



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Therapieansätze und zukünftige Forschungsbedarf bei
der Rheumatoiden Arthritis“

verfasst von / submitted by

Ahmad Jamal Alali Alhasan, BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Magister pharmaciae (Mag.pharm.)

Wien, 2025 / Vienna 2025

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on the
student record sheet:

966 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Studium für die Gleichwertigkeit
Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Assoz. Prof. Mag. Dr. Anna Weinzing, Privatdoz

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

1.1 Hintergrund und Bedeutung des Themas 1.2 Ziel der Arbeit und Forschungsfragen 1.3 Überblick über die Struktur der Arbeit

2. Rheumatische Erkrankungen – Ein Überblick

2.1 Definition und Klassifikation 2.2 Häufigkeit und epidemiologische Daten (Österreich/Europa)

2.3 Ätiologie und Pathogenese

2.3.1 Genetische Prädisposition

2.3.2 Umweltfaktoren

2.3.3 Immunologische Prozesse

3. Symptome und Diagnose

3.1 Allgemeine Symptome und betroffene Körperregionen

3.2 Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern

3.1.1 Symptomatische Unterschiede

3.1.2 Unterschiede im Krankheitsverlauf

3.3 Früherkennung und diagnostische Methoden

3.3.1. Klinische Untersuchung und Anamnese

3.3.2. Labordiagnostik

3.3.3. Bildgebende Verfahren

3.4 Formen rheumatischer Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern

4. Therapien und Behandlungsansätze

4.1 Überblick über Arzneistoffe und Therapieoptionen

4.2 Wirkmechanismen und Nebenwirkungen

4.3 Unterschiede in der Therapie bei Erwachsenen und Kindern

4.4 Frühzeitige Therapie und Langzeitprognose

5. Komplikationen und Langzeitfolgen

5.1 Potenzielle Komplikationen bei unzureichender Therapie

5.2 Chronifizierung und Auswirkungen auf Lebensqualität

5.3 Besondere Herausforderungen bei Kindern (Wachstum, Entwicklung)

6. Zukünftiger Forschungsbedarf

6.1 Offene Fragen in der Therapie rheumatischer Erkrankungen

6.2 Neue Therapieansätze und Medikamente

6.3 Spezifische Forschungsschwerpunkte für Kinder und Erwachsene

7. Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse

7.2 Ausblick auf zukünftige Entwicklungen

Kurzfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die durch eine Fehlregulation des Immunsystems entsteht. Dabei spielen genetische Faktoren, Umweltbedingungen und entzündungsfördernde Zytokine wie TNF- α und IL-6 eine zentrale Rolle. Die Erkrankung betrifft primär die Gelenke, kann aber auch systemische Komplikationen hervorrufen. Ein besonderer Fokus liegt auf der frühzeitigen Diagnose und Behandlung, da dies entscheidend für den langfristigen Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Betroffenen ist. Die Fortschritte in der Diagnostik, insbesondere durch den Nachweis von serologischen Markern wie Anti-CCP und Rheumafaktor (RF), ermöglichen eine frühzeitige und präzise Erkennung der Krankheit. Dies ist von großer Bedeutung, da der unbehandelte Verlauf zu irreversiblen Gelenkschäden und systemischen Komplikationen führen kann. Bildgebende Verfahren wie MRT und Ultraschall helfen zudem, entzündliche Veränderungen frühzeitig sichtbar zu machen. Eine schnelle Diagnose ermöglicht den Beginn einer geeigneten Therapie in einem Stadium, in dem irreversible Schäden noch verhindert werden können.

Therapeutisch haben bDMARDs und tsDMARDs, wie TNF- α - und JAK-Inhibitoren, die Behandlung revolutioniert. Besonders wichtig ist der frühe Einsatz dieser Medikamente, um die Krankheitsaktivität effektiv zu kontrollieren. Bei Kindern unterscheidet sich die RA (juvenile idiopathische Arthritis) von der bei Erwachsenen, nicht nur in Bezug auf die Krankheitsmerkmale, sondern auch hinsichtlich der Therapieansätze. Wachstums- und Entwicklungsprozesse bei Kindern stellen zusätzliche Herausforderungen dar und erfordern spezielle therapeutische Strategien, die auf die altersbedingten Bedürfnisse abgestimmt sind. Zukünftige Entwicklungen konzentrieren sich auf personalisierte Therapien, den Einsatz von Künstlicher Intelligenz und präventive Ansätze, um die Lebensqualität der Betroffenen langfristig zu sichern.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease caused by dysregulation of the immune system. Genetic factors, environmental influences, and proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 play a central role in its development. While the disease primarily affects the joints, it can also lead to systemic complications. Early diagnosis and treatment are crucial as they significantly impact the long-term disease progression and quality of life of those affected.

Advances in diagnostics, particularly the detection of serological markers such as anti-CCP and rheumatoid factor (RF), have enabled earlier and more precise identification of the disease. This is critical because untreated RA can result in irreversible joint damage and systemic complications. Imaging techniques such as MRI and ultrasound further enhance the early detection of inflammatory changes. Prompt diagnosis allows the initiation of appropriate therapy at a stage where irreversible damage can still be prevented.

Therapeutically, bDMARDs and tsDMARDs, such as TNF- α and JAK inhibitors, have revolutionized RA treatment. Early use of these medications is particularly important to effectively control disease activity. In children, RA (juvenile idiopathic arthritis) differs significantly from adult RA, not only in clinical presentation but also in therapeutic approaches. Growth and developmental considerations pose additional challenges and necessitate tailored treatment strategies that address age-specific needs.

Future developments focus on personalized therapies, the integration of artificial intelligence, and preventive measures to ensure the long-term well-being of patients.

1. EINLEITUNG

1.1. Hintergrund und Bedeutung des Themas

Rheumatische Erkrankungen sind eine große und vielfältige Gruppe von chronischen Erkrankungen, die hauptsächlich das Bindegewebe, die Gelenke und das Muskel-SkelettSystem betreffen. Diese Erkrankungen führen oft zu chronischen Schmerzen, eingeschränkter Beweglichkeit und schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität [Gibofsky A et al.,2014]. Zu den bekanntesten Formen zählen die Rheumatoide Arthritis (RA), Osteoarthritis, Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Lupus erythematodes und Gicht. Diese Krankheiten haben eine komplexe Ätiologie und verlaufen oft in Schüben, die sich mit Ruhephasen abwechseln. Es gibt sowohl entzündliche Formen wie die Rheumatoide Arthritis, als auch degenerative, wie die Osteoarthritis, was eine differenzierte Herangehensweise in der Diagnostik und Therapie erfordert [Aletaha D et al., 2010].

Die Bedeutung des Themas ist nicht nur aufgrund der hohen Prävalenz rheumatischer Erkrankungen groß, sondern auch wegen der immensen sozialen und ökonomischen Belastung, die sie für betroffene Individuen und das Gesundheitssystem darstellen. In Österreich leiden etwa zwei Millionen Menschen an einer Form von Rheuma. Ähnliche Zahlen lassen sich auch auf europäischer Ebene feststellen: Mehr als 120 Millionen Menschen sind von diesen Krankheiten betroffen. Diese hohe Krankheitslast macht die Forschung nach besseren Behandlungsmöglichkeiten und neuen Therapien besonders dringlich [Buch MH et al., 2018].

Zusätzlich stellen rheumatische Erkrankungen eine bedeutende Herausforderung für das Gesundheitssystem dar, da die Behandlung oft langfristig ist und hohe Kosten verursacht. Neben den direkten medizinischen Kosten führen die Erkrankungen zu einer erheblichen Einschränkung der Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen. Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung wird eine weitere Zunahme der Prävalenz erwartet, was das Thema zu einem zentralen Anliegen der öffentlichen Gesundheit macht [Gibofsky A et al.,2014].

1.2. Ziel der Arbeit und Forschungsfragen

Das zentrale Ziel dieser Masterarbeit ist es, die verschiedenen Formen rheumatischer Erkrankungen sowie deren Prävalenz und Symptomatik zu beleuchten und dabei auch auf die aktuellen Therapiemöglichkeiten einzugehen. Ein besonderer Fokus liegt auf den verfügbaren Arzneistoffen und ihrer Wirkweise. Darüber hinaus sollen Lücken in der bestehenden Therapie identifiziert und der zukünftige Forschungsbedarf in diesem Bereich aufgezeigt werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden die folgenden Forschungsfragen behandelt:

1. Welche rheumatischen Erkrankungen gibt es, und wie unterscheiden sie sich in Bezug auf ihre Symptomatik und betroffenen Körperregionen?
2. Wie verbreitet sind rheumatische Erkrankungen in Österreich und Europa, und welche Auswirkungen haben sie auf die betroffene Bevölkerung und das Gesundheitssystem?
3. Welche medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung, und wie wirken die einzelnen Arzneistoffe?
4. Gibt es derzeit ausreichend effektive Therapiemöglichkeiten, oder besteht ein Bedarf an neuen Behandlungsansätzen?
5. Welcher zukünftige Forschungsbedarf ergibt sich aus den aktuellen Behandlungslücken und den sich wandelnden Anforderungen in der Therapie rheumatischer Erkrankungen?

Durch die Beantwortung dieser Fragen soll nicht nur ein umfassendes Verständnis der aktuellen Situation gewonnen werden, sondern auch mögliche Ansätze für zukünftige therapeutische Innovationen aufgezeigt werden.

1.3. Überblick über die Struktur der Arbeit

Die Arbeit gliedert sich in sechs Hauptkapitel, die jeweils verschiedene Aspekte des Themas beleuchten:

- Kapitel 1 behandelt die Einführung in das Thema rheumatoide Arthritis, definiert die Zielsetzung der Arbeit und stellt die zentralen Forschungsfragen vor.
- Kapitel 2 widmet sich der Definition, Klassifikation und Prävalenz rheumatischer Erkrankungen. Es bietet einen Überblick über die verschiedenen Krankheitsformen, ihre Ursachen, Symptome und betroffenen Körperregionen, sowie die Verbreitung dieser Erkrankungen in Österreich und Europa.

- Kapitel 3 behandelt die Arzneistoffe zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen. Es wird ein Überblick über die gängigen Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) und Biologika gegeben, sowie deren Wirkmechanismen und mögliche Nebenwirkungen erläutert.
- Kapitel 4 konzentriert sich auf die aktuelle Therapiesituation und deren Wirksamkeit. Hier werden die gängigen Therapiemethoden untersucht, und es wird analysiert, ob diese Therapien ausreichend sind oder ob es noch Lücken gibt, die geschlossen werden müssen.
- Kapitel 5 widmet sich dem zukünftigen Forschungsbedarf bei rheumatischen Erkrankungen. Basierend auf der aktuellen Forschungslage wird diskutiert, in welchen Bereichen die Forschung intensiviert werden sollte, um neue und verbesserte Behandlungsansätze zu entwickeln.
- Kapitel 6 fasst die Ergebnisse der Arbeit zusammen und gibt einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

2. RHEUMATISCHE ERKANKUNGEN – EIN ÜBERBLICK

2.1. Definition und Klassifikation

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die durch eine Fehlsteuerung des Immunsystems gekennzeichnet ist. Bei dieser Erkrankung greift das Immunsystem irrtümlicherweise körpereigene Gewebe an, insbesondere die Synovialmembran, die das Innere der Gelenke auskleidet [Smolen JS et al., 2016]. Dies führt zu einer chronischen Entzündung, die sowohl die Gelenke als auch umliegende Strukturen betrifft. Im Verlauf der Krankheit wird der Knorpel zerstört, und es kommt zur Knochenerosion, was zu Gelenkdeformierungen und erheblichen Bewegungseinschränkungen führen kann. Typisch für RA ist das symmetrische Auftreten, was bedeutet, dass dieselben Gelenke auf beiden Körperseiten betroffen sind [Aletaha D et al., 2010].

RA ist jedoch nicht auf die Gelenke beschränkt. Sie kann auch andere Organsysteme beeinträchtigen, einschließlich Haut, Lunge, Augen und Herz-Kreislauf-System, was sie zu einer systemischen Erkrankung macht. Das Hauptmerkmal der RA ist die Entzündung, die in

den meisten Fällen zu einer andauernden Zerstörung von Gewebe führt, wenn sie nicht effektiv behandelt wird [Moreland LW et al., 2010].

Die rheumatoide Arthritis kann nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert werden. Eine der gängigsten Methoden zur Einteilung ist die folgende:

Seropositive vs. Seronegative RA:

- **Seropositive RA:** Bei dieser Form sind spezifische Autoantikörper, wie der Rheumafaktor (RF) oder Anti-Citrullinierte Peptid-Antikörper (ACPA), im Blut nachweisbar. Diese Antikörper sind typisch für eine RA und deuten auf eine stärker ausgeprägte Krankheitsaktivität hin [McGonagle D et al., 2018].
- **Seronegative RA:** In diesem Fall sind die Autoantikörper im Blut nicht nachweisbar. Patienten können dennoch an RA leiden, auch wenn die typischen Marker nicht vorhanden sind. Diese Form kann manchmal schwerer zu diagnostizieren sein, da die serologischen Hinweise fehlen [Savic S et al., 2018].

Klassifikation nach dem Krankheitsverlauf:

- **Monophasischer Verlauf:** Bei manchen Patienten tritt die Krankheit nur einmal auf und klingt dann wieder ab, ohne erneut zu aktivieren.
- **Intermittierender Verlauf:** Hier kommt es zu Schüben, in denen sich die Krankheit akut verschlimmert, gefolgt von Phasen, in denen die Symptome abklingen.
- **Chronisch-progredienter Verlauf:** In den meisten Fällen schreitet die Krankheit kontinuierlich fort, wobei sich die Symptome und Gelenkschäden im Laufe der Zeit verschlimmern [Buch MH et al., 2018].

Klassifikation nach Krankheitsstadium:

- **Frühstadium:** Hier treten erste Entzündungen in den Gelenken auf, jedoch sind noch keine dauerhaften Schäden sichtbar.
- **Fortgeschrittenes Stadium:** Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich bereits Gelenkschädigung, oft erkennbar durch Röntgenbilder oder andere bildgebende Verfahren [Gibofsky A et al., 2014].

- **Spätstadium:** Es kommt zu erheblichen Gelenkschäden und Deformitäten, häufig verbunden mit deutlichen Bewegungseinschränkungen [Buch MH et al., 2018].

2.2. Häufigkeit und epidemiologische Daten (Österreich/Europa)

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine der häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen weltweit. In Europa, einschließlich Österreich, liegt die Prävalenz der RA bei etwa 0,5 bis 1 Prozent der erwachsenen Bevölkerung. Dies bedeutet, dass in Österreich, mit einer Bevölkerung von rund 9 Millionen Menschen, zwischen 45.000 und 90.000 Personen an RA erkrankt sein könnten [Gibofsky A et al., 2014].

RA betrifft Frauen deutlich häufiger als Männer. Das Verhältnis liegt in den meisten europäischen Ländern bei etwa 3:1. Der Beginn der Erkrankung tritt meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf, wobei Frauen oft früher erkranken als Männer [Corrao S et al., 2011]. Obwohl RA in jedem Alter auftreten kann, ist das Risiko im fortgeschrittenen Alter höher.

In den europäischen Ländern zeigt sich ein ähnliches epidemiologisches Muster. Die Prävalenz variiert leicht zwischen den Ländern, was unter anderem auf genetische, umweltbedingte und soziokulturelle Unterschiede zurückzuführen ist [Koloumas M et al., 2019]. In Nordeuropa ist die Prävalenz tendenziell etwas höher als in Südeuropa, möglicherweise aufgrund von genetischen Prädispositionen in den Bevölkerungen dieser Regionen [Galloway J et al., 2020].

In Österreich und den umliegenden Ländern sind bestimmte Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und familiäre Veranlagung für die Entwicklung von RA gut dokumentiert. Auch Umweltfaktoren und Infektionen wurden als mögliche Auslöser in der Entwicklung der Erkrankung identifiziert [Puchner R et al., 2014].

Die jährliche Inzidenz, also die Zahl der neu auftretenden Fälle pro Jahr, liegt in Europa bei etwa 20 bis 50 Fällen pro 100.000 Personen. Diese Zahl hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant verändert, obwohl verbesserte Diagnosemethoden und frühere Behandlungsmöglichkeiten dazu beigetragen haben, die Krankheitslast zu reduzieren [Capron JP et al., 2014].

2.3. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis (RA) ist komplex und multifaktoriell. Obwohl die genaue Ursache noch nicht vollständig geklärt ist, gibt es mehrere Faktoren, die zur Entstehung von RA beitragen, darunter genetische Prädisposition, Umweltfaktoren, immunologische Mechanismen und Infektionen [Kim Y et al., 2023].

2.3.1. Genetische Prädisposition

Die genetischen Faktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Entwicklung der rheumatoiden Arthritis (RA). Es wird geschätzt, dass etwa 40-65% des Krankheitsrisikos auf genetische Prädispositionen zurückzuführen sind, während der Rest durch Umweltfaktoren wie Rauchen oder Infektionen bedingt ist [Deane KD et al., 2017]. Die wichtigste genetische Assoziation betrifft das HLA-DRB1-Gen, aber auch andere Gene, die an der Immunantwort beteiligt sind, tragen zum Krankheitsrisiko bei [Demoruelle MK et al., 2017].

