

# Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

## Antikörpertherapie und besondere Patientengruppen

Olga Efimov, 13.01.25



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Potenzielle Interessenkonflikte

*Olga Efimov*

## **Abhängige oder ehrenamtliche Beschäftigungen**

Seminare im Rahmen der Bereichsweiterbildung Medikationsmanagement im Krankenhaus, Apothekerkammer Niedersachsen und Sachse

## **Honorare**

für die Seminare im Rahmen der Bereichsweiterbildung Medikationsmanagement im Krankenhaus, Apothekerkammer Niedersachsen und Sachse

## **Finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Tätigkeiten und Patentanträge**

keine

## **Sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen**

keine

## **Beratungstätigkeit**

keine

## **Gutachtertätigkeit**

keine

## **Unternehmensbeteiligungen**

keine

## **Sonstige Interessenskonflikte**

keine

**Ich versichere, mit dieser Fortbildungsmaßnahme keine werbenden, kommerziellen und/oder ideologischen Absichten zu verfolgen.**

# Agenda

## ➤ **Antikörpertherapie**

- Tumortherapie
- Autoimmunerkrankungen
- Immunsuppression nach Transplantation

## ➤ **Besondere Patientengruppen: Immunsupprimierte Patienten**

- Transplantationspatienten
- Rheumapatienten

# Antikörpertherapie

Olga Efimov



ADKA

DAV

Deutscher  
Apotheker Verlag

# Antikörpertherapie- woher kennen wir sie?

Impfungen

Krebstherapie

Autoimmunerkrankungen  
Erkrankungen

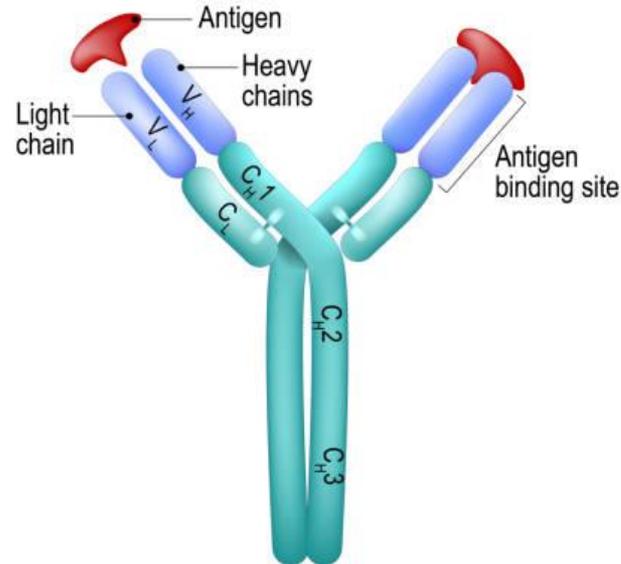
- Rheumatoide Arthritis
- Dermatologie (Psoriasis)
- Gastroenterologie (CED)

Antidots für Arzneimittel  
(Andexanet alpha)

Covid- 19 Therapie

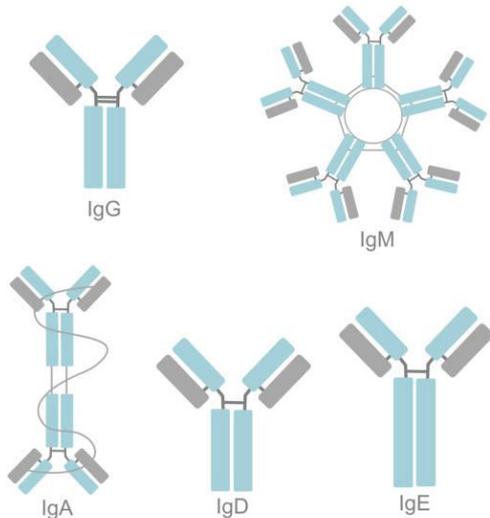
# Aufbau und physiologische Funktion

## IMMUNOGLOBULIN



# Aufbau und physiologische Funktion

## Aufbau



## Funktion

**IgG:** 80 % aller Antikörper, plazentagängig, lange HWZ (20-25 d), **bei Impfantwort oder durchgemachter Infektion**

**IgA:** 10- 15 %; erste Immunabwehr auf **Mund-/ GIT-Schleimhaut**, einziger AK in der **Muttermilch**

**IgM:** 5- 10 %, **erste AK nach Infektion**

**IgE:** < 0,1 %, Allergie und vermutlich Abwehr von Parasiten

**IgD:** < 0,2 %, Aktivierung von B- Lymphozyten

# Der Weg zum Arzneimittel

Diphtherie – Antitoxin

gentechnische (biotechnologische) Herstellung

- geklonte Antikörper (monoklonale AK)
- Hybridomzellen

**Problem:** Antikörper gegen Antikörper mit einem Maus- Anteil

**Lösung:** Humanisierung der AK

[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4_3)

# Der Weg zum Arzneimittel

Humanisierung der Antikörper

CHO- Zelle für die gentechnische Herstellung

- monoklonale Antikörper
- GMP – Bedingungen für die Herstellung
- Biologika vs. Biosimilars
- Freigabe jeder Charge durch das PEI

# Nomenklatur

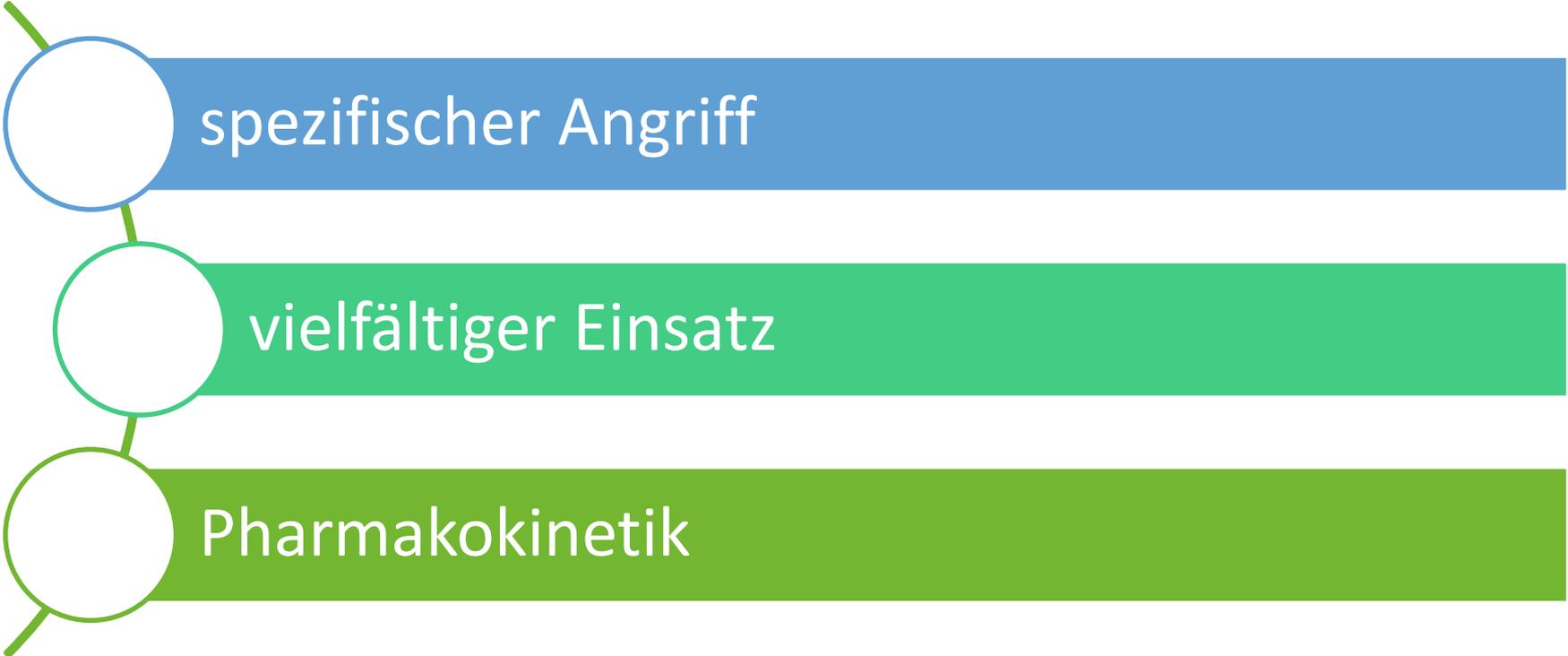
## Naming convention for therapeutic mAbs (WHO)

