib is a mechanism-based inactivator of cytochrome P450 3A4. *Chem Res Toxicol* 32:1791–1800
47. Veeravalli V, Dash RP, Thomas JA et al (2020) Critical assessment of pharmacokinetic drug-drug interaction potential of tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, the three approved Janus Kinase inhibitors for rheumatoid arthritis treatment. *Drug Saf* 43:711–725
48. Shi JG, Chen X, Lee F et al (2014) The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 54:1354–1361
49. Mogul A, Corsi K, McAuliffe L (2019) Baricitinib: the second FDA-approved JAK inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 53:947–953
50. Posada MM, Cannady EA, Payne CD et al (2017) Prediction of transporter-mediated drug-

Assessment of interactions and dosage recommendations of synthetic DMARDs—Evidence-based and consensus-based recommendations based on a systematic literature search

Conventional synthetic (cs) and targeted synthetic (ts) disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) have potential interactions with a multitude of drugs. Furthermore, they sometimes have a lower therapeutic index, particularly in cases of limited organ functions. The aim of this work was to establish evidence-based recommendations on the therapeutic use of DMARDs in the context of drug interactions and dosage recommendations. A systematic literature search was carried out on the issue of drug interactions and dosages in cases of patients with limited kidney function and higher age and suffering from rheumatoid arthritis. A total of 2756 scientific publications were screened and 154 selected of which 68 were scrutinized in detail. Furthermore, the respective specialist subject information was also analyzed. A multitude of possible interactions of synthetic DMARDs with different drugs were detected, which were then assessed with respect to the clinical significance and consequences. A consensus process led to making recommendations with which the interactions were classified: A: dangerous combination, B: avoid combination (if possible, pausing DMARD treatment), C: possible combination requiring increased monitoring and potential adjustments in dosage and D: pharmacological interaction without relevance in DMARD standard doses. Apart from that dosage recommendations were established for each csDMARD and tsDMARD depending on kidney function and age. There are 3 primary recommendations and 11 core recommendations on interactions and dosages of csDMARDs and tsDMARDs meant as a practical help for therapeutic decision making and to improve safety in the treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords

Rheumatoid arthritis · Disease-modifying antirheumatic drugs · Janus kinase inhibitors · Pharmacology · Drug interactions

- drug interactions for baricitinib. *Clin Transl Sci* 10(6):509–519
51. Al-Salama ZT, Scott LJ (2018) Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 78:761–772
52. Meng A, Anderson K, Nelson C et al (2022) Exposure-response relationships for the efficacy and safety of filgotinib and its metabolite GS-829845 in subjects with rheumatoid arthritis based on phase 2 and phase 3 studies. *Br J Clin Pharmacol* 88:3211–3221
53. Dhillon S, Keam SJ (2020) Filgotinib: first approval. *Drugs* 80:1987–1997
54. Hsueh CH, Anderson K, Shen G et al (2022) Evaluation of the potential drug interactions mediated through P-gp, OCT2, and MATE1/2K with filgotinib in healthy subjects. *Clin Transl Sci* 15:361–370
55. Anderson K, Nelson CH, Gong Q et al (2022) Assessment of the effect of filgotinib on the pharmacokinetics of atorvastatin, pravastatin, and rosuvastatin in healthy adult participants. *Clin Pharmacol Drug Dev* 11:235–245
56. Namour F, Desrivot J, Van der Aa A et al (2016) Clinical confirmation that the selective JAK1 inhibitor filgotinib (GLPG0634) has a low liability for drug-drug interactions. *Drug Metab Lett* 10:38–48
57. Mohamed MF, Jungerwirth S, Asatryan A et al (2017) Assessment of effect of CYP3A inhibition, CYP induction, OATP1B inhibition, and high-fat meal on pharmacokinetics of the JAK1 inhibitor upadacitinib. *Br J Clin Pharmacol* 83:2242–2248
58. Mohamed MF, Camp HS, Jiang P et al (2016) Pharmacokinetics, safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK 1 inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 55(12):1547–1558
59. Menon S, Riese R, Wang Ret al (2016) Evaluation of the effect of tofacitinib on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids in healthy female volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 5:336–342
60. Begley R, Anderson K, Watkins TR et al (2021) Lack of drug-drug interaction between filgotinib, a selective JAK1 inhibitor, and oral hormonal contraceptives levonorgestrel/ethinyl estradiol in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 10:376–383
61. Mohamed MF, Trueman S, Feng T et al (2019) The JAK1 inhibitor upadacitinib has no effect on the pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol: a study in healthy female subjects. *J Clin Pharmacol* 59:510–516
62. Payne C, Zhang X, Shahri N et al (2015) AB0492 evaluation of potential drug-drug interactions with baricitinib. *Ann Rheum Dis* 74:1063–1063