Das HLA-DRB1-Gen und die Shared Epitope Hypothese

Das wichtigste genetische Risiko für RA liegt im HLA-DRB1-Gen, einem Teil des Humanen Leukozytenantigen (HLA)-Systems, das eine zentrale Rolle bei der Antigenpräsentation für T-Zellen spielt. Insbesondere bestimmte Varianten dieses Gens, die als Shared Epitope (SE) bezeichnet werden, sind stark mit einem erhöhten RA-Risiko assoziiert. Die SE-Hypothese wurde in den 1980er Jahren von Forschern entwickelt, um zu erklären, warum bestimmte HLA-DRB1-Allele das Risiko für Autoimmunerkrankungen wie RA erhöhen [Padyukov L et al., 2022].

- Shared Epitope: Dies bezieht sich auf eine gemeinsame Aminosäuresequenz (QKRAA, QRRAA oder RRRAA) im dritten Hypervariablen Bereich der HLA-DRB1-Moleküle, die das Risiko für RA deutlich erhöht. Diese Sequenz beeinflusst, wie Antigene dem Immunsystem präsentiert werden, und kann eine fehlerhafte Immunreaktion auslösen. Träger dieser Shared Epitope haben ein bis zu 7-fach höheres Risiko, an RA zu erkranken [Padyukov et al., 2004]. Insbesondere das Allel HLA-DRB1*04 ist stark mit RA assoziiert.

Die SE-Hypothese legt nahe, dass diese spezifischen HLA-DRB1-Moleküle Autoantigene auf eine Weise präsentieren, die das Immunsystem aktiviert und zur

Produktion von Autoantikörpern, insbesondere Anti-CCP-Antikörpern, führt. Dies ist ein zentraler Mechanismus in der Pathogenese von RA [Bae SC et al., 2021].

Andere HLA-Gene

Obwohl das HLA-DRB1-Gen die bedeutendste genetische Assoziation darstellt, wurden auch andere HLA-Gene in Verbindung mit RA gebracht:

- HLA-DP und HLA-DQ: Diese Gene, die ebenfalls zur Klasse II des HLA-Systems gehören, sind bei einigen Patienten mit RA beteiligt, insbesondere in nichteuropäischen Populationen. Es wurde gezeigt, dass Varianten in diesen Genen das RA-Risiko erhöhen, jedoch nicht in demselben Maße wie HLA-DRB1 [Ha E et al. 2021].

Nicht-HLA-Gene

Neben den HLA-Genen wurden auch eine Reihe von nicht-HLA-Genen identifiziert, die das Risiko für RA erhöhen. Diese Gene sind in der Regel an der Regulation der Immunantwort beteiligt [Ha E et al. 2021].

- PTPN22 (Protein Tyrosin Phosphatase Non-Receptor Type 22):
Dieses Gen kodiert für ein Protein, das eine negative regulatorische Rolle bei der T-Zell-Aktivierung spielt. Eine spezifische Variante (R620W) dieses Gens ist mit einer erhöhten Empfindlichkeit der T-Zellen gegenüber Aktivierungssignalen assoziiert, was zu einer fehlerhaften Immunantwort führt [Abbasifard M et al., 2020].
Träger der R620W-Mutation haben ein 1,5- bis 2-fach höheres Risiko, an RA zu erkranken [Cargill et al., 2003].
- STAT4 (Signal Transducer and Activator of Transcription 4):
Dieses Gen spielt eine Rolle in der Signalübertragung von Zytokinen, die die Differenzierung von T-Zellen steuern. Varianten im STAT4-Gen wurden mit einem erhöhten Risiko für RA sowie andere Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht.
Bestimmte Varianten von STAT4 erhöhen das Risiko für RA um bis zu 1,5-fach [Budlewski T et al., 2023]
- TRAF1/C5:
TRAF1 ist ein Gen, das in die Signalübertragung des Tumornekrosefaktors

(TNF) eingebunden ist, während das C5-Gen für eine Komponente des Komplementsystems kodiert. Beide sind an der Regulation von

Entzündungsprozessen beteiligt.

Polymorphismen in diesen Genen wurden mit einem erhöhten Risiko für RA assoziiert [Gregersen et al., 2009].

- IL2RA und IL2RB (Interleukin-2-Rezeptoren):

Diese Gene sind entscheidend für die Regulation der T-Zell-Aktivierung und Toleranz. Varianten in diesen Genen beeinflussen die Funktion von regulatorischen T-Zellen (Tregs), die eine Rolle bei der Unterdrückung von Autoimmunreaktionen spielen [Yang Y et al., 2019].

Mutationen in diesen Genen wurden mit einer erhöhten Prädisposition für RA assoziiert.

Epigenetische Faktoren

Neben den klassischen genetischen Variationen gibt es auch epigenetische Veränderungen, die die Krankheitsentwicklung beeinflussen. Diese beinhalten Modifikationen an der DNA, wie Methylierung, die nicht die Genstruktur selbst verändern, aber die Genexpression beeinflussen können. Epigenetische Veränderungen können durch Umweltfaktoren wie Rauchen, Infektionen oder Stress ausgelöst werden und tragen zur Pathogenese von RA bei [Jing H et al., 2019].

- Mikro-RNAs (miRNAs): Diese kleinen RNA-Moleküle regulieren die Genexpression auf posttranskriptionaler Ebene. Einige miRNAs, wie miR-146a und miR-155, wurden mit entzündlichen Prozessen bei RA in Verbindung gebracht, indem sie die Aktivität von Immunzellen und die Produktion von Zytokinen modulieren [Cieśła M et al., 2022].

2.3.2. Umweltfaktoren

Die Umweltfaktoren, die als Risikofaktoren für die Entwicklung von rheumatoider Arthritis (RA) bekannt sind, spielen eine wesentliche Rolle bei der Auslösung und Verschlimmerung der Erkrankung, insbesondere bei genetisch prädisponierten Individuen. Diese Faktoren wirken oft in Kombination mit genetischen Faktoren und beeinflussen das Immunsystem [Fazeli MS et al., 2021].

• ***Rauchen***

Rauchen gilt als der am besten etablierte umweltbedingte Risikofaktor für RA, insbesondere bei Personen, die positiv auf Anti-CCP-Antikörper getestet werden. Es wird vermutet, dass Rauchen die Zellen der Atemwege schädigt, was eine Immunreaktion auslöst, die die Produktion von Autoantikörpern fördert [Zhao SS et al., 2022]. Rauchen kann durch oxidative Stressreaktionen und Proteincitrullinierung eine Fehlfunktion im Immunsystem verursachen. Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Rauchen das Risiko, an RA zu erkranken, verdoppeln oder sogar verdreifachen kann, insbesondere bei langjährigen Rauchern. Außerdem führt Rauchen zu einem schwereren Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose.

Bei Frauen, die rauchen, wurde ein besonders stark erhöhtes Risiko beobachtet.

Postmenopausale Frauen sind besonders anfällig [Chang K et al., 2014].

• ***Infektionen***

Bestimmte Infektionen sind mit einem erhöhten Risiko für RA verbunden. Zum Beispiel wurden das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Hepatitis-Virus und bestimmte gram-negative Bakterien in Studien mit der Auslösung von RA in Verbindung gebracht. Die Hypothese ist, dass Infektionen eine Fehlsteuerung des Immunsystems auslösen können, was dazu führt, dass es körpereigene Zellen als fremd erkennt und angreift [Singh JA et al., 2015].

Chronische Zahnfleischentzündungen (Parodontitis), die durch das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* verursacht werden, wurden mit einem höheren Risiko für RA in Verbindung gebracht. Dieses Bakterium produziert Enzyme, die Proteine citrullinieren können, was eine wichtige Rolle bei der Bildung von Anti-CCP-Antikörpern spielt – einem Schlüsselfaktor in der Entwicklung von RA [Cameron C et al., 2015].

• ***Hormonelle und reproduktive Faktoren***

Umweltfaktoren, die den Hormonhaushalt beeinflussen, wie der Einsatz von Hormonersatztherapien oder oralen Kontrazeptiva, können das Risiko für RA beeinflussen. Studien haben gezeigt, dass eine längere Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko für RA verringern kann, möglicherweise aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Östrogen [Bijlsma JW et al., 1992].

Östrogen hat sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Effekte auf das Immunsystem, je nach Hormonspiegel und physiologischem Zustand. Es wird angenommen, dass hohe

Östrogenspiegel, wie sie in der Schwangerschaft oder bei der Einnahme von Hormonersatztherapie vorkommen, protektiv wirken, während niedrige Östrogenspiegel, wie in der Postmenopause, das Risiko für RA erhöhen. In bestimmten Situationen, besonders bei niedrigeren Östrogenspiegeln, kann das Hormon pro-inflammatorisch wirken und entzündliche Zytokine wie Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) fördern, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese von RA spielen. In höheren Konzentrationen, wie während der Schwangerschaft, kann Östrogen eine immunsuppressive Wirkung haben und entzündungsfördernde Zytokine reduzieren, was die Symptome von RA lindern kann [Van den Brink HR et al., 1992].

Die Verwendung von oralen Kontrazeptiva (Kombinationen aus Östrogen und Progesteron) wurde in mehreren Studien mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von RA in Verbindung gebracht. Die immunsuppressive Wirkung von Östrogen und Progesteron in den Pillen könnte eine Rolle dabei spielen, das Auftreten der Krankheit zu verzögern oder zu verhindern. Einige Studien deuten darauf hin, dass Frauen, die über längere Zeiträume orale Kontrazeptiva verwenden, ein geringeres Risiko für die Entwicklung von RA haben. Die Mechanismen könnten in der Regulierung des Immunsystems durch die synthetischen Hormone liegen, die die natürliche hormonelle Schwankung ausgleichen und Entzündungsprozesse reduzieren [Alpízar-Rodríguez D et al., 2017].

Es wurde vielfach beobachtet, dass sich die Symptome der RA bei vielen Frauen während der Schwangerschaft deutlich bessern. Dies könnte auf die hohen Spiegel von Östrogen und Progesteron sowie andere immunmodulatorische Faktoren wie das humane Choriongonadotropin (hCG) zurückzuführen sein. Diese Hormone wirken entzündungshemmend und unterdrücken das Immunsystem, um eine Abstoßung des Fötus zu verhindern. Etwa 50–75 % der Frauen mit RA berichten von einer Verbesserung ihrer Symptome, insbesondere im zweiten und dritten Trimester [Van den Brink HR et al., 1992].

Einige Studien haben gezeigt, dass längeres Stillen mit einem verringerten Risiko für die Entwicklung von RA verbunden ist. Stillen fördert die Ausschüttung von Oxytocin und verändert die Hormonspiegel, insbesondere von Prolaktin, was immunmodulatorische Effekte haben kann. Die Schutzwirkung scheint bei längerem Stillen (mindestens 12 Monate) stärker ausgeprägt zu sein. Allerdings sind die genauen Mechanismen, die für diesen Zusammenhang verantwortlich sind, noch nicht vollständig geklärt [Zai Z et al. 2022].

• *Ernährungsfaktoren*

Eine Ernährung, die reich an verarbeiteten Lebensmitteln, Zucker, gesättigten Fettsäuren und rotem Fleisch ist, wurde mit einem erhöhten Risiko für RA in Verbindung gebracht. Diese Nahrungsmittel fördern Entzündungsprozesse im Körper und können das Immunsystem aktivieren. Im Gegensatz dazu wird eine mediterrane Ernährung, die reich an Omega-3-Fettsäuren, Fisch, Olivenöl, Gemüse und Obst ist, als protektiv angesehen. Omega-3-Fettsäuren wirken entzündungshemmend und können die Immunantwort modulieren. Diese Art der

Ernährung wurde mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen, einschließlich RA, in Verbindung gebracht [Cutolo M et al., 2022].

• *Alter*

RA kann in jedem Lebensalter auftreten, betrifft aber am häufigsten Menschen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Der Beginn der Krankheit nach dem 60. Lebensjahr wird als „spät beginnende RA“ (late-onset RA, LORA) bezeichnet und hat oft ein anderes klinisches Erscheinungsbild als RA, die in jüngeren Jahren beginnt [Pertsinidou E et al., 2021]. Wenn RA in jüngerem Alter auftritt (vor dem 40. Lebensjahr), ist sie oft aggressiver und führt schneller zu Gelenkschäden. Junge Patienten neigen dazu, höhere Werte an Autoantikörpern (Rheumafaktor und Anti-CCP) zu haben, was mit einer schwereren Form der Krankheit verbunden ist. Bei spät beginnender RA (ab 60 Jahren) treten oft weniger Gelenkschäden auf, dafür dominieren systemische Symptome wie Müdigkeit und allgemeine Entzündungen. Ältere Patienten haben oft eine bessere Prognose hinsichtlich der Gelenkzerstörung, aber eine schlechtere Prognose in Bezug auf die allgemeine Funktionalität und Lebensqualität aufgrund von Begleiterkrankungen [Fazeli MS et al., 2021].

Mit zunehmendem Alter durchläuft das Immunsystem einen natürlichen Alterungsprozess, der als Immunoseneszenz bezeichnet wird. Dies führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und chronische Entzündungen. Bei älteren Menschen ist das Immunsystem weniger effizient in der Bekämpfung von Infektionen und gleichzeitig anfälliger für Fehlregulationen, die Autoimmunerkrankungen wie RA auslösen können [Pertsinidou E et al., 2021].

Alternde Menschen neigen zu einer erhöhten Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen (wie TNF- α , IL-6), die zu chronischen Entzündungen führen. Dieser Zustand wird als „Inflammaging“ bezeichnet und könnte erklären, warum das Risiko für RA mit zunehmendem Alter steigt.

2.3.3. Immunologische Prozesse

Die immunologischen Prozesse, die zur Entstehung der rheumatoiden Arthritis (RA) führen, setzen sich aus einer Reihe komplexer Ereignisse zusammen, die von der genetischen Prädisposition, dem Einfluss von Umweltfaktoren bis hin zur Fehlregulation des Immunsystems reichen. Diese Prozesse beginnen oft lange bevor klinische Symptome wie Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken auftreten [McInnes IB et al., 2011]. Die Phasen des Krankheitsprozesses lassen sich in eine präklinische Phase, eine Initialphase der Immunreaktion, und schließlich in die klinische Phase der manifesten Krankheit unterteilen. Die Entstehung von RA beginnt mit einer genetischen Anfälligkeit, die durch Umweltfaktoren verstärkt werden kann. Diese anfängliche Phase wird oft als Triggering Phase bezeichnet [Gravallese EM et al., 2023].

In der nächsten Phase des Krankheitsprozesses verliert das Immunsystem seine Fähigkeit, körpereigene Strukturen als "selbst" zu erkennen, was zu einer Autoimmunreaktion führt. Dies wird als Verlust der Immuntoleranz bezeichnet.

Ein zentrales Merkmal von RA ist der Verlust der immunologischen Selbsttoleranz. Dieser Verlust führt zur Bildung von Autoantikörpern wie Rheumafaktor (RF) und Anti-citrullinierte Protein-Antikörper (ACPA). Die citrullinierten Proteine entstehen durch eine posttranslationale Modifikation, bei der das Enzym Peptidylarginin-Deiminase (PAD) Arginin in Citrullin umwandelt. Diese modifizierten Proteine werden vom Immunsystem als fremd erkannt und lösen eine Immunreaktion aus.

Studien zeigen, dass ACPA bei etwa 60-70 % der RA-Patienten nachweisbar sind und schon Jahre vor dem klinischen Auftreten der Erkrankung vorhanden sein können [Nielen et al., 2004]. Die frühe Bildung von ACPA deutet auf eine schleichende Entwicklung der Autoimmunität hin, bevor klinische Symptome auftreten.

Frühstadium der Immunaktivierung:

In diesem Stadium beginnen die B-Zellen, die ACPA und RF produzieren, das Immunsystem weiter zu aktivieren, indem sie Antigene an T-Zellen präsentieren. Es kommt zu einer Aktivierung von T-Helferzellen (CD4⁺ T-Zellen), die insbesondere in den Lymphknoten, in den Lungen oder im Mundraum aktiviert werden können. Diese Aktivierung führt zur Freisetzung von entzündlichen Zytokinen wie Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α) und

Interleukin-17 (IL-17). Studien haben gezeigt, dass Th17-Zellen eine zentrale Rolle bei der Gelenkentzündung und -zerstörung spielen [Jäger et al., 2016].

Die Immunaktivierung führt zu einer Wanderung von Immunzellen in die Gelenke, was die Entzündung lokalisiert und die klinischen Symptome vorbereitet.

Die aktivierten T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen wandern über die Blutbahn in die Synovialmembran (Gelenkinnenhaut). In dieser Phase beginnt die Synovitis (Entzündung der Synovialmembran), obwohl die Symptome noch nicht klinisch manifest sind. Es wird angenommen, dass lokale Mikroverletzungen oder Stress im Gelenk als Auslöser für die Ansammlung von Immunzellen dienen. Ein Netzwerk von Entzündungsmediatoren beginnt, in den betroffenen Gelenken verstärkt zu arbeiten:

- Zytokine wie TNF- α , IL-1 und IL-6 führen zu einer Verstärkung der Entzündung.
- Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) werden von Zellen der Gelenkhaut freigesetzt und tragen zum Abbau des Knorpels bei [Pandolfi F et al., 2020].