- Präfix– ohne Bedeutung
- Infix – Target: *n(e)*; *tox(a)*
- Infix- ursprünglicher Wirt: *o/ xi/ zu/ u*
- Suffix– Arzneimittelklasse: *mab*
- Modifikationen/ Verbindungen mit anderen Molekülen

seit 2021 4 neue Suffixe: *-tug*, *-bart*, *-mig*, *-ment*

<https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220715-mab-monoklonale-antikoerper-neue-freinamen.html>

# Vorteile der AK- Therapie



spezifischer Angriff

vielfältiger Einsatz

Pharmakokinetik

# Nachteile oder Probleme bei AK- Therapie

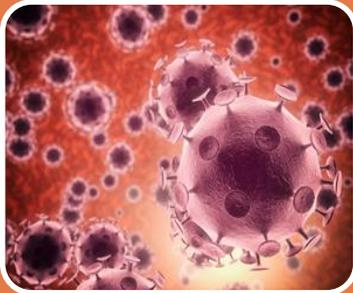
- spezifische Antigene notwendig
- Verteilung der (tumorspezifischen) Antigene
- Antikörper gegen die therapeutischen AK – schwere allergische Reaktionen
- Erreichbarkeit des (Tumor)Gewebes
- freie Tumorantigene
- parenterale Applikation

# Sicherheitsaspekte



## Nebenwirkungen

- Targeted-related Toxizität (z. B. TNF- alpha Blocker)
- Modality-related Toxizität (murine mAK)



## Zytokin- Sturm

- Immunreaktion → Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen → Aktivierung von zytotoxischen T- Lymphozyten
- Schock, Beeinträchtigung der Atmung und des Kreislaufs, bis hin zum Tod

# Antikörpertherapie

Beispiele aus der Praxis: Rituximab, Adalimumab und Basiliximab



# Einsatz in der Tumorthherapie



## verschiedene Mechanismen

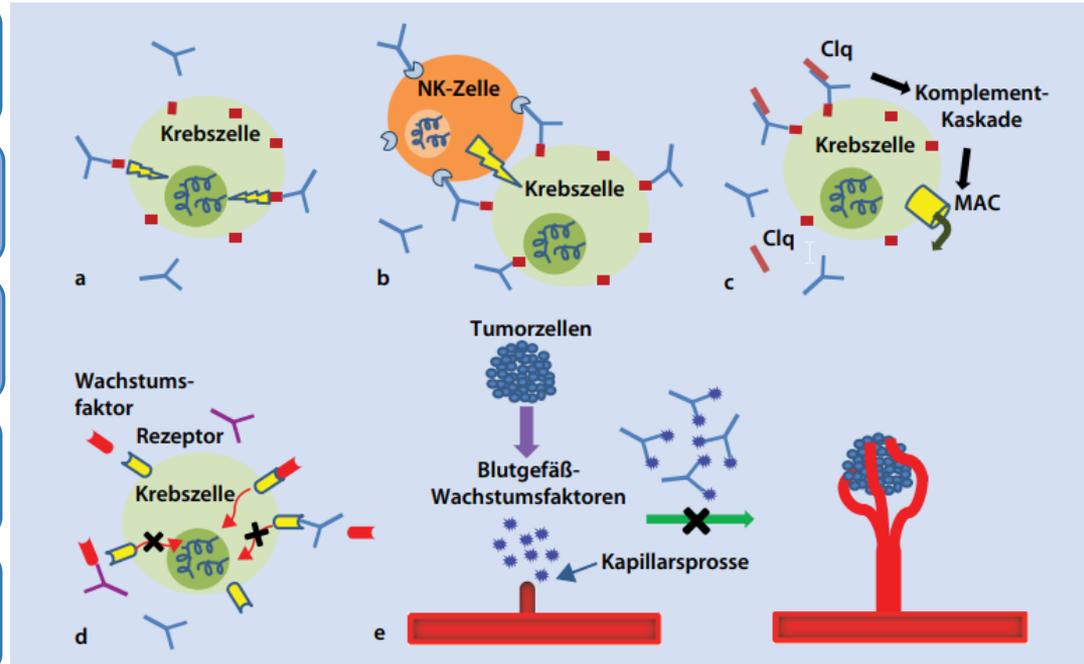
Auslösung der Apoptose durch  
Bindung der AK

antikörper-abhängige  
zellvermittelte Zytotoxizität

komplement-abhängige  
Zytotoxizität

Hemmung der  
Wachstumsfaktoren

Hemmung der Blutversorgung



# Einsatz in der Tumorthherapie

mehr als 1/3 der therapeutischen AK sind für die Krebstherapie zugelassen

- der erste wurde 1995 zugelassen
- 1998 folgte MabThera® – chimärer AK
- danach waren die AK, mit wenigen Ausnahmen, humanisiert oder human

## MabThera® (Rituximab)

- Einsatz: Non- Hodgkin- Lymphom (1. Zulassung)
- Erweiterung der Zulassung: chronisch lymphatische Leukämie, Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis, Pemphigus vulgaris

# Einsatz in der Tumotherapie: Rituximab

## Target

- CD20
- ein Oberflächenmolekül - nur auf **B- Lymphozyten** und entsprechend auf den **entarteten Zellen** bei Non-Hodgkin- Lymphom
- **nicht** auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen B-Vorläuferzellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalen Gewebe

## Fc- Fragment

- vermittelt immunologische Reaktionen
- Zerstörung der CD20-positiven Zellen

## Mechanismen

- komplementabhängige Zytotoxizität
- antikörperabhängige Zytotoxizität
- Apoptose

# Einsatz in der Tumorthherapie: Rituximab

- Prämedikation: Paracetamol, Antihistaminikum + Glucocorticoid
- Infusionsgeschwindigkeit: 1. Infusion 50 mg/h
- Protokolle zu Therapie und Monitoring



Infusionsbedingte  
Reaktionen



- Depletion der B- Lymphozyten
- Infektionsrisiko



Risiko schwerer  
humoralen  
Immundefekte



# Einsatz in der Tumorthherapie: Rituximab

## ➤ Blau- Hand- Brief



### Wichtige Informationen über MabThera® (Rituximab)

#### Informationen zur Unterstützung von medizinischem Fachpersonal:

- Aufklärung der Patienten (oder der Eltern/gesetzlichen Vertreter von pädiatrischen Patienten), die mit MabThera behandelt werden, über das Risiko einer PML und von Infektionen\*
- Betreuung von Patienten, die eine Behandlung mit MabThera erhalten\*

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von MabThera wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis zusätzlich zu unterstützen.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die MabThera verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

\* bei nicht-onkologischen Indikationen

### Informationen zu dieser Broschüre

Diese Broschüre enthält eine Zusammenfassung von wichtigen Sicherheitsinformationen zu MabThera, für den Einsatz bei nicht-onkologischen Erkrankungen.