In diesem Stadium entwickelt sich das entzündete Gewebe zu einem Pannus, einer wuchernden Schicht aus Synovialzellen, die aggressiv auf das umliegende Knorpel- und Knochengewebe einwirkt.

In den letzten Jahren hat die Blockade dieser Zytokine zu entscheidenden Durchbrüchen in der RA-Therapie geführt. Biologische Therapien wie TNF-Inhibitoren und IL-6-RezeptorAntagonisten zielen direkt auf diese Botenstoffe ab und unterbrechen somit die Entzündungskaskade [Smolen et al., 2016].

Ein weiterer Schlüsselmechanismus ist die Aktivierung der Osteoklasten. Diese Zellen sind für den Knochenabbau verantwortlich und werden durch entzündliche Zytokine wie TNF- α und den RANKL-Signalweg aktiviert. RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) ist ein Schlüsselfaktor, der Osteoklasten stimuliert, was schließlich zur Erosion der Knochen und Gelenkzerstörung führt [Gravallese et al., 2000].

Sobald die entzündlichen Prozesse das Gleichgewicht zwischen Gewebeaufbau und -abbau im Gelenk stören, treten die klinischen Symptome der RA auf.

In der klinischen Phase nimmt die Synovitis zu, und es kommt zu sichtbaren Schwellungen, Schmerzen und Steifheit in den Gelenken. Der Pannus, das verdickte entzündete Synovialgewebe, dringt in den Knorpel und das darunterliegende Knochengewebe ein und führt zu erosiven Veränderungen, die in Röntgenaufnahmen sichtbar werden.

Entzündungsmediatoren wie TNF- α , IL-1 und IL-6 sind in hohen Konzentrationen vorhanden und verstärken die entzündlichen Schäden [McInnes IB et al., 2011].

3. SYMPTOME und DIAGNOSE

3.1. Allgemeine Symptome und betroffene Körperregionen

Allgemeine Symptome:

Rheumatische Erkrankungen bilden eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die primär das Bindegewebe, die Gelenke und das Muskel-Skelett-System betreffen. Diese Erkrankungen zeichnen sich durch eine Vielzahl von Symptomen aus, die sich je nach Art der Erkrankung unterschiedlich manifestieren können [Bykerk VP et al., 2014]. Trotz der Vielfalt an Krankheitsbildern existieren bestimmte Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Symptomatik, die für den klinischen Verlauf typisch sind. Zu den häufigsten und charakteristischsten Symptomen zählen:

- Gelenkschmerzen (Arthralgien): Gelenkschmerzen sind eines der auffälligsten und am häufigsten berichteten Symptome rheumatischer Erkrankungen. Diese Schmerzen variieren in ihrer Intensität von mild bis sehr stark und weisen häufig eine symmetrische Verteilung auf. Besonders ausgeprägt ist dieses Phänomen bei entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA), bei der oft die gleichen Gelenke beider Körperseiten betroffen sind. Der Schmerz wird durch die Entzündung der Gelenkstrukturen, wie der Synovialmembran, verursacht und kann im Verlauf der Erkrankung chronisch werden [Smolen JS et al., 2023].
- Morgensteifigkeit: Ein weiteres zentrales Symptom, das insbesondere bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis auftritt, ist die Morgensteifigkeit. Hierbei handelt es sich um eine deutliche Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die vor allem in den frühen Morgenstunden nach dem Aufwachen bemerkbar wird. Diese Steifigkeit ist nicht nur durch Schmerz, sondern auch durch entzündliche Prozesse bedingt, die die Gelenke über Nacht betreffen [Matcham F et al., 2013].

- Schwellung und Wärme: Bei vielen rheumatischen Erkrankungen sind Schwellungen und eine erhöhte Temperatur in den betroffenen Gelenken häufige Begleiterscheinungen. Diese Symptome sind Ausdruck einer aktiven Entzündung. Besonders bei der rheumatoiden Arthritis sind oft die kleinen Gelenke der Hände, Handgelenke und Füße betroffen, die eine erkennbare Schwellung und Wärmeentwicklung aufweisen [Kay J et al., 2012].
- Ermüdung und Schwäche: Ein weiteres typisches Symptom rheumatischer Erkrankungen ist eine ausgeprägte Ermüdung. Viele Patienten berichten von chronischer Müdigkeit und allgemeiner Schwäche, die oftmals sogar die Gelenkschmerzen übertreffen und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Diese systemischen Symptome sind auf die Entzündungsprozesse im gesamten Körper zurückzuführen, die nicht nur die Gelenke, sondern auch andere Organsysteme betreffen können.
- Fieber: Besonders bei systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) kann Fieber als typisches Symptom auftreten. Dieses Fieber unterscheidet sich von Fieber infektionsbedingter Ursachen, da es als Resultat der entzündlichen Prozesse im Körper und nicht als Reaktion auf eine Infektion angesehen wird [Bansal N et al., 2023].
- Bewegungseinschränkungen: Mit fortschreitendem Verlauf der Erkrankung kommt es durch die chronischen Entzündungen und Schmerzen häufig zu Bewegungseinschränkungen, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. Dies kann zu dauerhaften Deformitäten führen, wie sie typischerweise bei der rheumatoiden Arthritis oder der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) auftreten, wo sich die Gelenke im Laufe der Zeit versteifen [Gibofsky A et al., 2014][.

Betroffene Körperregionen:

Rheumatische Erkrankungen betreffen in der Regel das gesamte Bewegungssystem, wobei verschiedene Erkrankungen unterschiedliche Körperregionen bevorzugen. Zu den häufigsten betroffenen Körperregionen zählen:

- Gelenke: Das Skelettsystem ist in den meisten rheumatischen Erkrankungen betroffen, wobei sowohl kleine Gelenke (wie in den Händen und Füßen) als auch größere Gelenke (z. B. Hüfte, Knie) involviert sein können. Eine Entzündung der Gelenke führt zu einer

Zerstörung des Gelenkknorpels und kann zu schmerzhaften Gelenkverformungen und Funktionsverlusten führen. Dies ist besonders bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Osteoarthritis der Fall [Kung TN et al., 2014].

- Sehnen und Bänder: Einige rheumatische Erkrankungen, insbesondere die ankylosierende Spondylitis, betreffen auch die Sehnenansätze (Enthesen), wo Sehnen und Bänder an den Knochen ansetzen. Diese Entzündungen führen zu einer chronischen Belastung der betroffenen Bereiche und können im späteren Verlauf zu Verknöcherungen und Bewegungseinschränkungen führen.
- Wirbelsäule: Bei Erkrankungen wie der ankylosierenden Spondylitis spielt die Wirbelsäule eine zentrale Rolle. Chronische Entzündungen der Wirbelsäulengelenke führen zu einer zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule, was zu erheblichen Bewegungseinschränkungen führen kann. Diese Steifheit kann sich über Jahre hinweg entwickeln und die Lebensqualität stark beeinträchtigen [Atzeni F et al. 2017].
- Haut und Schleimhäute: Bestimmte systemische rheumatische Erkrankungen, insbesondere der systemische Lupus erythematodes und die systemische Sklerose, manifestieren sich auch auf der Haut. Hautausschläge, Verhärtungen der Haut und Veränderungen an den Schleimhäuten sind häufige Symptome, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen [Talotta R et al., 2017].
- Innere Organe: Bei systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) kann es zu einer Beteiligung der inneren Organe kommen, einschließlich Herz, Lunge und Nieren. Diese Organschäden stellen eine besondere Herausforderung für die Diagnose und Behandlung dar und erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Rheumatische Erkrankungen sind daher nicht nur auf das Skelettsystem beschränkt, sondern betreffen oft auch andere Organsysteme, was eine umfassende und interdisziplinäre Herangehensweise bei der Diagnose und Behandlung notwendig macht [Kung TN et al., 2014].

3.2. Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern

Rheumatische Erkrankungen treten nicht nur im Erwachsenenalter auf, sondern können auch Kinder und Jugendliche betreffen. Eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen bei Kindern ist die juvenile idiopathische Arthritis (JIA), die sich in vielerlei Hinsicht von den rheumatischen Erkrankungen im Erwachsenenalter unterscheidet. Diese Unterschiede betreffen sowohl die Symptomatik als auch den Verlauf und die Therapie [Wojcik S et al., 2017].

3.2.1. Symptomatische Unterschiede

Ein auffälliger Unterschied in der Symptomatik besteht darin, dass bei Erwachsenen rheumatische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Osteoarthritis häufig einen schleichenden Beginn zeigen, während bei Kindern die Symptome oft plötzlich und akut auftreten können. So entwickeln Kinder mit JIA häufig rasch eine oder mehrere geschwollene und schmerzhaft Gelenke, ohne dass vorherige Anzeichen für eine Entzündung erkennbar waren [LOCKIE LM et al., 1948]. In der Regel betreffen diese Entzündungen bei Kindern häufig größere Gelenke wie das Knie oder die Hüfte, während bei Erwachsenen eher kleinere Gelenke betroffen sind, insbesondere die Finger- und Zehengelenke.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal bei Kindern ist die mögliche Beteiligung des Auges, insbesondere die Entwicklung einer Uveitis. Etwa 20 % der Kinder mit JIA entwickeln diese entzündliche Erkrankung des Auges, die unbehandelt zu schwerwiegenden Komplikationen wie Sehverlust führen kann. Diese Augenerkrankung stellt eine signifikante Komplikation dar, die bei Erwachsenen seltener vorkommt [Wojcik S et al., 2017].

3.2.2. Unterschiede im Krankheitsverlauf

Kinder verfügen über eine erhöhte Fähigkeit zur Regeneration, was sich auf den Verlauf der Erkrankung auswirken kann. Gleichzeitig ist jedoch das Risiko einer Beeinträchtigung des Wachstums besonders hoch. Gelenkentzündungen können die Wachstumsfugen der betroffenen Knochen schädigen, was zu asymmetrischem Wachstum und Deformitäten führen kann. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sind daher entscheidend, um das Risiko von

Wachstumsstörungen und langzeitlichen Gelenkschäden zu minimieren [Manning VL et al., 2014].

Im Vergleich zu Erwachsenen können Kinder mit JIA auch einen systemischen Verlauf aufweisen. In solchen Fällen treten schwere systemische Symptome wie hohes Fieber, Hautausschläge und die Beteiligung innerer Organe auf, was bei Erwachsenen eher selten ist. Diese systemischen Manifestationen stellen eine zusätzliche Herausforderung für die Diagnose und Behandlung dar [Brady TJ et al., 2011].

3.3. Früherkennung und diagnostische Methoden

Die Diagnose rheumatischer Erkrankungen erfordert ein präzises Zusammenspiel von klinischer Untersuchung, Anamnese, Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren. Da viele rheumatische Erkrankungen ähnliche Symptome aufweisen, ist eine differenzierte Herangehensweise unerlässlich, um die spezifische Erkrankung zu identifizieren und frühzeitig eine Therapie einzuleiten [Littlejohn EA et al., 2018].

3.3.1. Klinische Untersuchung und Anamnese

Eine gründliche Anamnese ist der erste und wichtigste Schritt zur Diagnosestellung. Der Arzt sammelt Informationen über:

Symptomverlauf: Dauer, Intensität und Häufigkeit von Symptomen wie Gelenkschmerzen, Morgensteifigkeit oder Fieber.

Familiäre Vorerkrankungen: Rheumatische Erkrankungen können genetische Komponenten aufweisen. Familienanamnese ist daher ein zentraler Bestandteil.

Auslösende Faktoren: Informationen über vergangene Infektionen, Traumata oder Stressereignisse, die als Trigger fungiert haben könnten [Haville S et al., 2022].

Die klinische Untersuchung folgt der Anamnese und dient dazu, die Verdachtsdiagnose zu erhärten oder auszuschließen. Dabei werden die Gelenke und der allgemeine Zustand des Patienten systematisch überprüft [Koduri G et al., 1969].

Sie beginnt mit der Inspektion, bei der typische Merkmale wie Schwellungen und Deformitäten in kleinen Gelenken, insbesondere der Hände und Füße, beurteilt werden. Die Palpation dient zur Feststellung von Druckschmerz, Schwellung und Überwärmung, die auf aktive Entzündungsprozesse hinweisen. Studien haben gezeigt, dass frühe Veränderungen in kleinen Gelenken ein charakteristisches Zeichen der RA sind [Grassi W et al., 1998].

Zusätzlich prüft der Arzt die Beweglichkeit der Gelenke, wobei Einschränkungen auf entzündliche oder strukturelle Schäden hinweisen können. Extraartikuläre Manifestationen, wie Rheumaknoten oder Augenveränderungen, liefern weitere diagnostische Hinweise. Funktionelle Tests und Fragebögen wie der HAQ unterstützen die Beurteilung der Krankheitsaktivität und der Auswirkungen auf den Alltag [Ruiz-Esquide V et al., 2013].

Die klinische Untersuchung wird durch Labor- und Bildgebungsverfahren ergänzt, bleibt jedoch entscheidend für die frühzeitige Erkennung und Bewertung der Schwere der Erkrankung [Haville S et al., 2022]. .

3.3.2. Labordiagnostik

Die Labordiagnostik spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA), insbesondere durch den Nachweis spezifischer Autoantikörper wie Rheumafaktor (RF) und anti-citrullinierte Proteinantikörper (Anti-CCP). Diese serologischen Marker ermöglichen eine frühzeitige Diagnose, tragen zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen bei und liefern Hinweise auf den Krankheitsverlauf [Wasserman A et al., 2018].

Der **Rheumafaktor (RF)** ist einer der ältesten diagnostischen Marker der RA. Es handelt sich um einen Autoantikörper, der gegen den Fc-Teil von Immunglobulin G gerichtet ist. RF ist bei etwa 70-80 % der Patienten mit RA nachweisbar, jedoch nicht spezifisch, da er auch bei anderen Erkrankungen wie Lupus erythematodes oder Sjögren-Syndrom sowie bei älteren gesunden Personen vorkommen kann [Manning VL et al., 2014].. Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität von RF für RA hoch ist, die Spezifität jedoch eingeschränkt bleibt. Ein hoher RFTiter wird oft mit schwereren Verlaufsformen der RA assoziiert [Abdelhafiz D et al., 2023].

Anti-CCP-Antikörper hingegen sind hochspezifisch für RA und gelten als ein diagnostischer Durchbruch. Diese Antikörper richten sich gegen citrullinierte Proteine, die durch posttranslationale Modifikationen während der Entzündung entstehen. Ihre Spezifität für RA

liegt bei über 90 %, und sie können Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome nachweisbar sein. In einer Studie von [Nielen et al. 2004] wurde festgestellt, dass Anti-CCP-Antikörper eine prädiktive Rolle für die Entwicklung von RA spielen und mit aggressiveren Verlaufsformen assoziiert sind. Ihr Nachweis ist daher nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Prognose von zentraler Bedeutung [Karami P et al., 2024].

Zusätzlich zu diesen Antikörpern werden in der Labordiagnostik Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (**CRP**) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (**BSG**) gemessen, die die Krankheitsaktivität widerspiegeln. Während RF und Anti-CCP spezifische Hinweise auf RA geben, liefern CRP und BSG Informationen über das Ausmaß der systemischen Entzündung [Abdelhafiz D et al., 2023]..

Neben den klassischen serologischen Tests kommen bei der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis RA auch ergänzende Laboruntersuchungen wie der ANA-Test, die HLA-Typisierung und die Bestimmung von Komplementfaktoren zum Einsatz, insbesondere bei komplexeren oder atypischen Fällen.

Der **ANA-Test** (Antinukleäre Antikörper) dient vor allem dazu, andere Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses oder Sjögren-Syndrom auszuschließen, die RA ähneln können. Bei RA ist er selten positiv, hat aber eine differenzialdiagnostische Bedeutung [Seizer L et al., 2023].

Die **HLA-Typisierung** untersucht genetische Prädispositionen, wobei HLA-DR4 und HLADR1 eng mit RA assoziiert sind. Diese Marker werden vor allem in der Forschung oder bei familiärer Häufung eingesetzt, da sie mit einem höheren Krankheitsrisiko und schwereren Verläufen verbunden sind [Pope JE et al., 2020].

Die **Komplementfaktoren** (C3 und C4) sind bei RA meist normal oder leicht erniedrigt. Eine deutliche Senkung weist jedoch auf andere Autoimmunerkrankungen wie Lupus hin. Sie sind daher vor allem für die Differenzialdiagnostik von Bedeutung [Wasserman A et al., 2018].

3.3.3. Bildgebende Verfahren

Bildgebende Methoden sind ein integraler Bestandteil der rheumatologischen Diagnostik, insbesondere zur Beurteilung von Gelenkschäden und Entzündungen.