Diese Informationen sollen medizinisches Fachpersonal dabei unterstützen, Patienten (oder Eltern/gesetzliche Vertreter von pädiatrischen Patienten), die eine Behandlung mit MabThera erhalten, über die wichtigsten sicherheitsrelevanten Aspekte von MabThera aufzuklären und diese zu betreuen.

Die Broschüre enthält nicht alle Informationen zu diesem Produkt. Sie sollten immer die Fachinformation beachten, bevor Sie MabThera verschreiben, zubereiten oder verabreichen.

### MabThera ist indiziert bei:

Für Details zu den Indikationen und zur Anwendung von MabThera beachten Sie bitte die Fachinformation.

### Während oder nach der Behandlung mit MabThera

Die Patienten müssen über den möglichen Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit MabThera aufgeklärt werden.

Die Patienten müssen während der Anwendung von MabThera in einer Umgebung, in der sofort eine vollständig ausgestattete Reanimationseinrichtung verfügbar ist, engmaschig überwacht werden.

Die Anwendung von MabThera kann mit einem erhöhten Risiko für Infektionen oder eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) einhergehen.

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie die korrekte Darreichungsform und Stärke von MabThera® auswählen



### SUBKUTANE INJEKTION

MabThera 1.400 mg  
NUR ZUR ANWENDUNG BEI NHL\*



Rosa Flip-off-Deckel

Direkt aus der Durchstechflasche entnehmen und als subkutane Injektion verabreichen



Überprüfen Sie vor der Anwendung die für MabThera SC spezifischen Verpackungscharakteristika:  
Rot gedruckt: „Nur zur subkutanen Anwendung“, „Lösung zur subkutanen Injektion“ und „subkutan“

### INTRAVENÖSE INFUSION

MabThera 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
MabThera 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Zur Anwendung bei allen zugelassenen Indikationen von MabThera\*



Mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnen und als intravenöse Infusion verabreichen



\* NHL = Non-Hodgkin-Lymphom.

Für weitere Informationen beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

# Beachten Sie bitte für weitere Informationen die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

# Einsatz bei Autoimmunerkrankungen



## Adalimumab (Humira®)

- humaner mAK = TNF- $\alpha$ -Blocker

## 2003 zugelassen

- für Therapie der Rheumatoiden Arthritis (RA)
- Zulassungserweiterung für neun weitere Erkrankungen u. a. in der Gastroenterologie (CED), Dermatologie

## Biosimilars

- verfügbar: Hulio, Amgevita

# Einsatz bei Autoimmunerkrankungen: Adalimumab

## Target: TNF-alpha

- proinflammatorisches Zytokin
- bindet sowohl das freie als gebundene TNF- $\alpha$

## Anwendung

- s. c. Applikation alle 7-14 d je nach Indikation
- häufig höhere Induktionsdosis
- BV von 64%, HWZ von 14 Tagen

# Einsatz bei Autoimmunerkrankungen: Adalimumab

- am häufigsten Infektionen (oberer Respirationstrakt)
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen/  
muskuloskelettale Schmerzen



mögliche  
Nebenwirkungen



- schwere Infektionen (Hep. B- Reaktivierung, Tuberkulose)
- maligne Erkrankungen (Nicht-Melanom-Malignom)
- andere Autoimmunerkrankungen (hämatologische, neurolog.)



schwerwiegende  
Nebenwirkungen



- Kombinationstherapie mit Methotrexat bei der RA



Antikörper  
gegen  
Adalimumab

Y

# Einsatz bei Autoimmunerkrankungen: Adalimumab

**Patientenpass  
für Erwachsene**



**HUMIRA®  
Adalimumab  
(TNF-Hemmer)**

**Informationen für Sie und Ärzte, die an Ihrer medizinischen Versorgung oder Behandlung beteiligt sind.**

In diesem Patientenpass sind nicht alle möglichen Nebenwirkungen aufgeführt. Bitte lesen Sie die Packungsbeilage zu HUMIRA oder sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um weitere Informationen zu den Nebenwirkungen zu erhalten.

Edumat-pat-Patientenpass für Erwachsene V1.0 Feb. 2019 (RMP V14.2 31-Oct-2018)

abbvie

## Informationen für Sie und Ärzte, die an Ihrer medizinischen Versorgung oder Behandlung beteiligt sind

### Tests auf Tuberkulose (TB) und TB Behandlung

Kreuzen Sie dieses Kästchen an, wenn Sie jemals auf TB getestet wurden:

JA (Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie es nicht wissen.)

Kreuzen Sie dieses Kästchen an, wenn Sie jemals positiv auf TB getestet wurden:

JA (Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie es nicht wissen.)

Kreuzen Sie dieses Kästchen an, wenn Sie jemals Tabletten zur TB Prophylaxe oder Behandlung angewendet haben:

JA (Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie es nicht wissen.)

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage zu HUMIRA. Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder anderes medizinisches Personal.

Ihr Name

Name Ihres Arztes  
(d. h. des Arztes, der Ihnen HUMIRA verschrieben hat)

Telefonnummer des Arztes

Datum Ihrer ersten HUMIRA-Injektion

Dosis Ihrer HUMIRA-Injektion

Datum Ihrer letzten HUMIRA-Injektion  
(wenn Sie HUMIRA nicht mehr anwenden)

Bitte ergänzen Sie die Angaben zu Ihrer Person und den Ärzten, die an Ihrer medizinischen Versorgung oder Behandlung beteiligt sind.

# Einsatz bei Transplantationen



## Basiliximab (Simulect®)

- chimärer mAK = Interleukin-Rezeptor-Inhibitor

## 1998 Zugelassen

- für die Prophylaxe der **akuten Transplantatabstoßung** nach allogener De- novo- **Nierentransplantation** (NTx) oder
- zur immunsuppressiven **Dauerbehandlung**
- **in Kombination** mit weiteren Immunsuppressiva

# Einsatz bei Transplantationen: Basiliximab

## Target: Interleukin-2-Rezeptor

- exprimiert auf der Oberfläche von T-Lymphozyten nach Antigenstimulation
- Bindung von IL-2 = Proliferation der T-Lymphozyten
- Bindung des mAK Basiliximab = Proliferation verhindert

## Wirkdauer 4- 6 Wochen

- zweifache Gabe v. 20 mg: 2 h vor der Transplantation + 4 d nach der NTx
- i.v. Bolusinjektion oder Infusion über 20- 30 min
- Dauertherapie: 40 mg/ Woche
- **Dosisreduktion der weiteren Immunsuppressiva**

## keine Myelosuppression

# Einsatz bei Transplantationen: Basiliximab

- Obstipation, Schmerzen, Ödeme und Hypertonie
- Infektionsrisiko
- Neoplasien

Nebenwirkungen



- akut innerhalb von 24 h nach der 1. Infusion
- bei erneuter Gabe im weiteren Behandlungszyklus

Überempfindlichkeitsreaktionen



# Antikörpertherapie: Fazit

Proteinstuktur -  
Biologika

im Vergleich zu  
chemischen Wirkstoffen  
andere **Pharmakokinetik**  
**und – dynamik –** nur  
parenterale Applikation

sehr breiter Einsatz,  
beeinflussen das  
Immunsystem

Infektionsrisiko

mögliche  
Infusionsreaktionen  
beachten

# Besondere Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten: Transplantationspatienten



# Transplantationen



## solide Organtransplantationen

- verschiedene Grunderkrankungen
- postmortale Spende
- Lebendspende

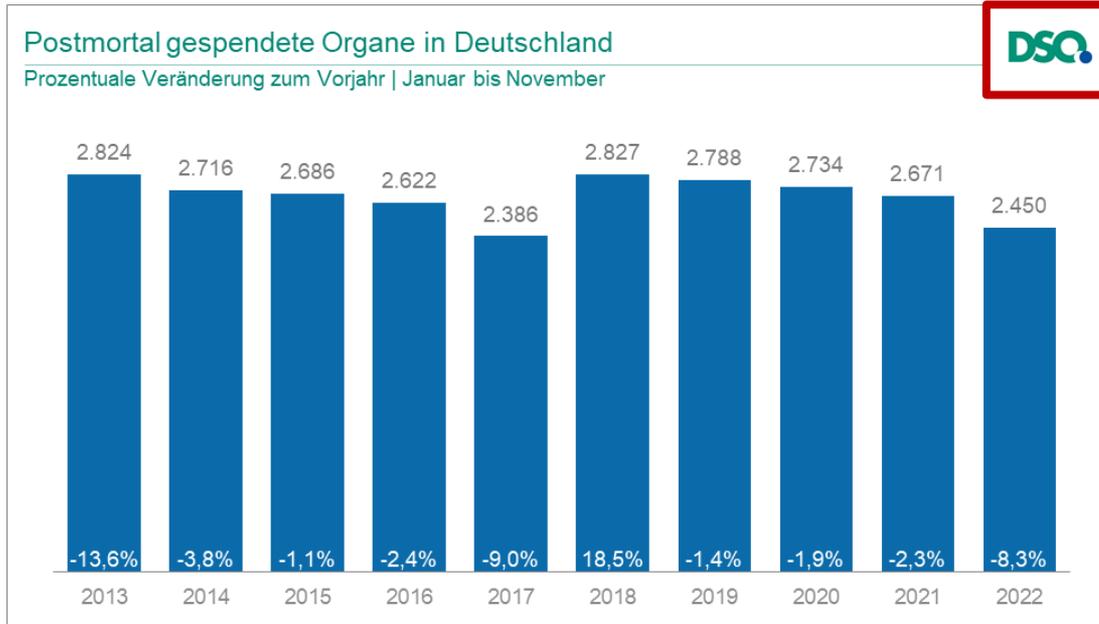
## hämatopoetische Stammzell- und Knochenmarktransplantationen

- bei hämatolog. Krebserkrankungen
- bei nichtmalignen Erkrankungen
- autolog vs. allogene

**Gemeinsamkeit: Notwendigkeit einer Immunsuppression**

# Transplantationen

## ➤ Transplantationen der letzten 10 Jahre



- 2021 wurden insgesamt 2979 Organe transplantiert

<https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202021.pdf>

# Organtransplantation: Immunsuppression

## Induktion

- Beginn kurz vor der Transplantation (Tx)
- Basiliximab oder anti-human-Thymozyten-Globulin (ATG)
- hochdosierte Immunsuppression (Glukokortikoide)

## Basis- therapie

- startet am Tag der Tx
- Kombination mehrerer Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Wirkprinzipien
- Tripeltherapie

## Erhaltungs- therapie

- im Verlauf Reduktion der Tripeltherapie auf Zweierkombination
- niedrigere Zielspiegel für die Immunsuppressiva
- lebenslang (solange Tx)

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Calcineurin-inhibitoren: Ciclosporin, Tacrolimus

- hemmen Calcineurin, welches die Synthese von **IL-2** aktiviert
- Hemmung der Proliferation von T- Lymphozyten

## Dosierung nach Serumspiegel

- **Tacrolimus:** Einnahme 0,5 -1 h **vor** oder 2 h **nach** den Mahlzeiten
- Zeitabstände v. 12 - 24 h
- unterschiedliche Formulierungen retardierte vs. unretardierte
- Ciclosporin: unabhängig von den Mahlzeiten
- **CAVE:** enge therapeutische Breite + **CYP3A4-** und **PGP-** Substrate

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Hinweise zur Anwendung

- Substitutionsausschlussliste
- Tacrolimus hygroskopisch
- bei Ciclosporin – mind. 4 h Abstand zu Sirolimus
- Sonnenschutz (erhöhte Inzidenz von Melanomen)

## Nebenwirkungen

- nephrotoxisch
- **Stoffwechsel:** Hyperglykämien (Diabetes), Dyslipidämie, Hyperurikämie
- arterielle Hypertonie, Elektrolytstörungen: Hyperkaliämie
- **Ciclosporin:** Hirsutismus, Gingivahyperplasie

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Antiproliferativa:

- mTOR- Inhibitoren (mTORI), **Mycophenolat-Mofetil (MMF)**, **Azathioprin**
- verschiedene Wirkmechanismen → Hemmen die Proliferation von Immunzellen auf verschiedene Weisen
- Kombinationspartner
- **MMF Mittel der ersten Wahl**

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## mTOR- Inhibitoren: Sirolimus, Everolimus

- mTOR = Proteine, die das Signal innerhalb der T-Zelle nach Bindung von IL-2 weiterleiten
- Sirolimus 1x tgl.; Everolimus 2x tgl., nach Serumspiegel
- **CAVE: CYP3A4- und PGP- Substrate**

## Einnahme und Anwendung

- unabhängig von den Mahlzeiten, aber einheitlich
- **teratogen** - während d. Behandlung + für 12 Wochen nach d. Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Nebenwirkungen:

- Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie und Leukopenie
- Hyperglykämie (Diabetes), Hyperlipidämie, Hypertonie, Elektrolytstörungen
- Wundheilungsstörungen, insbesondere bei adipösen Pat.

## positive Aspekte

- geringere Nierenbelastung
- niedrigere Inzidenzen von Viruserkrankungen

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Mycophenolat-Mofetil (MMF)

- unabhängig von den Mahlzeiten 2x tgl. 500 – 1500 mg
- Zeitabstand v. 12 h
- Therapeutisches-Drug-Monitoring (TDM) nicht routinemäßig

## stark teratogen

- nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit
- paternale Anw. möglich
- **Patienteninformation!!!**

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Nebenwirkungen

- gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, **Blutungen**)
- **Blutbildveränderungen: Leukopenie → BB- Kontrollen**

## Interaktionen

- Antacida (schlechtere Auflösung und Resorption der MMF bei erhöhtem pH- Wert) → magensaftresistente Formulierungen
- Einfluss auf den enterohepatischen Kreislauf
- Einfluss auf die renale Sekretion

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Azathioprin

- unselektiver Metabolit
- nicht mehr First- Line – Therapie bei Tx → **Kombinationspartner**, bei anderen Erkrankungen
- vor Therapie Aktivität der **Thiopurin-S-Methyltransferase** prüfen
- **während der Schwangerschaft möglich**

## Einnahme + Anwendungshinweise

- $\frac{1}{2}$  - 1 h vor der Mahlzeit, zur besseren Verträglichkeit nach d. Mahlzeit
- nicht mit Milchprodukten, mind. 2 h Abstand

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Nebenwirkungen

- gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen)
- Blutbildveränderungen durch Knochenmarksuppression (dosisabhängig)

## Interaktionen

- Allopurinol, Febuxostat – hemmen den Abbau von Azathioprin

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Glukokortikoide: Prednisolon, Methylprednisolon

- Angriffspunkt im Zellkern → Transkription von Zytokinen beeinflusst
- initial i.v. in hohen Dosen, im Verlauf ausschleichen
- bei Transplantatabstoßung Stoßtherapie über mehrere Tage

## Nebenwirkungen

- Hyperglykämien, Hypertonie, Hyperlipidämie, Osteoporose
- gastrointestinale Blutungen
- gesteigerter Augeninnendruck