Röntgen

Das Röntgenbild ist das Standardverfahren zur Dokumentation von Gelenkschäden bei RA, insbesondere im Verlauf der Erkrankung. Typische Befunde sind:

- **Gelenkspaltverschmälerung**, verursacht durch den Abbau von Knorpel.
- **Knochenerosionen**, die durch den entzündungsbedingten Abbau des subchondralen Knochens entstehen.
- **Weichteilschwellung**, die auf eine Synovitis hinweist.

In frühen Stadien ist das Röntgen jedoch weniger sensitiv, da strukturelle Schäden erst später sichtbar werden. Einige Studien haben die Bedeutung des Röntgens zur Beurteilung des Fortschreitens der Krankheit betont [Adami G et al., 2019].

Der Ultraschall

ist eine empfindlichere Methode zur Erkennung von frühen entzündlichen Veränderungen. Mit hochauflösender Technik lassen sich nachweisen:

- **Synovitis** (Entzündung der Gelenkschleimhaut).
- **Tenosynovitis** (Sehnenscheidenentzündung).
- **Ergüsse** in Gelenken.

Der Einsatz von Doppler-Ultraschall ermöglicht die Bewertung der Durchblutung, ein Indikator für aktive Entzündungen. Studien [Wakefield et al., 2000] zeigen, dass Ultraschall Veränderungen detektieren kann, bevor sie im Röntgen sichtbar sind.

Magnetresonanztomografie (MRT)

Das MRT ist besonders hilfreich in frühen Stadien der RA, da es hochsensitive Einblicke in Weichteil- und Knochenveränderungen bietet. Typische Befunde umfassen:

- **Synoviale Hyperplasie** und Flüssigkeitsansammlungen.
- **Knochenmarködem**, ein Hinweis auf aktive Entzündung und Risiko für Knochenzerstörung.
- **Frühere Erosionen**, die im Röntgen noch nicht erkennbar sind.

Studien wie haben gezeigt, dass das MRT eine höhere Sensitivität bei der Erkennung von Frühschäden bietet [Seizer L et al., 2023].

Szintigrafie

Die Szintigrafie wird eingesetzt, um die Aktivität von Entzündungen in mehreren Gelenken gleichzeitig darzustellen. Sie basiert auf der Anreicherung radioaktiver Marker in entzündetem Gewebe, ist jedoch weniger spezifisch als andere Verfahren [Adami G et al., 2019].

Studien zeigen, dass die frühzeitige Diagnose und der Beginn einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMARDs) innerhalb der ersten 12 Wochen nach Symptombeginn entscheidend sind, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen und die Prognose zu verbessern. Forschungsergebnisse unterstreichen, dass moderne Bildgebungsverfahren wie MRT und Ultraschall zusammen mit serologischen Tests die Sensitivität und Spezifität der Diagnose erhöhen können [Sanmartí R et al., 2013].

3.4. Formen rheumatischer Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern

Die JIA ist die häufigste chronische entzündliche Erkrankung im Kindesalter. Sie wird als eine heterogene Gruppe von Autoimmunerkrankungen definiert, die mindestens sechs Wochen andauern und vor dem 16. Lebensjahr beginnen. Im Gegensatz zur RA bei Erwachsenen umfasst die JIA verschiedene Subtypen, darunter die oligoartikuläre Form (häufigste), die polyartikuläre Form (seropositiv oder seronegativ) und die systemische Form (auch StillSyndrom genannt).

Diese Subtypen unterscheiden sich in ihrem klinischen Verlauf, immunologischen Merkmalen und Therapieansätzen [Singsen BH et al., 1995].

Eine wegweisende Studie zeigte, dass die systemische JIA eine eigenständige Erkrankung mit spezifischen pathophysiologischen Mechanismen ist, die sich deutlich von der RA unterscheidet. Während die systemische JIA durch eine starke Aktivierung des angeborenen Immunsystems (z. B. Makrophagenaktivierungssyndrom) geprägt ist, dominieren bei der polyartikulären Form adaptive Immunreaktionen, ähnlich wie bei der RA [Petty et al., 2001].

Die klinischen Symptome der JIA variieren je nach Subtyp erheblich.

- **Oligoartikuläre JIA:** Sie betrifft weniger als fünf Gelenke, meist die großen Gelenke wie Knie oder Knöchel, und tritt vor allem bei Mädchen im Alter von 1–6 Jahren auf. Häufig ist eine asymptomatische Uveitis (Entzündung der Augen) vorhanden.
- **Polyartikuläre JIA:** Diese Form ähnelt der RA und betrifft fünf oder mehr Gelenke, häufig symmetrisch. Seropositive Fälle zeigen eine größere Ähnlichkeit zur RA bei Erwachsenen, während seronegative Fälle weniger erosive Gelenkschäden aufweisen.
- **Systemische JIA:** Sie zeichnet sich durch hohes, wiederkehrendes Fieber, einen flüchtigen Hautausschlag und systemische Entzündung (z. B. Perikarditis, Hepatosplenomegalie) aus.

Ein wichtiges Merkmal der JIA ist ihre Auswirkung auf das Wachstum und die Entwicklung. Chronische Entzündungen und die Langzeitanwendung von Glukokortikoiden können Wachstumsverzögerungen, Knochenschwund und Fehlstellungen der Gelenke verursachen. Eine Studie hat zeigte, dass bis zu 30 % der Kinder mit JIA signifikante Wachstumsstörungen entwickeln, insbesondere bei systemischen und polyartikulären Formen [Giancane G et al., 2016].

Die genauen Ursachen der JIA sind noch nicht vollständig geklärt, aber es wird eine Kombination aus genetischen und umweltbedingten Faktoren vermutet.

- **Genetische Faktoren:** HLA-Allele wie HLA-DR4 und HLA-DR1 spielen eine Rolle, insbesondere bei seropositiven Fällen. Allerdings sind die genetischen Assoziationen bei der JIA weniger ausgeprägt als bei der RA. Studien wie die von [Singsen BH et al., 1995] identifizierten spezifische genetische Marker, die die Heterogenität der JIA unterstreichen.

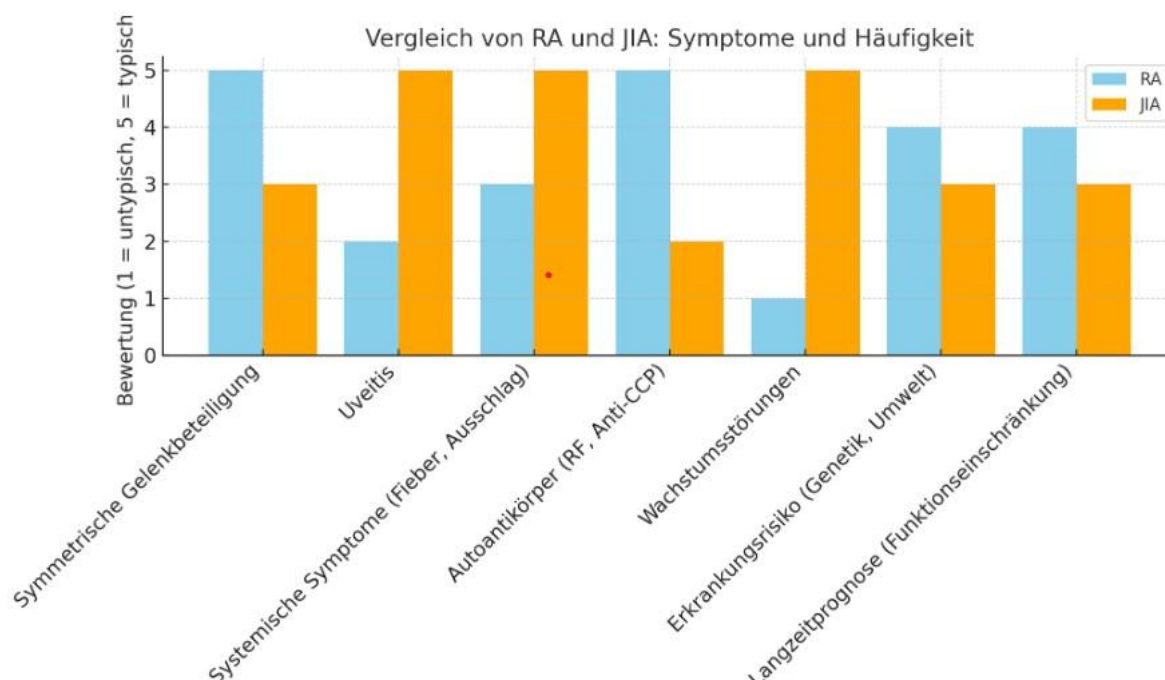
- **Umweltfaktoren:** Infektionen und Stress könnten Triggerfaktoren für die Krankheitsentstehung sein.
- **Pathogenese:** Im Gegensatz zur RA, die durch Autoantikörper wie Rheumafaktor (RF) und anti-CCP charakterisiert wird, sind diese Marker bei der JIA oft negativ. Die Entzündung bei JIA wird durch eine Dysregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems ausgelöst, wobei Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α eine zentrale Rolle spielen.

Ein Vergleich der Pathogenese zwischen JIA und RA zeigt, dass bei JIA vor allem IL-6 eine dominierende Rolle spielt, wie von [Smolen J. S. et al., 2016] in einer Studie zu Tocilizumab (IL-6-Inhibitor) hervorgehoben wurde. Dies erklärt, warum IL-6-Inhibitoren bei JIA besonders wirksam sind.

Hier ist eine übersichtliche und professionell gestaltete Tabelle, die die wichtigsten Unterschiede zwischen RA und JIA zusammenfasst [Petty RE et al., 2004],[Smolen J. S. et al., 2016]:

Merkmal	RA bei Erwachsener	JIA bei Kinder
Alter beim Auftreten	Häufig zwischen 30 und 50 Jahren.	Vor dem 16. Lebensjahr.
Definition	Chronische, systemische Autoimmunerkrankung mit primärem Befall der Synovialgelenke.	Heterogene Gruppe entzündlicher Erkrankungen mit verschiedenen Subtypen (oligoartikulär, polyartikulär, systemisch).
Subtypen	Einheitliche Erkrankung.	Mehrere Subtypen: Oligoartikulär (häufig), polyartikulär (seropositiv/seronegativ), systemisch (Still-Syndrom).
Serologir	Rheumafaktor (RF) und anti-CCP Antikörper fast immer positiv.	Meist RF- und anti-CCP-negativ; nur bei seropositiver polyartikulärer Form positiv.
Pathogenese	Dysregulation des adaptiven Immunsystems, Autoantikörper spielen zentrale Rolle.	Kombination aus Dysregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems, besonders IL-1 und IL-6 beteiligt.
Systemische Symptome	Extraartikuläre Manifestationen wie Rheumaknoten, Vaskulitis und Lungenfibrose.	Häufig Fieber, Hautausschläge und Organbeteiligung bei der systemischen Form.

Gelenkbeteiligung	Symmetrische Beteiligung kleiner Gelenke (Hände, Füße).	Häufig asymmetrische Beteiligung großer Gelenke (z. B. Knie) bei oligoartikulären Formen.
Extraartikuläre Manifestationen	Selten Uveitis.	Uveitis ist häufig, besonders bei oligoartikulärer JIA.
Langzeitfolgen	Gelenkzerstörung, Funktionsverlust.	Wachstumsstörungen, Fehlstellungen und Entwicklungsverzögerungen.
Prognose	Gute Kontrolle der Erkrankung durch moderne Therapien, jedoch oft chronischer Verlauf.	Variabel: Oligoartikuläre Form hat gute Prognose; polyartikuläre und systemische Formen können schwerwiegender sein.



Dies Diagramm vergleicht rheumatoide Arthritis (RA) und juvenile idiopathische Arthritis (JIA) basierend auf Symptomen und Merkmalen wie symmetrische Gelenkbeteiligung, Uveitis, systemische Symptome, Autoantikörper, Wachstumsstörungen, Erkrankungsrisiko und Langzeitprognose. Es zeigt, wie stark diese Merkmale für jede Erkrankung ausgeprägt sind [Martini A et al., 2012]}

4. THERAPIEN UND BEHANDLUNGSANSÄTZE

4.1. Überblick über Arzneistoffe und Therapieoptionen

Die Grundstrategie der Behandlung von rheumatoider Arthritis besteht in der sofortigen Intervention nach der Diagnose, noch vor dem Beginn der Gelenkzerstörung, um die Arthritis zu unterdrücken und eine Remission herbeizuführen. Therapeutische Strategien sollten auf der Grundlage einer umfassenden Bewertung der Krankheitsaktivität, der bildgebenden Befunde (z. B. Röntgenbefunde), der Komplikationen und der Komorbiditäten festgelegt werden [Demoruelle MK et al., 2012]. Zusammengesetzte objektive Indizes wie SDAI, CDAI und DAS28 werden häufig zur Bewertung der Krankheitsaktivität verwendet. Das therapeutische Ziel ist die Remission, definiert als ein klinischer Zustand, bei dem in Zukunft weder die Gelenkzerstörung noch die Funktionsstörung fortschreiten. Boolesche Remissions- und numerische Ziele wie ein SDAI-Score $\leq 3,3$ und ein CDAI-Score $\leq 2,8$ wurden statistisch als Remissionskriterien festgelegt [Fernández Matilla M, et al., 2016].

Im Mittelpunkt der modernen Therapieansätze stehen sogenannte krankheitsmodifizierende Medikamente, die den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflussen. Dazu gehören konventionelle synthetische Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) wie Methotrexat, sowie neuere, gezielt wirkende Biologika und Januskinase (JAK)-Inhibitoren.

Diese Therapieformen beruhen auf einem immer tieferen Verständnis der zugrunde liegenden Immunmechanismen und Entzündungsprozesse bei RA [Demoruelle MK et al., 2012].

4.2. Wirkmechanismen und Nebenwirkungen

Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) sind eine wichtige Klasse von Medikamenten zur Behandlung von RA, die den Krankheitsverlauf verändern können.

•

Methotrexat (MTX):

MTX ist das am häufigsten verwendete Medikament zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und gilt als "Goldstandard" unter den krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs). Es wirkt, indem es das Immunsystem unterdrückt und die Entzündung hemmt, die durch RA verursacht wird. MTX ist ein Folsäure-Antagonist, der ursprünglich im 1947 als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Krebs entwickelt wurde und seit den 1980er Jahren eine der Standardtherapien bei RA ist [Torres RP et al., 2022]. Bei RA wirkt es jedoch durch mehrere Mechanismen darunter: blockiert das Enzym Dihydrofolatreduktase, was die Umwandlung von Dihydrofolsäure in Tetrahydrofolsäure verhindert. Dies führt zu einer Hemmung der DNA-Synthese, insbesondere in schnell teilenden Zellen wie Immunzellen. MTX reduziert auch die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Diese Zytokine spielen eine Schlüsselrolle bei der Entzündung, die zu den Gelenkschäden bei RA führt [Kamin EJ et al., 1969].

MTX hat in vielen Studien gezeigt, dass es eine effektive Langzeitkontrolle der RA ermöglicht. Die Wirkung tritt in der Regel nach 4-6 Wochen ein und kann bis zu 3 Monate dauern, um die volle Wirkung zu entfalten. Laut einer Meta-Analyse von einiger Studie, die über 30 klinische Studien analysierte, zeigte Methotrexat eine signifikante Verbesserung der Gelenksymptome, der körperlichen Funktion und eine Verlangsamung des radiologischen Fortschreitens der Krankheit im Vergleich zu Placebo [Koduri G, et al., 2023].

MTX wird häufig in Kombination mit anderen DMARDs, wie TNF-alpha-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab) oder JAK-Inhibitoren (Tofacitinib), verwendet. Diese Kombinationen führen zu einer synergistischen Wirkung und bieten eine bessere Krankheitskontrolle. Die Studien haben gezeigt, dass die Kombination von Methotrexat und Etanercept eine deutlich bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität bot als jedes Medikament allein [Zhao Z et al., 2022].

Obwohl Methotrexat als sehr wirksam gilt, ist es wichtig, die Nebenwirkungen zu beachten wie Übelkeit und Erbrechen, die durch subkutane Injektionen gemildert werden können und sowie Mundschwüre und Haarverlust. Langfristige Methotrexat-Einnahme kann zu

•
Leberfunktionsstörungen führen. Regelmäßige Bluttests zur Überprüfung der Leberwerte sind daher erforderlich. Die Studie hat gezeigt, dass bei langfristiger Einnahme von Methotrexat etwa 15-20 % der Patienten erhöhte Leberenzymwerte aufwiesen[Koduri G, et al., 2023].

Leflunomid und Sulfasalazin:

Werden häufig bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder -Ineffizienz eingesetzt. Diese Medikamente hemmen ebenfalls Entzündungen, aber durch unterschiedliche Mechanismen.

Leflunomid hemmt das Enzym **Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH)**, das für die Pyrimidinsynthese und somit für die DNA-Synthese in schnell proliferierenden Zellen notwendig ist und hemmt sowie die Proliferation von T-Zellen. Leflunomid ist vergleichbar mit Methotrexat in Bezug auf seine Wirksamkeit bei der Linderung von RA-Symptomen und der Verlangsamung der Gelenkzerstörung [Alfaro-Lara R et al., 2019].

Eine große, randomisierte kontrollierte Studie verglich Leflunomid mit Methotrexat und Sulfasalazin. Die Studie zeigte, dass Leflunomid signifikant die Krankheitsaktivität senkte und zu einer Verbesserung der Gelenkfunktion führte, wobei es in seiner Wirksamkeit Methotrexat ebenbürtig war [Solomon JJ et al., 20023].

Biologische DMARDs (bDMARDs)

Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs) sind eine Klasse von Medikamenten, die in die immunologischen Prozesse eingreifen, welche zur Entzündung und Gewebeschädigung bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis (RA) führen. Im Gegensatz zu herkömmlichen, chemisch synthetisierten DMARDs, die breiter wirken, zielen bDMARDs auf spezifische Proteine, Zellen oder Signalwege des Immunsystems ab, die eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der RA spielen [Singh JA et al., 2015]. Sie werden biotechnologisch hergestellt, meist aus lebenden Zellen, und wirken sehr spezifisch auf molekulare Strukturen. bDMARDs greifen gezielt in bestimmte Signalwege oder Zellfunktionen ein, die zur Entzündung und Zerstörung des Gelenkgewebes beitragen. Die bekanntesten Zielstrukturen sind Zytokine wie TNF- α , IL-6, B-Zellen und die T-ZellKostimulation [Singh JA. Et al., 2022].

In den 1990er Jahren erlebte die RA-Therapie einen Durchbruch mit der Entwicklung der Biologika, die gezielt auf Komponenten des Immunsystems abzielen [Singh JA et al., 2015].

Zu den wichtigsten gehören:

•

TNF- α -Inhibitoren

TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das eine zentrale Rolle in der pathologischen Entzündungsreaktion bei RA spielt. Es wird hauptsächlich von Makrophagen und anderen Immunzellen produziert und aktiviert die Freisetzung weiterer entzündungsfördernder Zytokine, was die Gelenkschädigung antreibt. TNF- α -Inhibitoren sind entweder monoklonale Antikörper (z.B. Infliximab, Adalimumab) oder lösliche Rezeptoren (z.B. Etanercept), die TNF- α neutralisieren, indem sie es direkt binden oder blockieren [Pope JE et al., 2020].

Diese Hemmung führt dazu, dass die entzündliche Kaskade unterbrochen wird, die durch TNF α aktiviert wird. Damit werden weitere proinflammatorische Moleküle wie Interleukin-1 (IL1) und Interleukin-6 (IL-6) nicht mehr in dem gleichen Ausmaß produziert. Dies reduziert die Rekrutierung von Entzündungszellen wie T-Zellen und Makrophagen in das Gelenkgewebe, verringert die Schädigung der Synovia (Gelenkinnenhaut) und stoppt die Gelenkzerstörung [Lin YJ et al., 2020].

• *Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Inhibitoren*

IL-6 ist ein weiteres wichtiges Zytokin, das bei RA in hohen Konzentrationen vorkommt und zu Entzündung und systemischen Symptomen wie Fieber, Fatigue und Anämie beiträgt. IL-6-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Tocilizumab, Sarilumab) binden an den IL-6-Rezeptor und verhindern die Bindung von IL-6, was die Signalweiterleitung und die Aktivierung entzündlicher Prozesse unterbricht. Durch die Blockade der IL-6-vermittelten Signale wird die Produktion von Akutphasenproteinen wie CRP (C-reaktives Protein) und die Freisetzung von weiteren proinflammatorischen Mediatoren verhindert. Dies führt zu einer Reduktion der systemischen und lokalen Entzündung und schützt die Gelenke vor weiterer Zerstörung [Pavlov-Dolijanovic S et al., 2023]

-

- ***B-Zell-depletierende Therapien***

B-Zellen spielen eine Rolle bei der Antigenpräsentation, der Produktion von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren und anti-CCP-Antikörpern) und der Förderung entzündlicher Reaktionen.

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche von B-Zellen richtet. Durch Bindung an CD20 wird eine Zytotoxizität ausgelöst, die zur Depletion von B-Zellen führt. Die Depletion von B-Zellen reduziert die Autoantikörperproduktion und hemmt dadurch indirekt die entzündlichen Mechanismen, die

zur Gelenkschädigung führen. Da B-Zellen auch T-Zellen aktivieren, trägt Rituximab zur Reduzierung der T-Zell-abhängigen Entzündungsreaktionen bei [Lin YJ et al., 2020].

- ***T-Zell-Kostimulationsinhibitoren (Abatacept)***

T-Zellen sind zentrale Regulatoren des Immunsystems und spielen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von Immunzellen und der Förderung von Entzündungen in den Gelenken. Um vollständig aktiviert zu werden, benötigen T-Zellen neben dem Antigen zwei Signale: das erste durch den MHC-Komplex und das zweite durch kostimulatorische Moleküle (CD28-B7-Interaktion) [Cope AP et al., 2024].

Abatacept ist ein Fusionsprotein, das die CD28-B7-Kostimulation blockiert, indem es an das B7-Molekül auf antigenpräsentierenden Zellen (APCs) bindet und somit die Interaktion mit CD28 auf T-Zellen verhindert. Ohne dieses zweite Signal werden T-Zellen anergisch (funktionell inaktiv), was zu einer Verminderung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation führt. Dies hemmt die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und reduziert die Entzündung und Zerstörung des Gelenkgewebes [Guo H et al., 2023].

- ***IL-1-Inhibitoren (Anakinra)***

IL-1 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das ebenfalls eine Rolle bei der Gelenkschädigung spielt, indem es knorpelabbauende Enzyme stimuliert und die Produktion von MatrixMetalloproteinasen (MMPs) fördert, die das Gewebe abbauen. Anakinra ist ein rekombinanter IL-1-Rezeptorantagonist, der IL-1 blockiert, indem er an den IL-1-Rezeptor bindet und so dessen Aktivierung verhindert. Dadurch wird die Kaskade entzündlicher Reaktionen, die durch IL-1 vermittelt wird, unterbrochen, was zur Reduktion der Entzündung und zum Schutz des Knorpelgewebes führt [Anzaghe M et al., 2020].

Die klinische Wirksamkeit von bDMARDs wurde in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt. Diese Medikamente reduzieren die Krankheitsaktivität, verbessern die körperliche Funktion und verhindern radiologisch nachweisbare Gelenkschäden bei RA-Patienten, insbesondere bei solchen, die auf konventionelle DMARDs wie Methotrexat nicht ausreichend ansprechen. Jedoch sind bDMARDs auch mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden, insbesondere für opportunistische Infektionen, da sie in das Immunsystem eingreifen. Daher müssen Patienten engmaschig überwacht und potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig behandelt werden [Koloumas M et al., 2019].

• *Januskinase (JAK)-Inhibitoren*

Januskinasen (JAKs) sind eine Gruppe von Enzymen Tyrosinkinase, die eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion vieler Zytokine und Wachstumsfaktoren spielen. Es gibt vier JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Diese Enzyme sind in der Lage, Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch Zellmembranen zu leiten und dadurch die Genexpression und Zellaktivität zu regulieren. Diese Signalwege sind wichtig für die Immunantwort und entzündliche Prozesse [Pavlov-Dolijanovic S et al., 2023].

JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib blockieren die Aktivität von JAKs, indem sie sich an die ATP-Bindungsstelle der Januskinasen binden und verhindern, dass Signale weitergeleitet werden. Dadurch werden entzündungsfördernde Prozesse, die bei RA zu Gewebeschäden führen, unterbrochen [Lee EB et al., 2014].

Bei RA ist das Immunsystem überaktiv und produziert übermäßig viele entzündungsfördernde Zytokine, wie z. B. Interleukine (IL-6, IL-12) und Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α). Diese Zytokine aktivieren JAKs, die wiederum Signalwege in den Zellen aktivieren, die zur Produktion weiterer entzündlicher Mediatoren führen [Pavlov-Dolijanovic S et al., 2023]. JAK-Inhibitoren wirken, indem sie diese Signalwege unterbrechen. Konkret hemmen sie die Aktivierung des sogenannten JAK/STAT-Signalwegs (Signal Transducer and Activator of Transcription). Dieser Weg spielt eine entscheidende Rolle bei der Expression entzündungsfördernder Gene. Durch die Hemmung der JAKs wird die Übertragung dieser Signale gestoppt, was zu einer Reduktion der Entzündung und der Symptome von RA führt [Guo H et al., 2023].

Zahlreiche klinische Studien haben gezeigt, dass JAK-Inhibitoren bei RA-Patienten eine ähnliche oder sogar überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu herkömmlichen DMARDs (wie Methotrexat) und Biologika (wie TNF-Inhibitoren) haben können. Darüberhinaus zeigen die Studien, dass Tofacitinib eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität und Gelenkfunktion bei Patienten erreichte, die entweder Methotrexat nicht vertrugen oder darauf nicht ausreichend ansprachen. Der ACR50-Score (Verbesserung der Krankheitsaktivität um 50%) war im Vergleich zu Placebo signifikant höher [Lin YJ et al., 2020].

• *Glukokortikoide*

Glukokortikoide, wie Prednison oder Methylprednisolon binden an spezifische intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren (GR) in nahezu allen Zellen des Körpers. Einmal gebunden, wird der Rezeptor aktiviert und wandert in den Zellkern, wo er die Expression entzündungsfördernder Gene herunterreguliert und die Expression entzündungshemmender Gene fördert. GCs reduzieren die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1 und IL-6. Diese Zytokine sind zentrale Treiber der Gelenkentzündung bei RA und sowie hemmen die Aktivierung und Funktion von Immunzellen wie T-Lymphozyten, Makrophagen und Neutrophilen, was die Entzündung und das Gewebeschäden in den Gelenken vermindert [Multz CV et al., 1969].

Die Wirksamkeit von Glukokortikoiden ist gut dokumentiert. Sie bieten eine schnelle Linderung der Symptome wie Schmerz und Schwellung und können den progressiven Gelenkschaden verlangsamen. Dennoch sollten sie aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen nicht langfristig eingesetzt werden [Moore MN et al., 2021].

Studien haben gezeigt, dass eine Kombination von niedrig dosierten Glukokortikoiden mit Methotrexat und Sulfasalazin über einen Zeitraum von 56 Wochen signifikant bessere klinische Ergebnisse bei RA-Patienten erzielte als Methotrexat allein. Eine Studie untersuchte die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von niedrig dosierten Glukokortikoiden (≤ 5 mg Prednison pro Tag) bei älteren RA-Patienten. Sie zeigte, dass diese niedrige Dosierung eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität mit akzeptablem Sicherheitsprofil erreichen kann [Elsouri KN et al., 2023].

Man muss darauf beachten, dass die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden wie Osteoporose, Hypoglykämie, Gewichtszunahme und Cushing-Syndrom [Singh JA. Et al., 2022].

4.3. Unterschiede in der Therapie bei Erwachsenen und Kinder

Der Unterschied in der Therapie von rheumatoider Arthritis (RA) zwischen Erwachsenen und Kindern (juvenile idiopathische Arthritis, JIA) liegt in den verschiedenen Krankheitsverläufen,

Therapieansätzen und dem Ansprechen auf Medikamente. JIA ist die häufigste Form von chronischer Arthritis bei Kindern, während RA eine Autoimmunerkrankung ist, die typischerweise Erwachsene betrifft [Lockie LM et al., 1948].

Die Therapie der RA bei Erwachsenen umfasst häufig eine Kombination aus konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs), biologischen DMARDs (bDMARDs) und zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs). Die Behandlung beginnt meist mit konventionellen synthetischen DMARDs (z.B. Methotrexat), und bei unzureichendem Ansprechen werden biologische DMARDs oder zielgerichtete synthetische DMARDs hinzugefügt. Medikamente wie Methotrexat werden meist oral verabreicht, und die Dosen sind im Allgemeinen höher als bei Kindern. Bei unzureichendem Ansprechen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen wird auf subkutane oder intravenöse Applikation umgestellt, insbesondere bei biologischen DMARDs wie Infliximab [Bansal N et al., 2023].

Eine große multizentrische Studie zu TNF-Inhibitoren bei RA zeigte, dass etwa 60-70 % der Erwachsenen nach einem Jahr auf die Therapie ansprechen. JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib wurden in mehreren Phase-III-Studien evaluiert und zeigen eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität bei Erwachsenen, die auf csDMARDs oder bDMARDs nicht ausreichend ansprechen.

Bei Erwachsenen besteht ein höheres Risiko für Langzeitnebenwirkungen, insbesondere Infektionen durch Immunsuppression, Leber- und Nierenschäden sowie das Risiko für maligne Erkrankungen unter biologischen und zielgerichteten DMARDs. Die Therapie wird engmaschig überwacht, insbesondere bei älteren Patienten oder solchen mit Komorbiditäten [Pavlov-Dolijanovic S et al., 2023].

Das Therapieziel bei Kinder liegt ebenfalls in der Reduktion der Entzündung und der Vermeidung von Gelenkschäden, allerdings steht zusätzlich das Verhindern von Wachstumsstörungen und Entwicklungsverzögerungen im Vordergrund. Auch psychologische Aspekte spielen eine Rolle, da Kinder in wichtigen Wachstumsphasen emotional und sozial gefördert werden müssen. Auch bei JIA beginnt die Therapie meist mit Methotrexat, allerdings in niedrigeren, gewichtsangepassten Dosen. Kinder neigen häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, weshalb Methotrexat oft subkutan verabreicht wird. Die Therapie wird bei Kindern langsamer eskaliert, um Nebenwirkungen auf das sich entwickelnde Immunsystem zu minimieren [Singh JA. Et al., 2022].

TNF-Inhibitoren wie Etanercept sind besonders bei polyartikulärer JIA effektiv, während bei systemischer JIA häufig IL-1-Inhibitoren (Anakinra) oder IL-6-Inhibitoren (Tocilizumab) zum Einsatz kommen. Diese Medikamente haben sich als besonders wirksam bei systemischen Entzündungsreaktionen erwiesen, die bei Erwachsenen in dieser Form seltener auftreten.

Studien zu Etanercept bei Kindern mit polyartikulärer JIA zeigten eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität, wobei etwa 80 % der Kinder nach sechs Monaten eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität erreichten.

Kinder müssen besonders engmaschig überwacht werden, um Entwicklungsverzögerungen, Wachstumsstörungen und immunologische Risiken zu minimieren. Das Risiko für Infektionen ist aufgrund des unreifen Immunsystems bei Kindern höher. Langzeitstudien zeigen, dass die frühzeitige aggressive Therapie mit bDMARDs bei Kindern das Risiko für bleibende Gelenkschäden senkt, aber Wachstumsprobleme und andere Entwicklungsrisiken müssen beachtet werden[Bansal N et al., 2023].

4.4. Frühzeitige Therapie und Langzeitprognose

Frühzeitige Therapie und Langzeitprognose bei rheumatoider Arthritis (RA) sind eng miteinander verbunden, da eine frühzeitige und wirksame Behandlung den Krankheitsverlauf erheblich beeinflussen kann.

Die frühzeitige Therapie von RA, insbesondere innerhalb der ersten Monate nach Symptombeginn, ist entscheidend für das Erreichen einer Remission oder zumindest einer niedrigen Krankheitsaktivität. Dies wird häufig als "therapeutisches Fenster der Gelegenheit" bezeichnet, in dem das Fortschreiten der Erkrankung noch am ehesten verhindert werden kann [Kamin EJ et al., 1969].

Das Ziel der frühzeitigen Therapie ist die frühzeitige Anwendung von krankheitsmodifizierenden Medikamenten, um irreversible Gelenkdeformitäten zu vermeiden. Patienten können durch frühzeitige Behandlung langfristig eine höhere Lebensqualität und Mobilität bewahren [Demoruelle MK et al., 2012].

Eine Studie hat gezeigt, dass Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Symptombeginn mit einer aggressiven Kombinationstherapie behandelt wurden, signifikant bessere

Langzeitergebnisse erzielten als solche, die erst später behandelt wurden. Andre Studie hat gezeigt, dass der Nutzen einer frühzeitigen intensiven Behandlung, insbesondere durch die Kombination von Methotrexat und TNF-Inhibitoren, untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass eine intensive, frühzeitige Therapie eine höhere Remissionsrate und eine geringere Progression von Gelenkschäden ermöglichte [Koduri G, et al., 2023].

Die Langzeitprognose von RA-Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter das Timing und die Art der Therapie, genetische Veranlagungen und Begleiterkrankungen. Die wichtigsten langfristigen Ziele der Therapie umfassen die Vermeidung von Behinderungen, die Kontrolle der systemischen Entzündung und die Reduzierung der kardiovaskulären Risiken, die bei RA erhöht sind.

Studien zeigen, dass Patienten, die frühzeitig eine aggressive Therapie erhalten, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine anhaltende Remission zu erreichen, selbst wenn die Therapie im Laufe der Zeit angepasst oder reduziert wird. Frühzeitige und wirksame Therapie kann die Lebensqualität erheblich verbessern. Dies betrifft nicht nur die Gelenkschmerzen und Beweglichkeit, sondern auch psychologische Aspekte wie Depressionen und Fatigue, die bei RA häufig vorkommen [Fernández-Llanio Comella N et al., 2016].