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Biologikum: Belatacept

- Kostimulationsinhibitor, blockiert die stimulierende Domäne auf den antigenpräsentierenden Zellen
- **Einleitungsphase** 10 mg/ kg KG Tag 0 vor der Tx, Tag 5, 14,28, Ende der 8. Woche
- **Erhaltungsphase** 5 mg/kg KG nach Woche 16 – alle 4 Wochen
- nur bei Nierentransplantationen
- in Kombination mit **Basiliximab** + MMF + GC

# Organtransplantation: Immunsuppressiva

## Nebenwirkungen:

- **Infektionen der Atem- und Harnwege**
- Blutbildveränderungen: Anämie, Leukopenie
- Schlaflosigkeit, Kopf-, Glieder- und Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe

## Seronegative Epstein- Barr- Virus Patienten

- Einsatz von Betalacept kontraindiziert
- höheres Risiko für Post- Transplantations- Lymphoproliferationsstörung

# Organtransplantation: Prophylaxen

erhöhtes Infektionsrisiko

Reaktivierung latenter Infektionen (auch des Spenderorgans und Empfänger)

Impfungen

- **KEINE** Lebendimpfstoffe
- die ersten 6 Monate nach der Tx gar keine Impfungen, außer Influenza
- Totimpfstoffe möglich, Impfantwort ggf. abgeschwächt

erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen

- Vorsorgeuntersuchungen
- Sonnenschutz bei erhöhtem Risiko für Hautkrebs

# Organtransplantation: Prophylaxen

## eine antivirale Prophylaxe gegen Cytomegali- Virus (CMV)

- orales Valganciclovir oder Ganciclovir,
- Valganciclovir Dosis an Nierenfkt. anzupassen, sollte zum Essen eingenommen werden
- mindestens für drei Monate nach Transplantation notwendig

## Hepatitis –B-Reaktivierung

- bei entsprechender Vorgeschichte Prophylaxe mit Entecavir
- für 6- 12 Monate

# Organtransplantation: Prophylaxen

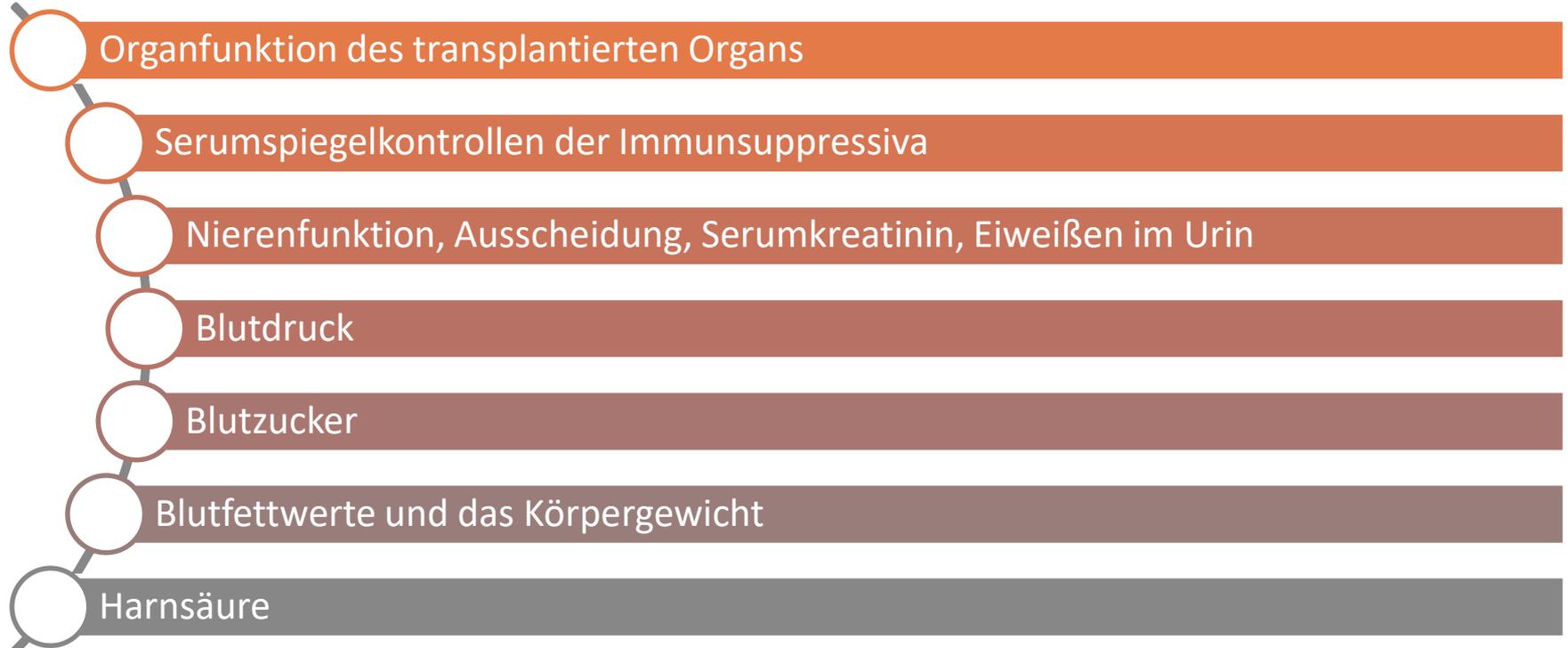
## Prophylaxe der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP)

- Cotrimoxazol, 480 mg tgl. oder 960 mg 3x/ Woche
- für drei bis sechs Monate nach der Transplantation

## orale und oesophagiale Candida-Infektionen

- Prophylaxe mit lokalem Amphotericin B
- in den ersten ein bis drei Monaten nach der Tx

# Organtransplantation: Kontrollen



# Besondere Patientengruppen

## Immunsupprimierte Patienten: Rheumapatienten



# Rheumatoide Arthritis (RA)- Definition



- **Autoimmunerkrankung** des Bindegewebes
- **chronischen Synovialitis** - unbehandelt **destruierende Gelenkveränderungen** → **Funktionsverlust**
  - Symmetrischer Gelenkbefall, v. a. der Finger-, Zehengrund- und -mittelgelenke
  - Ca. 1 % der Bevölkerung, Häufigkeitsgipfel für Neuerkrankungen zw. 4. und 6. Lebensjahrzehnt, Frauen erkranken 3x häufiger<sup>1</sup>
- **extraartikuläre Manifestationen:** an Gefäßen, Augen und inneren Organen (Herz)
- **Sekundärkomplikationen:** Amyloidose und Osteoporose
- **Lebenserwartung ist um ca. 7 Jahre reduziert**

# Rheumatoide Arthritis- Symptome

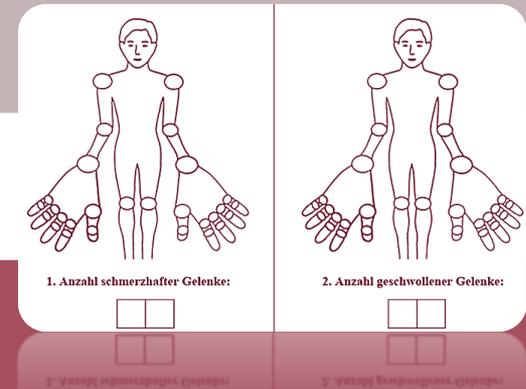
**Symptome:** schmerzende, geschwollene Gelenke, mit morgendlicher Steifigkeit der Gelenke + ggf. grippe-ähnliche Allgemeinsymptome

**extraartikulär** – Rheumaknoten in ca. 20 % der Fälle – subkutan, besonders an Streckseite der Gelenke (Ellenbogen), beweglich

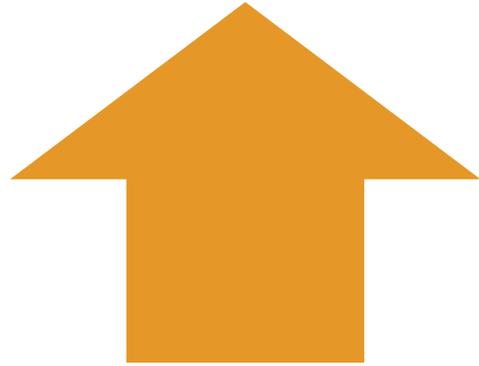
**Scores** zur Einschätzung der Krankheitsaktivität

- Kontrolle des Therapieansprechens/ Remission
- CDAI/ SDAI (clinical/ simplified Disease Activity Index“)
- DAS 28 (Disease Activity Score an 28 Gelenken,

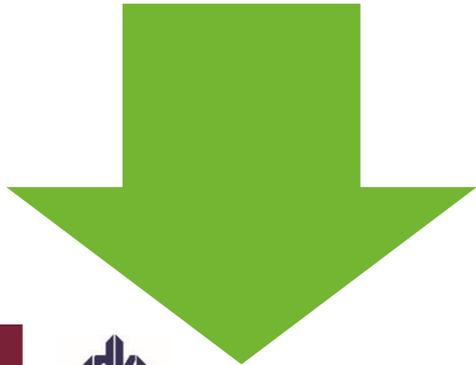
**DAS28  $\leq$  2,6 = Remission)**



# RA- Therapie – Klassen und Substanzen



physikalische Maßnahmen  
können die medikamentöse  
Therapie nicht ersetzen!



## **DMARD- Disease Modifying AntiRheumatic Drugs**

- **csDMARDs** –conventional synthetic
- **bDMARDs** – biological
- **tsDMARDs** –targeted synthetic

# RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

## Methotrexat (MTX)

- Folsäure-Antagonist
- immunmodulierender Mechanismus nicht geklärt
- Wirkungseintritt n. ca. 6 Wo

10-25 mg/ Woche p.o./ s.c. + Folsäure 5 mg/ Woche 24 h nach MTX

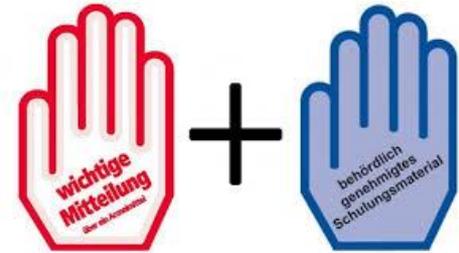
Pause bei akuten schweren Infektionen und prä-operativ (20 mg/Wo)

Keine Lebendimpfstoffe während der Therapie

# RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

## Nebenwirkungen

- Schleimhautulzera, Dermatitis
- Übelkeit, Erbrechen
- Leberschäden (Transaminasenanstieg)
- Haarausfall
- selten Agranulozytose, Pneumonitis



BfArM → Schulungsmaterial



# RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

<p>Diese Patientenkarte ist nur <b>für Patienten</b> bestimmt, die ein <b>methotrexathaltiges Arzneimittel</b> zur Behandlung von Indikationen <b>anwenden</b>, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordern, z.B. rheumatologische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn.</p> <p>Wenn Sie Methotrexat gegen eine der oben genannten Erkrankungen anwenden, dürfen Sie <b>Methotrexat nur einmal pro Woche</b> einnehmen.</p>	<h2>Patientenkarte</h2> <p>Methotrexathaltige Arzneimittel</p> <p><b>Erinnerung für Patienten</b></p> <hr/> <p>Name der Ärztin/des Arztes</p> <hr/> <p>Telefonnummer</p>  <p>Version 01, 11/19</p>
<p>Tragen Sie den Wochentag der Einnahme (vollständig ausgeschrieben) ein:</p> <hr/> <p>Nehmen Sie <b>nicht mehr als die verschriebene Dosis</b> ein.</p> <p>Eine <b>Überdosierung kann zu schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Nebenwirkungen</b> führen. Symptome einer Überdosis sind z.B. Halsschmerzen, Fieber, Geschwüre im Mund, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Blutungen und ungewöhnliches Schwächegefühl. <b>Wenn Sie vermuten, mehr als die verschriebene Dosis</b></p>	<p><b>eingegenommen zu haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.</b></p> <p>Zeigen Sie diese Karte stets allen medizinischen Fachkräften, die nicht mit Ihrer Methotrexat-Behandlung vertraut sind, um sie über die einmal wöchentliche Anwendung zu informieren (z.B. bei Einweisung in ein Krankenhaus oder Wechsel der Pflegekraft).</p> <p>Weitere Informationen finden Sie in der Gebrauchsinformation, die der Packung beiliegt.</p>

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/\\_functions/Schulungsmaterial\\_Formular.html?queryResultId=null&pageNo=0](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html?queryResultId=null&pageNo=0)

# RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

## Kontraindikationen

- Schwangerschaft/ Stillzeit
- eingeschränkte Nierenfkt. (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- hämatologische Erkrankungen/ Knochenmarkdepression
- aktive Lebererkrankungen
- Ulzera des Magen- Darm - Traktes

# RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

## Therapiekontrollen (DGRH- Therapieüberwachungsbögen)

- Blutbild (Diff.-BB)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin)
- Transaminasen
- Tbc bei klinischem Verdacht und mögl. Exposition

# RA- Therapie bDMARDs: IL-1R, IL-6R-, TNF $\alpha$ -Inhibitoren

Wirkstoff	WS-Gruppe	Dosis	Kommentar	Vor Therapiebeginn
Adalimumab* (Humira®)	TNF $\alpha$ -Inhibitor	40 mg s.c. alle 2 Wochen		Aktive oder latente Tbc ausschließen + Hep- B- Screening
Certolizumab (Cimzia®)	TNF $\alpha$ -Inhibitor	Aufsättigung, dann 200 mg alle 2 Wochen		Aktive oder latente Tbc ausschließen
Eterncept *(Enbrel®)	TNF $\alpha$ -Inhibitor	50 mg s.c. 1x/ Woche		Aktive oder latente Tbc ausschließen
Golimumab (Simponi®)	TNF $\alpha$ -Inhibitor	50 mg s.c. 1x/ Monat	Nur mit MTX	Aktive oder latente Tbc ausschließen + Hep- B- Screening
Infliximab* (Remicade®)	TNF $\alpha$ -Inhibitor	3 – 5 mg/ kg KG i.v. in Wo. 0, 2, 6 und dann alle 8 Wo.	Nur mit MTX	Aktive oder latente Tbc ausschließen + Hep- B- Screening

\* = Biosimilars verfügbar

# RA- Therapie bDMARDs: IL-1R, IL-6R-, TNF $\alpha$ -Inhibitoren

Wirkstoff	WS- Gruppe	Dosis	Kommentar	Vor Therapiebeginn
Anakinra (Kineret <sup>®</sup> )	IL-1R- Antagonist	100 mg/ d s.c.	Nur mit MTX	Nur Infektionszeichen und Labor
Sarilumab (Kevzara <sup>®</sup> )	IL-6R- Inhibitor	200 mg s.c. alle 2 Wochen		Aktive oder latente Tbc ausschließen
Tocilizumab (Ro-Actemra <sup>®</sup> )	IL-6R- Inhibitor	162 mg s.c. 1x/ Woche		Aktive oder latente Tbc ausschließen
<b>Rituximab*</b> (MabThera <sup>®</sup> )	Anti- CD20- Antikörper	1000 mg i.v. an Tag 0 und 14, dann alle 6 Mo. je 2 Gaben	Nur mit MTX	Hep- B- Screening (Hep- C ebenfalls)
Abatacept (Orenica <sup>®</sup> )	Costimulation- Inhibitor	125cmg s.c./ Wo. Oder 10 mg/kg als Infusion Wo. 0, 2, 4, dann 4 wöchentlich	Nur mit MTX	