5. KOMPLIKATIONEN UND LANGZEITFOLGEN

5.1. Potenzielle Komplikationen bei unzureichender Therapie

Bleibt RA unbehandelt oder unzureichend behandelt, kann es zu schwerwiegenden systemischen Komplikationen kommen. Ohne adäquate Kontrolle der Entzündungsaktivität kann RA nicht nur zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung und körperlicher Behinderung führen, sondern auch lebensbedrohliche Folgen haben [Koduri G et al., 2023]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenprobleme, Osteoporose, Infektionen und psychische Störungen. Diese Risiken verdeutlichen die Notwendigkeit einer frühzeitigen, konsequenten und individualisierten Therapie, um die langfristigen Schäden zu minimieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten [DeQuattro K et al., 2017].

- **Progression der Gelenkzerstörung:**

Unzureichend behandelte RA führt zu einer chronischen Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovitis), die zur Gelenkzerstörung führt. Studien haben gezeigt, dass irreversible strukturelle Schäden bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten können, insbesondere wenn die Entzündungsaktivität nicht effektiv unter Kontrolle gebracht wird [Smolen JS et al., 2016]. Radiologische Studien haben gezeigt, dass Gelenkzerstörungen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsbeginn am intensivsten sind, wenn keine wirksame Therapie erfolgt. Die frühzeitige und aggressive Behandlung mit DMARDs kann das Fortschreiten der Gelenkzerstörung erheblich verlangsamen. Ohne solche Interventionen sind Patienten häufig auf orthopädische Eingriffe wie Gelenkprothesen angewiesen [Scott DL, et al., 2010].

- **Invalidität und funktionelle Einschränkungen:**

Langfristig führt die unbehandelte Entzündung zur Deformierung und Funktionsstörung der Gelenke. Dies kann zu schwerer Behinderung führen. Eine Studie hat gezeigt, dass 20 bis 30 % der unbehandelten oder unzureichend behandelten RA-Patienten nach 10 Jahren schwer behindert sind, was erhebliche Auswirkungen auf ihre berufliche und private Lebensqualität hat [Welsing PM et al., 2001].

- **Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen:**

Entzündungsprozesse spielen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von Arteriosklerose, und bei RA-Patienten, die nicht ausreichend behandelt werden, ist das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen deutlich erhöht [Crowson CS et al., 2018]. Studien belegen, dass RA-Patienten ein um etwa 50 % höheres Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall haben als die Allgemeinbevölkerung, insbesondere bei anhaltender Entzündungsaktivität. Die chronische systemische Entzündung fördert die Plaquebildung in den Arterien und erhöht das Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen. Das Fehlen einer wirksamen entzündungshemmenden Behandlung (insbesondere mit bDMARDs wie TNF-Inhibitoren) kann diesen Prozess beschleunigen [England BR et al., 2018].

- **Osteoporose und Frakturrisiko:**

Chronische Entzündungen und die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden (zur Linderung der RA-Symptome) sind starke Risikofaktoren für sekundäre Osteoporose. Eine Meta-Analyse Studie ergab, dass RA-Patienten ein bis zu doppelt so hohes Risiko für

Osteoporose und Frakturen haben wie Menschen ohne RA, insbesondere bei unzureichender Krankheitskontrolle [Orstavik D et al., 2004].

Entzündungsmediatoren wie TNF- α und IL-6 beschleunigen den Knochenabbau, während Glukokortikoide die Knochenneubildung hemmen. Daher führt unzureichende Behandlung sowohl zu einem erhöhten Risiko für Knochenschwund als auch für Frakturen. Dr. JeanPierre Daurès empfiehlt eine frühzeitige Knochendichteüberwachung bei RA-Patienten und betont die Notwendigkeit von kalzium- und vitamin-D-Ergänzungen sowie spezifischer antiresorptiver Therapien bei Patienten mit hohem Frakturrisiko [Wysham KD et al., 2021].

- **Lungenkomplikationen:**

Unbehandelte oder schwer zu behandelnde RA kann auch die Lungen betreffen, insbesondere in Form von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD). Eine Studie hat gezeigt, dass etwa 10 % der RA-Patienten im Laufe der Krankheit eine ILD entwickeln, und das Risiko steigt bei nicht adäquater Kontrolle der Grunderkrankung. Dies kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen [Bongartz T et al., 2010]. RA-assoziierte Lungenbeteiligungen werden oft spät erkannt und dann schlechter auf Behandlungen ansprechen. Regelmäßige Lungenfunktionstests bei RA-Patienten sind daher wichtig [Shaw M et al., 2015].

- **Erhöhte Infektionsanfälligkeit:**

RA-Patienten haben ein erhöhtes Infektionsrisiko, vor allem wenn die Therapie suboptimal ist oder sie Glukokortikoide und immunsuppressive Medikamente wie MTX oder Biologika in zu hohen Dosen verwenden. Laut einer Kohortenstudie von [Doran MF et al., 2002] ist die Infektionsrate bei RA-Patienten doppelt so hoch wie bei der Allgemeinbevölkerung, wobei häufig Pneumonien, Hautinfektionen und Harnwegsinfektionen auftreten. Studien haben gezeigt, dass eine effektive Kontrolle der Entzündung das Infektionsrisiko verringert. Der Schlüssel liegt in der richtigen Balance der Immunsuppression: ausreichend, um die RA zu kontrollieren, aber nicht so stark, dass das Immunsystem übermäßig geschwächt wird [Galloway J et al., 2020].

5.2. Chronifizierung und Auswirkungen auf Lebensqualität

Chronifizierung bedeutet, dass die RA nicht nur eine vorübergehende Krankheit ist, sondern zu einem langanhaltenden, dauerhaften Gesundheitsproblem wird. Im Gegensatz zu einer akuten Entzündung, die bei rechtzeitiger Behandlung abklingen kann, führt die RA durch eine ständige Entzündungsaktivität zu strukturellen Veränderungen in den Gelenken. Eine frühzeitige Behandlung mit konventionellen DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) oder Biologika (bDMARDs) kann den Krankheitsverlauf verlangsamen, jedoch bleibt die RA in vielen Fällen eine chronische Erkrankung, die ständige medizinische Überwachung und Anpassungen der Therapie erfordert [Sanderson T et al., 2010].

Schmerzen sind eines der dominierenden Symptome bei RA und tragen wesentlich zur Beeinträchtigung der Lebensqualität bei. Studien zeigen, dass die Schmerzwahrnehmung bei RA-Patienten stark mit der Krankheitsaktivität korreliert. Eine Studie hat gezeigt, dass bis zu 80 % der RA-Patienten auch nach 10 Jahren Krankheitsverlauf unter chronischen Schmerzen leiden, selbst wenn die Entzündung durch Medikamente kontrolliert wird [Taylor BS et al., 2010]. Die ständige Gelenkentzündung führt zudem zu einer eingeschränkten Beweglichkeit und verminderten Kraft in den betroffenen Gelenken. Diese Einschränkungen wirken sich negativ auf die Fähigkeit der Patienten aus, alltägliche Aktivitäten wie Gehen, Greifen oder Heben durchzuführen, was zu einer deutlichen Reduktion der körperlichen Funktionsfähigkeit führt [Matcham F et al., 2014].

Ohne effektive Therapie kann RA zu dauerhaften Gelenkschäden führen, die schwerwiegende Behinderungen verursachen. Laut einer Langzeitstudie ist ein erheblicher Anteil der RA-Patienten nach 10 Jahren nicht mehr in der Lage, ihrer Arbeit nachzugehen oder alltägliche Aufgaben zu bewältigen. In der Studie wurde festgestellt, dass rund 50 % der Betroffenen nach 10 Jahren arbeitsunfähig sind, insbesondere wenn die Krankheit nicht frühzeitig ausreichend behandelt wird [Young I et al., 2000].

Die psychische Gesundheit von RA-Patienten wird ebenfalls stark beeinträchtigt. Chronischer Schmerz, körperliche Einschränkungen und der Verlust von Unabhängigkeit führen häufig zu Angststörungen und Depressionen [Uhlig T et al., 2014]. Eine Studie hat gezeigt, dass das Risiko für Depressionen bei RA-Patienten um 66 % höher ist als in der Allgemeinbevölkerung. Die ständige Auseinandersetzung mit der Krankheit, dem Schmerz und den Einschränkungen kann zu einem Gefühl der Hilflosigkeit und sozialer Isolation führen [Matcham F et al., 2014].

Ein weiteres häufiges Symptom bei RA ist die sogenannte Fatigue – eine überwältigende Müdigkeit, die durch die chronische Entzündung verursacht wird. Eine Studie ergab, dass bis zu 70 % der RA-Patienten regelmäßig unter schwerer Fatigue leiden, was zu einem zusätzlichen Verlust an Lebensqualität führt. Diese Erschöpfung ist oft nicht proportional zur körperlichen Aktivität und wird durch Ruhe oder Schlaf nicht gelindert [Hewlett S et al., 2010].

Die Behandlung der RA hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert, was zu einer besseren Kontrolle der Krankheitsaktivität und einer höheren Lebensqualität für viele Patienten geführt hat. Medikamente wie Methotrexat, Biologika (z. B. TNF-Inhibitoren) und neuere gezielte synthetische DMARDs (tsDMARDs) wie JAK-Inhibitoren können die

Krankheitsaktivität unterdrücken und so die Lebensqualität verbessern [Uhlig T et al., 2014]. Studien zeigen, dass eine frühzeitige und aggressive Therapie, die auf Remission abzielt, die besten Ergebnisse in Bezug auf die körperliche und psychische Lebensqualität erzielt. Laut einer Studie führte die Behandlung mit modernen Biologika bei 70 % der RA-Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf die Reduktion von Schmerzen, Steifheit und Fatigue. Diese Medikamente greifen gezielt in die Entzündungsprozesse ein, wodurch sie die Gelenkzerstörung verlangsamen und gleichzeitig die Symptome der Krankheit effektiv kontrollieren [Smolen JS et al., 2016].

5.3. Besondere Herausforderungen bei Kindern (Wachstum, Entwicklung)

Kinder mit RA stehen vor spezifischen Herausforderungen, die sich auf ihr Wachstum, ihre körperliche und psychosoziale Entwicklung sowie auf die Langzeitprognose auswirken können.

Wachstumsverzögerung und Skelettentwicklung

Eine der größten Herausforderungen bei Kindern mit RA ist die Wachstumsverzögerung, die durch mehrere Faktoren beeinflusst wird:

Chronische Entzündung: Lang anhaltende Entzündungen beeinflussen den Stoffwechsel und führen zu einer verminderten Produktion von Wachstumsfaktoren wie dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1). Laut einer Studie von [Bechtold et al. 2014] kann der systemische

Entzündungsprozess die Funktion der Wachstumsfugen beeinträchtigen, was zu einer Verzögerung des Längenwachstums führt.

Glukokortikoidtherapie: Glukokortikoide, häufig eingesetzt zur Entzündungshemmung, können das Wachstum zusätzlich hemmen, da sie direkt auf die Knochenwachstumsfugen wirken. Eine Studie hat gezeigt, dass Kinder, die langfristig mit Glukokortikoiden behandelt wurden, signifikant kleinere Endgrößen erreichten [Simonini S et al., 2016].

Kinder mit RA haben ein erhöhtes Risiko für eine verminderte Knochenmineraldichte (Osteopenie) und in schweren Fällen für Osteoporose. Es wurde festgestellt, dass RA-bedingte Inaktivität, zusammen mit der chronischen Entzündung und der Glukokortikoidtherapie, die Knochenentwicklung negativ beeinflusst und das Risiko von Frakturen im Kindes- und Jugendalter erhöht [LeBlanc JC et al., 2005].

Ein weiteres Problem, insbesondere bei unilateraler (einseitiger) Gelenkbeteiligung, ist das asymmetrische Wachstum. Dies kann zu Deformitäten und Fehlstellungen führen, wie zum Beispiel der Beinlängendifferenz. Eine Studie hat gezeigt, dass unbehandelte oder unzureichend kontrollierte Entzündungen zu dauerhaften Gelenkveränderungen führen können, die später chirurgische Korrekturen erfordern [Oen K et al., 2018].

Entwicklungsbezogene Herausforderungen

Chronische Gelenkschmerzen und Bewegungseinschränkungen können die motorische Entwicklung eines Kindes beeinträchtigen. Kinder mit RA sind häufig in ihrer Fähigkeit eingeschränkt, an körperlichen Aktivitäten und Sport teilzunehmen, was zu einer Verzögerung der Fein- und Grobmotorik führen kann. Es wurde gezeigt, dass Kinder mit RA im Vergleich zu gesunden Altersgenossen in Bezug auf körperliche Fähigkeiten und Beweglichkeit signifikante Defizite aufweisen [Bechtold et al. 2014].

Die chronische Krankheit und die damit verbundenen Schmerzen sowie Müdigkeit (Fatigue) können die kognitive Entwicklung und die schulische Leistung negativ beeinflussen. In einer Studie wurde festgestellt, dass Kinder mit RA häufiger Schwierigkeiten haben, in der Schule mit ihren Altersgenossen mitzuhalten, da sie aufgrund von Krankheitsschüben oder Krankenhausaufenthalten oft fehlen [Ringold S et al., 2013].

Darüber hinaus stehen die Kinder mit RA vor einzigartigen psychosozialen Herausforderungen. Sie fühlen sich oft isoliert oder „anders“ als ihre Altersgenossen, was zu sozialer

Zurückgezogenheit, Angst und Depression führen kann. Arthritis Research betonte in einer Untersuchung die Wichtigkeit der psychologischen Unterstützung von Kindern mit RA, um die emotionalen und sozialen Auswirkungen der Krankheit zu bewältigen. Diese Kinder benötigen oft zusätzliche Unterstützung, um mit den Einschränkungen ihrer Krankheit und den Auswirkungen auf Freundschaften und Freizeitaktivitäten umzugehen [Hill JC et al., 2016].

Langfristige Folgen der Wachstumsverzögerung und Entwicklungsprobleme

Wachstumsverzögerungen und Fehlstellungen können zu dauerhaften körperlichen Einschränkungen im Erwachsenenalter führen. Langzeitstudie hat gezeigt, dass viele Kinder mit JIA, insbesondere wenn sie nicht adäquat behandelt wurden, im Erwachsenenalter mit schwerwiegenden Gelenkproblemen und Funktionsstörungen konfrontiert sind, die ihre Lebensqualität erheblich einschränken [Berit Flato et al., 2003].

Die Auswirkungen auf die psychosoziale Entwicklung können sich langfristig auf die sozialen und beruflichen Chancen der Kinder auswirken. Studien zeigen, dass Kinder, die in ihrer Entwicklung durch RA eingeschränkt sind, häufig Schwierigkeiten haben, später im Leben eine erfolgreiche Karriere zu verfolgen oder soziale Beziehungen aufrechtzuerhalten [Ringold S et al., 2013].

6. ZUKÜNFTIGER FORSCHUNGSBEDARF

6.1. Offene Fragen in der Therapie rheumatischer Erkrankungen

Trotz der Fortschritte in den letzten Jahrzehnten – insbesondere durch den Einsatz von biologischen und synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARDs und tsDMARDs) – gibt es immer noch zahlreiche unbeantwortete Fragen und Bereiche, die weiter erforscht werden müssen [Singh JA. Et al., 2022].

Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von DMARDs

Ein zentrales Thema ist die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (DMARDs), sowohl der biologischen (bDMARDs) als auch der gezielten synthetischen (tsDMARDs). Während diese

Medikamente sehr wirksam sind, gibt es immer noch viele offene Fragen. Langzeitstudien sind rar, und es bleibt unklar, wie sich eine dauerhafte Einnahme dieser Medikamente über mehrere Jahrzehnte hinweg auf den Körper auswirkt. Studien zeigen, dass Patienten, die länger als 10 Jahre bDMARDs einnehmen, ein erhöhtes Risiko für Infektionen und maligne Erkrankungen haben könnten [Verhoef LM et al., 2017]. Weitere Studien sind notwendig, um diese Risiken besser zu verstehen. Die ORAL Surveillance Study zeigte bei RA-Patienten, die JAK-Inhibitoren einnahmen, ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebserkrankungen im Vergleich zu TNF-Inhibitoren. Das stellt die Frage, wie diese Risiken minimiert und gleichzeitig eine langfristige Wirksamkeit aufrechterhalten werden kann [Ytterberg SR et al., 2022].

Biomarker zur Therapieanpassung

Ein weiteres offenes Forschungsfeld ist die Identifikation und Validierung von Biomarkern, die eine personalisierte Behandlung ermöglichen könnten. Obwohl es einige vielversprechende Ansätze gibt, fehlen noch robuste Biomarker, die vorhersagen können, welcher Patient am besten auf eine bestimmte Therapie ansprechen wird. Einige Studien untersuchen aktuell genetische und immunologische Marker, um eine präzisere Vorhersage zu ermöglichen [Inciarte-Mundo J et al., 2022].