# RA- Therapie bDMARDs: TNF $\alpha$ -Inhibitoren

## Monotherapie oder Kombination mit MTX

- synergistische Wirkung, weniger AK gegen TNF- $\alpha$ - Inhibitoren

## Nebenwirkungen

- erhöhtes **Infektionsrisiko**- für obere Atemwege
- auch schwere Infektionen wie Herpes Zoster
- **Tuberkulosereaktivierung**
- SLE- Autoantikörper und SLE- artige Symptome auslösen



# RA- Therapie bDMARDs: TNF $\alpha$ -Inhibitoren

## Malignitätsrisiko

- erhöhtes Risiko für kutanes Nicht- Melanom- Malignom
- Registerdaten und Langzeitstudien **zeigen sonst keine Hinweise auf erhöhtes Malignitätsrisiko**

## Kontraindikationen

- Schwangerschaft/ Stillzeit
- Multiple Sklerose (Verschlechterung mgl.)
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
- chron. Hepatitis- B
- **aktive Tumorerkrankungen**

# RA- Therapie bDMARDs: IL-6R-Inhibitoren

## Monotherapie

- **auch bei Pat., die mit TNF $\alpha$ - Inhibitoren ode anderen IL-6R- Inh. vorbehandelt wurden**

## Nebenwirkungen

- erhöhte Inzidenz f. schwere Infektionen (Atemwege)
- Leuko- und Neutropenien
- Blutdruckanstieg
- LDL- Cholesterin- Anstieg
- vorübergehender Anstieg der Leberwerte



## Malignitätsrisiko - kein Anstieg an Malignomen

# RA- Therapie bDMARDs: IL-6R Inhibitoren

## Kontraindikationen

- aktive Infektionen
- Divertikulitis und intestinale Ulcera in der Anamnese
- demyelinisierende Erkrankungen
- Schwangerschaft
- aktive Tumorerkrankung

unter der IL- 6R- Blockade wird die CRP- Produktion unterdrückt



- Pat. können trotz schwerer Infektion normale Werte aufweisen

# RA- Therapie- tsDMARDs: JAK- Inhibitoren

- bei Nicht- Ansprechen auf die anderen Wirkstoffe
- relativ neue Gruppe: Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib
- Vorteil: orale Einnahme
  
- erhöhtes Risiko **für kardiovaskuläre Ereignisse**, insbesondere bei bereits bestehenden Risikofaktoren
  
- bestimmte **Krebserkrankungen**: Lungenkrebs und Lymphome traten häufiger auf
  
- Nur bei jüngeren Pat. ohne Risikofaktoren mit den bDMARDs gleichwertig

# RA- Therapie: IL1, IL6, TNF $\alpha$ + JAK- Inhibitoren

- **Infektionsrisiko** – Schulung der Patienten auf Infektionszeichen zu achten
  - **Therapieinformationsbögen der DGRH auch für Patienten**
  - Patientenpässe
  - Reaktivierung einer latenten Tuberkulose unter TNF $\alpha$ -Inh.
    - Tbc vor Therapie ausschließen
  - **Herpes Zoster** Infektion
    - erhöhtes Risiko unter den JAK- Inhibitoren, insbesondere bei bestimmten Ethnien
    - ggf. Impfung erwägen
- **Kardiovaskuläres Risiko** unter den JAK- Inh.
- **Malignitätsrisiko** unter der JAK-Inh.

Was ist während der Behandlung mit Adalimumab noch zu beachten?  
Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte während der Therapie nicht erfolgen. Impfungen mit Totimpfstoffen (z.B. Influenza) sind unbedenklich und sinnvoll. Wenn Sie vor einem größeren operativen Eingriff stehen, muss individuell über eine Therapiepause entschieden werden.  
Da vereinzelt Fälle von Tuberkulose bei mit Adalimumab behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor dem Beginn der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer auch Kälber durchgemachten Tuberkulose untersuchen. Wenn dabei Hinweise auf eine nicht vollständig ausgeheilte Tuberkulose gefunden werden, sollte nach Maßgabe Ihres Arztes ca. 4 Wochen vor erster Gabe von Adalimumab eine medikamentöse Tuberkuloseprophylaxe erfolgen und über mindestens 9 Monate fortgeführt werden.  
**Lagerung und Aufbewahrung:**  
Adalimumab soll in der Falttschachtel im Kühlschrank bei +2 bis +8 °C gelagert werden, es darf nicht einfrieren. Adalimumab kann auch für einen ggg Zeitraum von bis zu 2 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Danach darf es aber nicht wieder gekühlt und muss im Fall der Nichtverwendung nach 2 Wochen verworfen werden.  
Auf Reisen können Sie Adalimumab in einer Kühltasche mit Kühlisensack transportieren, die Sie über Ihren Arzt oder Apotheker erhalten.

Wann sollte eine Impfung erwogen werden?  
Vor Beginn einer Behandlung mit TNF-Inhibitoren sollte eine Tuberkuloseuntersuchung durchgeführt werden.  
Die Tuberkuloseuntersuchung ist bei Patienten mit einer Tuberkuloseuntersuchung im Vorfeld der Therapie mit TNF-Inhibitoren notwendig. Die Tuberkuloseuntersuchung sollte durch einen Arzt durchgeführt werden, wenn die Tuberkuloseuntersuchung nicht mit der Therapie, sondern separat, so gering wie möglich sein sollte.  
Vor einer Therapie mit TNF-Inhibitoren sollte eine Tuberkuloseuntersuchung durchgeführt werden. Wenn dabei Hinweise auf eine nicht vollständig ausgeheilte Tuberkulose gefunden werden, sollte nach Maßgabe Ihres Arztes ca. 4 Wochen vor erster Gabe von Adalimumab eine medikamentöse Tuberkuloseprophylaxe erfolgen und über mindestens 9 Monate fortgeführt werden.

## **Was ist außerdem während der Behandlung mit Adalimumab noch zu beachten?**

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte während der Therapie nicht erfolgen. Impfungen mit Totimpfstoffen (z.B. Influenza) sind unbedenklich und sinnvoll. Wenn Sie vor einem größeren operativen Eingriff stehen, muss individuell über eine Therapiepause entschieden werden.

Da vereinzelt Fälle von Tuberkulose bei mit Adalimumab behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor dem Beginn der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer auch früher durchgemachten Tuberkulose untersuchen. Wenn dabei Hinweise auf eine nicht vollständig ausgeheilte Tuberkulose gefunden werden, sollte nach Maßgabe Ihres Arztes ca. 4 Wochen vor erster Gabe von Adalimumab eine medikamentöse Tuberkuloseprophylaxe erfolgen und über insgesamt 9 Monate fortgeführt werden.

### **Lagerung und Aufbewahrung:**

Adalimumab soll in der Faltschachtel im Kühlschrank bei +2 bis +8 °C gelagert werden; es darf nicht einfrieren. Adalimumab kann auch für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 2 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25 °C aufbewahrt werden. Danach darf es aber nicht wieder gekühlt und muss im Fall der Nichtverwendung nach 2 Wochen verworfen werden.

Auf Reisen können Sie Adalimumab in einer Kühltasche mit Kühlelement transportieren, die Sie über Ihren Arzt oder Apotheker erhalten.