Remission als Ziel

Die Frage, ob eine dauerhafte medikamentenfreie Remission bei RA möglich ist, beschäftigt die Forschung intensiv. Die meisten Studien verfolgen das Ziel, durch eine frühzeitige, aggressive Therapie eine Remission zu erreichen. Dennoch gibt es nur begrenzte Daten darüber, wie lange eine solche Remission aufrechterhalten werden kann und welche Faktoren das Risiko eines Rückfalls beeinflussen [Lillegraven S et al., 2023]. In einer Studie wurde gezeigt, dass Patienten, die eine Remission erreicht haben, möglicherweise ihre DMARD-Dosis reduzieren oder die Behandlung sogar beenden können, ohne einen Rückfall zu erleiden. Aber nur ein kleiner Teil der Patienten bleibt langfristig in Remission, was die Frage aufwirft, wie Patienten ausgewählt werden können, die von einer Reduktion profitieren [Kuijper TM et al., 2015].

Therapieresistenz und unzureichendes Ansprechen

Ein großer Teil der Patienten spricht nicht ausreichend auf verfügbare Therapien an oder entwickelt im Laufe der Zeit eine Resistenz gegen sie. Viele Studien erforschen, warum einige Patienten Antikörper gegen bDMARDs entwickeln, was die Wirkung dieser Medikamente abschwächt. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen könnte zu neuen Therapieansätzen führen [Lange E et al., 2019]. Aktuelle Studien wie AVERT und PREMIER untersuchen die Kombination von bDMARDs und tsDMARDs bei Patienten, die auf eine Monotherapie nicht ansprechen. Die Ergebnisse dieser Studien sind vielversprechend, aber weitere Forschung ist nötig, um das Ansprechen zu optimieren [Breedveld FC et al., 2006].

Trotz der Fortschritte in der RA-Therapie bleiben viele Fragen offen. Wichtige Forschungsbedarfe betreffen:

- Die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von DMARDs,
- Die Identifikation von Biomarkern für eine personalisierte Therapie,
- Die Mechanismen der Therapieresistenz,
- Spezifische Behandlungsansätze für besondere Patientengruppen,
- Neue therapeutische Ansätze wie Zelltherapien und Gentherapie.

Zukünftige Studien und klinische Untersuchungen sind entscheidend, um diese Fragen zu beantworten und die Therapieoptionen weiter zu optimieren [Cope AP et al., 2024].

6.2. Neue Therapieansätze und Medikamente

Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren)

JAK-Inhibitoren sind relativ neue Medikamente, die eine wichtige Rolle bei der Hemmung von Signalwegen spielen, die an der Entzündungsreaktion bei RA beteiligt sind. In einer großen Phase-III-Studie (ORAL Strategy) mit Tofacitinib, veröffentlicht 2017, wurde gezeigt, dass der JAK-Inhibitor bei RA ähnlich wirksam ist wie Adalimumab, ein Biologikum. Die Studie umfasste 1.146 Patienten und zeigte, dass Tofacitinib, allein oder in Kombination mit Methotrexat, signifikante Verbesserungen bei der Krankheitskontrolle zeigte. Neben den etablierten JAK-Inhibitoren werden JAK1-spezifische Inhibitoren entwickelt, die selektiver wirken und möglicherweise weniger Nebenwirkungen haben. Studien zu Filgotinib (ein JAK1-Inhibitor) zeigen eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei RA.

IL-6-Inhibition (Sarilumab)

Sarilumab, ein neuer IL-6-Rezeptor-Antikörper, zeigte in mehreren Studien (SARIL-RA) ebenfalls eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität und eine Verbesserung der Lebensqualität. Eine randomisierte Studie verglich Sarilumab mit Adalimumab und zeigte eine Überlegenheit von Sarilumab bei der Verringerung der Symptome und der körperlichen Funktionsfähigkeit. Forschungen beschäftigen sich aktuell mit der direkten Hemmung von IL6, ohne den Rezeptor zu blockieren, um selektiver gegen die entzündlichen Prozesse vorzugehen [Pavlov-Dolijanovic S et al., 2023].

B-Zell-Therapien (Obinutuzumab)

Rituximab wurde in mehreren Studien untersucht, in der gezeigt wurde, dass Patienten, die auf TNF-Blocker nicht ansprachen, von einer B-Zell-Depletionstherapie profitieren. Neuere Studien untersuchen nun das Wiederauftreten von B-Zellen nach der Behandlung und die Langzeiteffekte dieser Therapie [Rubbert-Roth et al., 2006].

Der Anti-CD19-Antikörper Obinutuzumab wird in frühen Studien getestet und könnte potenziell wirksamer und selektiver bei der Zerstörung autoreaktiver B-Zellen sein. Darüber hinaus wird überlegt, ob eine Kombinationstherapie von B-Zell-Depletion mit anderen Immunmodulatoren effektiver ist [Reddy VR et al., 2022].

T-Zell-Ko-Stimulationsblocker

Abatacept, ein T-Zell-Ko-Stimulationsblocker, verhindert die Aktivierung von T-Zellen, indem es das CD80/CD86-Interaktionssignal blockiert. Abatacept wurde in Studien wie der getestet, in der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat behandelt wurden. Die Studie zeigte signifikante Verbesserungen der Symptome und der Krankheitskontrolle bei den Abatacept-behandelten Patienten [Pombo-Suarez M et al., 2019].

Orale BTK-Inhibitoren (Bruton's Tyrosine Kinase)

Eine der spannendsten neuen Klassen von Wirkstoffen in der RA-Therapie sind BTK-Inhibitoren. BTK ist ein Enzym, das eine Schlüsselrolle bei der Signalübertragung in B-Zellen spielt. BTK wird aktiviert, wenn ein Antigen an den B-Zell-Rezeptor bindet, und leitet Signale weiter, die zur Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen führen [Gomez EB et al.,

2023]. Diese aktivierten B-Zellen spielen eine Rolle bei der Produktion von Autoantikörpern, die den

Entzündungsprozess in RA anheizen. Außerdem sind BTK auch in anderen Immunzellen wie Makrophagen und dendritischen Zellen aktiv, die an der Entzündungsreaktion beteiligt sind [Ringheim GE et al., 2021].

Fenebrutinib und Evobrutinib sind BTK-Inhibitoren, die derzeit in klinischen Studien der Phase II und III getestet werden. Diese Wirkstoffe haben das Potenzial, Entzündungen zu hemmen, indem sie die Aktivierung von B-Zellen und Makrophagen blockieren. Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit Fenebrutinib zeigte eine signifikante Reduktion der RA-Symptome und eine verbesserte Lebensqualität bei Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprachen. Die Studie belegte zudem eine gute Verträglichkeit des Medikaments, was es zu einer potenziellen Alternative zu TNF-Inhibitoren machen könnte [Liu S et al., 2021].

SYK-Inhibitoren (Spleen Tyrosine Kinase)

SYK (Spleen Tyrosine Kinase) ist ein weiteres wichtiges Enzym, das in der Signaltransduktion von Immunzellen eine Rolle spielt. Insbesondere ist es an der Aktivierung von Immunzellen wie B-Zellen, Mastzellen und Makrophagen beteiligt. SYK wird durch die Bindung von Immunrezeptoren, wie dem B-Zell-Rezeptor oder dem Fcγ-Rezeptor, aktiviert und leitet Signale weiter, die zur Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen führen [Vikár S et al., 2024].

Fostamatinib, ein SYK-Inhibitor, wurde ursprünglich für RA untersucht und zeigte in frühen Studien vielversprechende Ergebnisse bei der Kontrolle der Krankheitsaktivität. Es hat das Potenzial, durch die Hemmung der SYK-Aktivität die Entzündungsprozesse zu reduzieren, die RA verschlimmern [Issara-Amphorn J et al., 2020].

TYK2-Inhibitoren (Tyrosine Kinase 2)

TYK2 ist eine weitere wichtige Kinase, die eine Rolle bei der Signalübertragung von entzündungsfördernden Zytokinen spielt. TYK2-Inhibitoren haben das Potenzial, eine spezifische Modulation des Immunsystems zu ermöglichen, ohne das Risiko schwerer Nebenwirkungen [Morand E et al., 2023].

Deucravacitinib ist ein vielversprechender TYK2-Inhibitor, der bereits in der Behandlung von Psoriasis eingesetzt wird und sich in klinischen Studien für RA befindet. Dieser selektive

Wirkstoff zielt auf den JAK-STAT-Signalweg ab, ist jedoch spezifischer als traditionelle JAK-Inhibitoren, was zu weniger Nebenwirkungen führen könnte. Es gibt wachsende Erwartungen, dass TYK2-Inhibitoren eine neue Option für RA darstellen, insbesondere für Patienten, die auf bestehende Therapien nicht ansprechen [Strober B et al., 2023].

Anti-GM-CSF-Antikörper

Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) ist ein Zytokin, das eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von Immunzellen wie Makrophagen und Neutrophilen spielt. Diese Zellen tragen erheblich zur Entzündungsreaktion bei RA bei, indem sie proinflammatorische Zytokine freisetzen und entzündliche Gewebeeinfiltrationen fördern [Kumar A et al., 2022].

Otilimab **und** Mavrilimumab sind vielversprechende Medikamente in dieser Kategorie, die derzeit in klinischen Studien getestet werden. Diese Antikörper zielen spezifisch auf GM-CSF ab und haben in frühen Studien vielversprechende Ergebnisse bei der Reduktion der RASymptome gezeigt [Kerschbaumer A et al., 2019]. Otilimab wird in einer Phase-III-Studie untersucht, die 2024 Daten liefern soll. Diese Studie könnte das Potenzial haben, GM-CSF-Inhibitoren als Standardtherapie für RA zu etablieren, insbesondere für Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprechen [Taylor PC et al 2023].

Biosimilars

Ein wichtiger Aspekt der modernen RA-Therapie ist die Entwicklung von Biosimilars, kostengünstigeren Nachahmungen von Biologika. Diese könnten dazu beitragen, den Zugang zu teuren Biologika-Therapien zu verbessern, ohne dass die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigt wird [Ascef BO et al., 2023].

Biosimilars wie Adalimumab-Biosimilars oder Etanercept-Biosimilars wurden in umfangreichen klinischen Studien getestet, um ihre Gleichwertigkeit mit den Originalpräparaten zu beweisen. Solche Studien zeigten, dass Biosimilars bei RA-Patienten vergleichbare klinische Ergebnisse erzielten wie die Originalprodukte [Yoo DH et al., 2020].

Biomarker-basierte Therapieansätze und personalisierte Medizin

Ein bedeutender Fortschritt in der RA-Forschung besteht darin, neue Biomarker zu identifizieren, die bei der Prognose der Krankheitsaktivität und dem Ansprechen auf Therapien helfen können. Die personalisierte Medizin zielt darauf ab, Therapien auf der Grundlage des genetischen und molekularen Profils eines Patienten zu maßschneidern [Inciarte-Mundo J et al., 2022].

Neue Biomarker wie Anti-CarP (Carbamylierte Proteine) und 14-3-3-eta-Protein werden als potenzielle Marker für den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf bestimmte Therapien untersucht. Diese Biomarker könnten es ermöglichen, die Behandlung besser an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen. Genetische Marker wie bestimmte HLA-Allele und Polymorphismen in Genen, die für Entzündungsreaktionen verantwortlich sind, könnten helfen, das Ansprechen auf spezifische Medikamente vorherzusagen. Dies könnte insbesondere für Patienten wichtig sein, die nur auf bestimmte Biologika oder DMARDs ansprechen [Wang D et al., 2020].

Gentherapie und CRISPR

Die Gentherapie könnte langfristig eine bahnbrechende Lösung für RA bieten. Mit der fortschreitenden Entwicklung der CRISPR-Cas9-Technologie wird erforscht, ob es möglich ist, Autoimmunreaktionen durch gezielte genetische Veränderungen zu verhindern [Lee MH et al., 2022].

CRISPR wird derzeit in präklinischen Modellen getestet, um die genetischen Grundlagen von RA besser zu verstehen und mögliche Interventionspunkte zu identifizieren. Diese Technologie könnte es ermöglichen, Zellen so zu modifizieren, dass sie entzündungshemmende Moleküle produzieren oder autoreaktive Immunzellen ausschalten. Einige experimentelle Ansätze nutzen CRISPR, um genetische Mutationen, die RA begünstigen, zu korrigieren. Obwohl dies noch im Forschungsstadium ist, könnten solche Technologien in den nächsten Jahren zu therapeutischen Optionen führen [Safari F et al., 2018].

Microbiom-basierte Ansätze

Es gibt wachsende Evidenz, dass das Mikrobiom eine wichtige Rolle in der Pathogenese von RA spielt. Veränderungen der Darmflora könnten mit der Entstehung und dem Verlauf von RA in Zusammenhang stehen [Bergot AS et al., 2019].

In einer Studie wurde nachgewiesen, dass RA-Patienten eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora aufweisen, insbesondere ein Übermaß an bestimmten Bakterienarten. Dieses Erkenntnis könnte zu neuen probiotischen oder mikrobiombasierten Therapien führen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen [Coradduzza D et al., 2023]. Aktuelle Studien untersuchen, ob die gezielte Modulation des Mikrobioms durch Ernährung, Probiotika oder Fäkaltransplantationen die Krankheitsaktivität von RA reduzieren kann [Bo M et al., 2023}.

7. ZUSAMMENFASSUNG

7.1. Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse

Die rheumatoide Arthritis (RA) wurde in dieser Arbeit als eine multifaktorielle Autoimmunerkrankung untersucht, die durch ein komplexes Zusammenspiel genetischer, immunologischer und umweltbedingter Faktoren verursacht wird [Aletaha D et al., 2010]. Die wichtigsten Erkenntnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

• *Pathogenese und Krankheitsmechanismen*

RA wird durch eine Fehlregulation des Immunsystems charakterisiert, bei der proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) eine zentrale Rolle spielen. Diese Zytokine fördern die Entzündungsreaktion und führen zur Aktivierung von Osteoklasten, was letztendlich zu Gelenkzerstörung führt [McInnes IB et al., 2011].

• *Diagnose*

Fortschritte in der Diagnostik ermöglichen eine frühere Erkennung der RA, was entscheidend ist, um irreversible Gelenkschäden zu verhindern. Der Nachweis von Autoantikörpern wie AntiCCP (zyklisches citrulliniertes Peptid) und Rheumafaktor (RF) sowie die Anwendung moderner bildgebender Verfahren wie MRT und hochauflösender Ultraschall bieten eine hohe diagnostische Genauigkeit [Wasserman A et al., 2018].

• *Therapie*

Die Behandlung der RA hat in den letzten Jahrzehnten einen Paradigmenwechsel erfahren.

bdDMARDs (biologische DMARDs): Diese Medikamente, wie TNF- α -Inhibitoren (z.B. Infliximab, Adalimumab) und IL-6-Rezeptorblocker (z.B. Tocilizumab), bieten eine gezielte Modulation der Immunantwort [Bansal N et al., 2023].

tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs): Januskinase-Inhibitoren (z.B. Tofacitinib, Baricitinib) haben sich als vielversprechende Optionen erwiesen, insbesondere bei Patienten, die auf klassische Therapien nicht ansprechen [Pavlov-Dolijanovic S et al., 2023].

Therapie bei Kindern: Besondere Herausforderungen ergeben sich durch die Anpassung der Dosis und die Berücksichtigung von Wachstums- und Entwicklungsfaktoren [Singh JA. Et al., 2022].

- ***Komplikationen***

Unbehandelt kann RA zu schweren Gelenkschäden und Funktionseinschränkungen führen. Eine frühzeitige Diagnose und engmaschige Überwachung der Krankheitsaktivität sind daher entscheidend für eine wirksame Behandlung und Vorbeugung von Gelenkschäden [DeQuattro K et al., 2017].

- ***Forschungsbedarf***

Trotz der Fortschritte gibt es nach wie vor ungelöste Fragen. Die Rolle der Mikrobiota, epigenetische Veränderungen und die Identifikation neuer Biomarker sind vielversprechende Forschungsfelder [Bechtold et al. 2014]

Insgesamt zeigen die bisherigen Erkenntnisse, dass die RA zwar besser verstanden und behandelt werden kann, jedoch weiterhin eine erhebliche Herausforderung für die Forschung und klinische Praxis darstellt [Hill JC et al., 2016].

7.2. Ausblick auf zukünftige Entwicklungen

Die zukünftige Entwicklung im Bereich der RA-Forschung und -Therapie wird von wissenschaftlichem Fortschritt und technologischen Innovationen geprägt sein. Hier einige wichtige Perspektiven:

- Personalisierte Medizin

Die Integration von genetischen, epigenetischen und molekularen Daten ermöglicht die Entwicklung individueller Therapieansätze [Beier F et al., 2019].

- Pharmakogenomik: Analyse genetischer Marker, die das Ansprechen auf bestimmte Medikamente vorhersagen können.
- Multi-Omics-Ansätze: Die Kombination von Genomik, Proteomik und Metabolomik zur Identifikation neuer therapeutischer Ziele [Seda Kaynak et al., 2023].
- **Neue therapeutische Ansätze**
 - Immunmodulation der nächsten Generation: Präzise Eingriffe in die Signalwege des Immunsystems, wie z.B. Inhibitoren spezifischer Untergruppen von T-Zellen oder B-Zellen [Gomez EB et al., 2023].
 - Regenerative Therapien: Einsatz von Stammzellen zur Reparatur von geschädigtem Gewebe. Erste präklinische Studien haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt [Lee MH et al., 2022].
- **Technologische Innovationen**
 - Künstliche Intelligenz (KI): Anwendung von KI zur Analyse großer Datenmengen, um individuelle Krankheitsmuster zu erkennen und die Therapie anzupassen.
 - Wearables: Entwicklung tragbarer Technologien zur kontinuierlichen Überwachung von Entzündungsmarkern und Gelenkfunktionen in Echtzeit [Reveille JD et al., 2013].
- **Forschungsschwerpunkte bei Kindern**
 - Entwicklung von spezifischen Medikamenten, die auf die besonderen physiologischen Bedürfnisse von Kindern abgestimmt sind.
 - Langzeitstudien zur Bewertung der Auswirkungen von Medikamenten auf Wachstum und Entwicklung [Seda Kaynak et al., 2023].

- **Präventive Ansätze** ○ Erforschung der Rolle von Umweltfaktoren wie Rauchen und Mikrobiota bei der Krankheitsentstehung. ○ Entwicklung von Impfstoffen oder Immuntherapien, die Autoimmunreaktionen frühzeitig verhindern können [Almeida MO et al., 2023].

Die Zukunft der RA-Therapie wird durch einen interdisziplinären Ansatz geprägt sein, der Immunologie, Genetik, Technologie und Patientenorientierung integriert. Diese Entwicklungen bieten die Aussicht auf eine bessere Lebensqualität für Patienten und könnten langfristig zur Heilung der Erkrankung beitragen [Lee MH et al., 2022].

LITERATURVERZEICHNIS:

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.

Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):966-969.

Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Apr 1;97(7):455-462.

McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018 Nov;17(11):1115-1123.

Corrao S, Calvo L, Licata G. The new criteria for classification of rheumatoid arthritis: what we need to know for clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2011 Jun;22(3):217-9.

Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2136-48.

Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care*. 2014 May;20(7 Suppl):S128-35.

Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruysen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):685-699.

Puchner R, Brezinschek HP, Herold M, Nothnagl T, Studnicka-Benke A, Fritz J, Leeb BF. Quality of care of rural rheumatoid arthritis patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2014 Jun;126(11-12):360-7.

Galloway J, Capron JP, De Leonardis F, Fakhouri W, Rose A, Kouris I, Burke T. The impact of disease severity and duration on cost, early retirement and ability to work in rheumatoid arthritis in Europe: an economic modelling study. *Rheumatol Adv Pract*. 2020 Sep 16;4(2):rkaa041.

Kim Y, Yang HI, Kim KS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 25;24(19):14509.

Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Feb;31(1):3-18.

Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022 Jan;44(1):47-62.

Ha E, Bae SC, Kim K. Large-scale meta-analysis across East Asian and European populations updated genetic architecture and variant-driven biology of rheumatoid arthritis, identifying 11 novel susceptibility loci. *Ann Rheum Dis*. 2021 May;80(5):558-565.

Abbasifard M, Imani D, Bagheri-Hosseinabadi Z. PTPN22 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA): Updated systematic review and meta-analysis. *J Gene Med*. 2020 Sep;22(9):e3204.

Budlewski T, Sarnik J, Galita G, Dragan G, Brzezińska O, Popławska M, Popławski T, Makowska J. SNP in *PTPN22*, *PADI4*, and *STAT4* but Not *TRAF1* and *CD40* Increase the Risk of Rheumatoid Arthritis in Polish Population. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 20;24(8):7586.

Yang Y, Yuan S, Che M, Jing H, Yuan L, Dong K, Jin T. Genetic analysis of the relation between IL2RA/IL2RB and rheumatoid arthritis risk. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Jul;7(7):e00754.

Cieśla M, Kolarz B, Majdan M, Darmochwał-Kolarz D. Plasma micro-RNA-22 is associated with disease activity in well-established rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 May;40(5):945-951.

Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Han X, Crocket G, Lin M, Hill SL, Ferri L. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep-Oct;39(5):1108-1118.

Zhao SS, Holmes MV, Zheng J, Sanderson E, Carter AR. The impact of education inequality on rheumatoid arthritis risk is mediated by smoking and body mass index: Mendelian randomization study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):2167-2175.

Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2014 Dec 3;15(12):22279-95.

Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, Ghogomu ET, Coyle D, Clifford T, Tugwell P, Wells GA. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):258-65.

Bijlsma JW, Van den Brink HR. Estrogens and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):231-4.

Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):461-468.

Zai Z, Xu Y, Qian X, Li Z, Ou Z, Zhang T, Wang L, Ling Y, Peng X, Zhang Y, Chen F. Estrogen antagonizes ASIC1a-induced chondrocyte mitochondrial stress in rheumatoid arthritis. *J Transl Med*. 2022 Dec 3;20(1):561.

Cutolo M, Nikiphorou E. Nutrition and Diet in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2022 Feb 19;14(4):888.

Pertsinidou E, Manivel VA, Westerlind H, Klareskog L, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, Hansson M, Saevarsdottir S, Askling J, Rönnelid J. Rheumatoid arthritis autoantibodies and their association with age and sex. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jul-Aug;39(4):879-882.

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19.

Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med*. 2023 Feb 9;388(6):529-542.

Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 23;21(15):5238.

Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi5-9.

Kung TN, Bykerk VP. Detecting the earliest signs of rheumatoid arthritis: symptoms and examination. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):669-83.

Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2017 Aug;19(8):512-516.

Wojcik S, Bernatsky S, Platt RW, Pineau CA, Clarke AE, Fombonne É, Bérard A, Vinet É. Risk of Autism Spectrum Disorders in Children Born to Mothers With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Dec;69(12):1926-1931.

LOCKIE LM, NORCROSS BM. Juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1948 Dec;2(6):694-8.

Brady TJ. Measures of self-efficacy: Arthritis Self-Efficacy Scale (ASES), Arthritis Self-Efficacy Scale-8 Item (ASES-8), Children's Arthritis Self-Efficacy Scale (CASE), and Rheumatoid Arthritis Self-Efficacy Scale (RASE). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S473-85.

Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):237-255.

Haville S, Deane KD. Pre-RA: Can early diagnosis lead to prevention? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Mar;36(1):101737.

Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Hernández MV. Rheumatoid arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(6):698-704.

Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 1:S18-24.

Abdelhafiz D, Baker T, Glasgow DA, Abdelhafiz A. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis - a systematic review. *Postgrad Med*. 2023 Apr;135(3):214-223.

Karami P, Gholamin D, Fathi F, Afsar T, Johari-Ahar M. Anti-CCP biosensors in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2024 Jul 15;561:119767.

Pope JE. Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open*. 2020 May;6(1):e001084.

Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 May 23;21(7):34.

Fernández-Llanio Comella N, Fernández Matilla M, Castellano Cuesta JA. Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis? *Reumatol Clin*. 2016 May-Jun;12(3):151-7. English, Spanish.

Demoruelle MK, Deane KD. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Oct;14(5):472-80.

Koduri G, Solomon JJ. Identification, Monitoring, and Management of Rheumatoid ArthritisAssociated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Dec;75(12):2067-2077.

Kamin EJ, Multz CV. Current therapy of rheumatoid arthritis. *Calif Med*. 1969 Jan;110(1):17-23.

Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, Lu C, Zhao T, Liu Y. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:113074.

Singh JA. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022 Aug;48(3):679-689.

Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):880.

Pavlov-Dolijanovic S, Bogojevic M, Nozica-Radulovic T, Radunovic G, Mujovic N. ElderlyOnset Rheumatoid Arthritis: Characteristics and Treatment Options. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Oct 23;59(10):1878.

Guo H, Li L, Liu B, Lu P, Cao Z, Ji X, Li L, Ouyang G, Nie Z, Lyu A, Lu C. Inappropriate treatment response to DMARDs: A pathway to difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2023 Sep;122:110655.

Bansal N, Pasricha C, Kumari P, Jangra S, Kaur R, Singh R. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: From pathophysiology to management. *Autoimmun Rev*. 2023 Jul;22(7):103337.

Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., ... & International League of Associations for Rheumatology. (2004). *International League of*

Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. Journal of Rheumatology, 31(2), 390-392.

Giancane, G., Consolaro, A., Lanni, S., Davì, S., & Ravelli, A. (2016). *Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment.* Rheumatology and Therapy, 3(2), 187-207.

Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). *Rheumatoid arthritis.* The Lancet, 388(10055), 2023-2038.

Martini, A. (2012). *Systemic juvenile idiopathic arthritis.* Autoimmunity Reviews, 12(1), 56-59.

Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Coker B, Choy E, Bearne LM. Education, selfmanagement, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Feb;66(2):217-27.

Seizer L, Huber E, Schirmer M, Hilbert S, Wiest EM, Schubert C. Personalized therapy in rheumatoid arthritis (PETRA): a protocol for a randomized controlled trial to test the effect of a psychological intervention in rheumatoid arthritis. Trials. 2023 Nov 20;24(1):743.

Singsen BH. Physical fitness in children with juvenile rheumatoid arthritis and other chronic pediatric illnesses. Pediatr Clin North Am. 1995 Oct;42(5):1035-50.

Torres RP, Santos FP, Branco JC. Methotrexate: Implications of pharmacogenetics in the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis. ARP Rheumatol. 2022 Oct 1;1(3):225-229. English.

Alfaro-Lara R; PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Reumatol Clin (Engl Ed). 2019 May-Jun;15(3):133-139. English, Spanish.

Cope AP, Jasenecova M, van Schaardenburg D, Huizinga T, , Prevost AT; APIPPRA study investigators. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. Lancet. 2024 Mar 2;403(10429):838-849.

Lee EB, Fleischmann R, Wallenstein GV, Zang C, Zvillich SH, van Vollenhoven RF; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2377-86.

Moore MN, Wallace BI. Glucocorticoid and opioid use in rheumatoid arthritis management. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 May 1;33(3):277-283.

Elsouri KN, Arboleda V, Sharma K, Seguro C, Hardigan P, Kesselman M, Beckler MD. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis patients and the onset of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Osteopath Med*. 2023 Jan 25;123(4):179-186.

DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Nov;43(4):561-571.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.

Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2009-17.

England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018 Apr 23;361:k1036.

Crowson CS, Rollefstad S, Meek I, Semb AG; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):48-54.

Orstavik D, Qvist V, Stoltze K. A multivariate analysis of the outcome of endodontic treatment. *Eur J Oral Sci*. 2004 Jun;112(3):224-30.

Wysham KD, Baker JF, Shoback DM. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 May 1;33(3):270-276.

Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1583-91.

Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015 Mar;24(135):1-16.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2287-93.

Taylor BS, Schultz N, Scher HI, Reuter VE, Scardino PT, Sander C, Sawyers CL, Gerald WL. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010 Jul 13;18(1):11-22.

Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):647-56.

Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, Scott DL, Steer S. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):123-30.

Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2014 Sep;32(9):841-51.

Young I, Wang I, Roof WD. Phages will out: strategies of host cell lysis. *Trends Microbiol.* 2000 Mar;8(3):120-8.

Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, Nicholls C, Kirwan J. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun;50(6):1004-6.

Smolen JS, Breedveld FC, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):3-15.

Simonini S, Deb J, Moubayidin L, Stephenson P, Valluru M, Freire-Rios A, Sorefan K, Weijers D, Friml J, Østergaard L. A noncanonical auxin-sensing mechanism is required for organ morphogenesis in *Arabidopsis*. *Genes Dev.* 2016 Oct 15;30(20):2286-2296.

LeBlanc JC, Binder CE, Armenteros JL, Aman MG, Wang JS, Hew H, Kusumakar V. Risperidone reduces aggression in boys with a disruptive behaviour disorder and below average

intelligence quotient: analysis of two placebo-controlled randomized trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 Sep;20(5):275-83.

Oen K, Guzman J, Duffy CM; the Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing Outcomes (ReACCh-Out) investigators. Health-Related Quality of Life in an Inception Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jan;70(1):134-144.

Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK; American College of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Oct;65(10):2499-512.

Hill JC, Kang S, Benedetto E, Myers H, Blackburn S, Smith S, Dunn KM, Hay E, Rees J, Beard D, Glyn-Jones S, Barker K, Ellis B, Fitzpatrick R, Price A. Development and initial cohort validation of the Arthritis Research UK Musculoskeletal Health Questionnaire (MSK-HQ) for use across musculoskeletal care pathways. *BMJ Open*. 2016 Aug 5;6(8):e012331.

Berit Flato, Gunhild Lien, Anna Smerdel, Odd Vinje, Knut Dale, Virginia Johnston, Dag Sorskaar, Torbjorn Moum, Rafal Ploski and Oystein Forre *The Journal of Rheumatology* February 2003, 30 (2) 386-393.

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326.

Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, Fautrel B, den Broeder AA. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther*. 2017 Jun;4(1):1-24.

Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022 Nov 3;13:1001025.

Lillegraven S, Paulshus Sundlisæter N, , Kvien TK, Haavardsholm EA. Effect of tapered versus stable treatment with tumour necrosis factor inhibitors on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: a randomised, open label, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov;82(11):1394-1403.

Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FB, Jacobs JW, Hazes JM, Luime JJ. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2012-22.

Lange E, Kucharski D, Svedlund S, Svensson K, Bertholds G, Gjertsson I, Mannerkorpi K. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Older Adults With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):61-70.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26-37.

Rubbert-Roth, A., Burmester, G. & Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z. Rheumatol*. 67, 609–613 (2008).

Reddy VR, Pepper RJ, Shah K, Cambridge G, Henderson SR, Klein C, Kell L, Taylor SJ, Isenberg DA, Cragg MS, Leandro MJ. Disparity in peripheral and renal B-cell depletion with rituximab in systemic lupus erythematosus: an opportunity for obinutuzumab? *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Jul 6;61(7):2894-2904.

Pombo-Suarez M, Gomez-Reino JJ. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Apr;15(4):319-326.

Gomez EB, Ebata K, Brandhuber BJ. Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor. *Blood*. 2023 Jul 6;142(1):62-72.

Ringheim GE, Wampole M, Oberoi K. Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors and Autoimmune Diseases: Making Sense of BTK Inhibitor Specificity Profiles and Recent Clinical Trial Successes and Failures. *Front Immunol*. 2021 Nov 3;12:662223.

Liu S, Ma H, Zhang H, Deng C, Xin P. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 2021 Sep;230:108793.

Vikár S, Szilveszter KP, Koszorú K, Sárdy M, Mócsai A. The Syk Inhibitor Entospletinib Abolishes Dermal-Epidermal Separation in a Fully Human Ex Vivo Model of Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2024 Aug;144(8):1733-1742.

Issara-Amphorn J, Chanchaoenthana W, Visitchanakun P, Leelahavanichkul A. Syk Inhibitor Attenuates Polymicrobial Sepsis in FcγRIIb-Deficient Lupus Mouse Model, the Impact of Lupus Characteristics in Sepsis. *J Innate Immun*. 2020;12(6):461-479.

Morand E, Pike M, Singhal S. Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Feb;75(2):242-252.

Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Papp KA. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOR Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jan;88(1):40-51.

Kumar A, Taghi Khani A, Sanchez Ortiz A, Swaminathan S. GM-CSF: A Double-Edged Sword in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 Jul 5;13:901277.

Taylor PC, Gupta A, Mukherjee S, O'Shea C, Saurigny D, Schifano LA, Shelton C, Smith JE, Wang M, Wang R, Watts S, Fleischmann RM. Anti-GM-CSF otilimab versus sarilumab or placebo in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to targeted therapies: a phase III randomised trial (contRAst 3). *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1527-1537.

Ascef BO, Almeida MO, Medeiros-Ribeiro AC, Oliveira de Andrade DC, Oliveira Junior HA, de Soárez PC. Therapeutic Equivalence of Biosimilar and Reference Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2315872.

Yoo DH, Suh CH, Shim SC, Lee SJ, Kim SH, Park W. A pharmacokinetic evaluation of the rituximab biosimilar CT-P10 in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Dec;16(12):1125-1132.

Wang D, Cui Y, Lei H, Cao D, Tang G, Huang H, Yuan T, Rao L, Mo B. Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020 Nov;23(11):1443-1451.

Lee MH, Shin JI, Yang JW, Lee KH, Cha DH, Hong JB, Park Y, Choi E, Tizaoui K, Koyanagi A, Jacob L, Park S, Kim JH, Smith L. Genome Editing Using CRISPR-Cas9 and Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 25;23(3):1337.

Safari F, Farajnia S, Arya M, Zarredar H, Nasrolahi A. CRISPR and personalized Treg therapy: new insights into the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018 Jun;40(3):201-211.

Coradduzza D, Bo M, Congiargiu A, Azara E, De Miglio MR, Erre GL, Carru C. Decoding the Microbiome's Influence on Rheumatoid Arthritis. *Microorganisms*. 2023 Aug 28;11(9):2170.

Bergot AS, Giri R, Thomas R. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Dec;33(6):101497.