## Herpes-zoster-Impfung

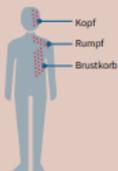
(mit dem Totimpfstoff)



### Wovor schützt die Impfung?

#### Herpes zoster und PHN

- Hautausschlag mit Bläschen
- brennende, meist halbseitige Schmerzen in den Hautarealen, die zu den betroffenen Nerven gehören
- nach Abheilen des Ausschlags kann als Komplikation eine PHN entstehen



#### Schutzwirkung der Impfung

■ gesunde Personen ■ erkrankte Personen

#### Ohne Impfung

erkranken 33 von 100 Erwachsenen im Laufe ihres Lebens an Herpes zoster.



#### Mit Impfung

erkranken 3 von 100 Erwachsenen im Laufe ihres Lebens an Herpes zoster.



## Herpes zoster/ Gürtelrose (HZ)

1 Virusreaktivierung nach meist lang zurückliegender Varizellen-Erkrankung (Windpocken)

1 Risiko steigt ab dem Alter von 50 Jahren

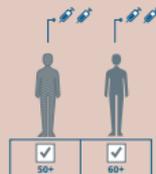
1 erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und schwere Krankheitsverläufe möglich

1 häufigste Komplikation: **postherpetische Neuralgie (PHN)** bei 12-20% der Erkrankten

1 Schutz vor PHN erfolgt durch Verhinderung des Herpes zoster



### Für wen ist die Impfung empfohlen?

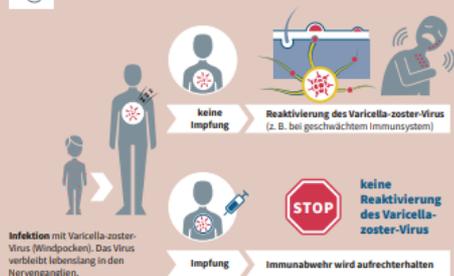


■ chronisch kranke Personen mit erhöhtem Herpes-zoster-Risiko  
■ gesunde Personen

■ Anzahl notwendiger Impfdosen (im Abstand von 2 bis 6 Monaten)



### Wie beeinflusst die Impfung den Krankheitsverlauf?



Infektion mit Varicella-zoster-Virus (Windpocken). Das Virus verbleibt lebenslang in den Nervenganglien.



### Wie wird der Impfschutz sichergestellt?

■ kein Schutz gewährleistet ■ Schutz gewährleistet



lokale und systemische Impfnationen meist innerhalb der ersten 2-2 Tage

ROBERT KOCH INSTITUT



## Kann der Herpes-zoster-subunit-Totimpfstoff zur Impfung von Personen verwendet werden, die aktuell immunsuppressiv behandelt werden?

Die Immunsuppression ist laut Fachinformation keine Kontraindikation für die Impfung mit dem Herpes-zoster-Totimpfstoff. Während einer immunsuppressiven Therapie sollte dann geimpft werden, wenn die Erkrankung stabil ist und die Therapie, sofern planbar, so gering immunsuppressiv wie möglich ist. Während die Wirksamkeit unter immunsuppressiver Therapie eingeschränkt sein kann, gibt es keine Bedenken in Bezug auf die Impfstoffsicherheit

Ist eine Therapie mit ausgeprägterem immunsuppressivem Effekt geplant, sollte die Herpes-zoster-Impfung möglichst mindestens 2, besser 4 Wochen vor Beginn der Therapie abgeschlossen sein, um einen optimalen Impferfolg zu erzielen.

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

**Kontakt:**

Olga Efimov

Telefon: 0351 458-11902

E-Mail: [olga.efimov@ukdd.de](mailto:olga.efimov@ukdd.de)

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

an der TU Dresden AöR

Klinik-Apotheke

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

# Literaturverzeichnis

- <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/antikoerper-node.html> (Aufruf 07.01.24)
- <https://www.dzif.de/de/glossar/antikoerper> (Aufruf 07.01.24)
- <https://www.ptaheute.de/serien/biochemisches-grundwissen/antikoerper-proteine-der-immunabwehr> (Aufruf 07.01.24)
- [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4_3) (Aufruf 07.01.24)
- Mössner J, Neubauer A Monoklonale Antikörper, Internist 2019;60; 1009-1013
- Neue Nomenklatur für therapeutisch eingesetzte monoklonale Antikörper, Der Arzneimittelbrief, Jg. 56, S. 56, Ausgabe 07/2022
- Klug B, Schnierle B, Trebesch I; Monoklonale Antikörper zur antiinfektiven Therapie, Bundesgesundheitsbl. 2020;61:1396-1402
- <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-13-2008/rituximab-angriff-auf-die-b-lymphozyten> (Aufruf 08.01.24)
- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immundefekte-sekundaer/@@guideline/html/index.html> (Aufruf 08.01.24)
- <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/bekanntgaben/newsdetail/schwere-immundefekte-nach-behandlung-mit-rituximab-aus-der-uaw-datenbank> (Aufruf 08.01.24)
- <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/09/01/adalimumab> (Aufruf 09.01.24)
- [https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Humira-Schulungsmaterial-Aerzte\\_Version-Feb19\\_Patientenpass-Erwachsene.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Humira-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-Feb19_Patientenpass-Erwachsene.pdf?__blob=publicationFile&v=3)
- <https://dso.de/organspende/allgemeine-informationen/organspende-in-deutschland>
- Mutschler Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie; 10., vollst. überarb. und erw. Aufl.
- <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/mycophenolat/> (Aufruf 15.01.24)

# Literaturverzeichnis

- Rheumatologie, Hettenkofer H., Schneider M., Braun J., Georg Thieme Verlag, 6. vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, 2015
- <https://dgrh.de/>, Aufruf 18.01.23
- [www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=12929&suchstring=entz%FCndlich-rheumatische\\_erkrankungen&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=36930169&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=12929&suchstring=entz%FCndlich-rheumatische_erkrankungen&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=36930169&hlp_nr=3&p_janein=J), (letzter Aufruf 18.01.24)
- Dittrich H., Schimmack M., Siemsen CH. (2019) Bindegewebe, Knochen und Gelenke. In: Orthopädische Biomechanik. Springer Vieweg, Berlin, Heidelberg. 2019. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-55333-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-55333-6_2) (Aufruf unter [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-55333-6\\_2#Sec13](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-55333-6_2#Sec13), letzter Aufruf am 17.02.24)
- Intraarticular and soft tissue injections: What agent(s) to inject and how frequently? (unter [https://www.uptodate.com/contents/intraarticular-and-soft-tissue-injections-what-agents-to-inject-and-how-frequently?search=intraartikul%C3%A4re%20glukokortikoide&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/intraarticular-and-soft-tissue-injections-what-agents-to-inject-and-how-frequently?search=intraartikul%C3%A4re%20glukokortikoide&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1))
- S2K- Leitlinie: Gonarthrose, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), J. Stöve, 2018 (unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/033-004l\\_S2k\\_Gonarthrose\\_2018-01\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-004l_S2k_Gonarthrose_2018-01_1.pdf))
- Basislehrbuch Innere Medizin, Urban & Fischer, Elsevier, 6. Auflage
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:29-42.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:685-699.
- [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=12929&suchstring=entz%FCndlich-rheumatische\\_erkrankungen&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=&p\\_lfd\\_nr=1&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=36930169&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=12929&suchstring=entz%FCndlich-rheumatische_erkrankungen&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=36930169&hlp_nr=3&p_janein=J) (Aufruf 18.01.24)
- [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/\\_functions/Schulungsmaterial](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial) (Aufruf 18.01.24)
- [https://dgpri.de/wp-content/uploads/2019/09/Immunsuppressiva\\_STIKO-Impfempfehlungen4\\_Anhang\\_BGG2019.pdf](https://dgpri.de/wp-content/uploads/2019/09/Immunsuppressiva_STIKO-Impfempfehlungen4_Anhang_BGG2019.pdf) (Aufruf 18.01.24)