

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.: 060-004

Klasse: S3

Langversion der S3-Leitlinie
Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden
Medikamenten

der

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)

und

Beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen:

Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V. (DGfI)

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V.
(DGPT)

Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.



Version: 3.0

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh)
Wilhelmine-Gernberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. et al.: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Version 3.0
31.01.2026. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-004> (Zugriff am: *TT.MM.JJJJ*).

Inhaltsverzeichnis

I. Was gibt es Neues?	1
II. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	2
III. Geltungsbereich und Zweck	2
IV. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	4
V. Einleitung	6
1 Übergeordnete Prinzipien	7
Glukokortikoide	9
2 Empfehlungen	14
3 Empfehlung 1	14
4 Empfehlung 2	15
5 Empfehlung 3	17
6 Empfehlung 4	19
7 Empfehlung 5	22
8 Empfehlung 6	25
9 Empfehlung 7	28
10 Empfehlung 8	30
11 Empfehlung 9	32
12 Empfehlung 10	35
13 Komorbiditäten	37
13.1 Diabetes mellitus / metabolisches Risiko	37
13.2 Osteoporose	38
13.3 Fatigue	38
13.4 Tabakkonsum	38
13.5 Hepatitis-E-Virus (HEV) bei Transaminasenerhöhung	38
13.6 Komorbiditäten und bDMARD/JAKi-Persistenz	38
VI. Wichtige Forschungsfragen	39
VII. Verwendete Abkürzungen	43
VIII. Literaturverzeichnis	45
IX. Anhang: Therapiealgorithmus	54

I. Was gibt es Neues?

Bei der vorliegenden Leitlinie der Klassifikation S3 handelt es sich um ein Update der DGRh-S2eLeitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“ aus dem Jahr 2018 (1). Hintergrund des Updates sind die seit 2018 erweiterte Therapielandschaft, neue Sicherheits- und Versorgungsdaten sowie der Anspruch, zentrale Therapieentscheidungen (Treat-to-Target-, Eskalations- und Switching-Strategien sowie Deeskalation) umzusetzen und Glukokortikoidexposition (Dauer und [kumulative] Dosis) zu minimieren.

Therapieziel/Treat-to-Target: Therapieziel ist die anhaltende Remission (oder, falls nicht erreichbar, geringe Krankheitsaktivität) (Empfehlung 2).

Optimierung vor Eskalation: Vor Therapiewechsel bzw. -erweiterung auf ein bDMARD (biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie, engl. *biological disease-modifying antirheumatic drugs*) oder einen JAK-Inhibitor wird die konsequente Optimierung der initialen Strategie mit csDMARD (konventionell-synthetische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie (engl. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*)- (insbesondere MTX-Dosierung/Applikation, Adhärenz, Monitoring und Treat-to-Target-Steuerung) deutlicher als Umsetzungsschritt hervorgehoben; ergänzend wurden neuere Daten zur Applikationsform von MTX (oral vs. subkutan) berücksichtigt.

Eskalation nach csDMARD-Versagen: Nach Versagen der optimierten ersten csDMARD-Strategie wird die Intensivierung mit einem bDMARD als Standardweg klarer gefasst; JAK-Inhibitoren werden risikoadaptiert als Alternative empfohlen (u. a. im Lichte neuer Sicherheitsdaten) (Empfehlung 6).

Switching nach bDMARD/tsDMARD (zielgerichtet-synthetische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie, engl. *targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*)-Versagen: Alternativ zum Wirkprinzipwechsel wird nach Versagen einer TNF- oder IL-6R-Inhibition auch ein zweiter TNF-/IL-6R-Inhibitor explizit als Option empfohlen (Empfehlung 8).

Deeskalation nach Remission: Deeskalation wird erstmals als eigene Empfehlung operationalisiert; vollständiges Absetzen der DMARD-Therapie wird nicht empfohlen. Neuere Evidenz aus dem SLR-Update ergänzt die Datenlage zum MTX-Ausschleichens sowie zu bDMARD- Ausschleichens /Applikationsintervallverlängerung und stützt ein schrittweises, eng kontrolliertes Vorgehen (Empfehlung 9).

Komorbiditäten/besondere Konstellationen: Das Kapitel wurde deutlich erweitert (u. a. um die RA-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung [RA-ILD] mit interdisziplinärem Vorgehen, sowie um praxisnahe Hinweise zu Osteoporose, metabolischem Risiko/Diabetes, Fatigue, Untersuchung auf Hepatitis-E-Virus (HEV) bei Transaminasenerhöhung, Rauchen und Register-Interpretation).

II. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

(Wortlaut gegenüber den ausführlichen Empfehlungen teilweise angepasst und aus Gründen der Übersichtlichkeit zusammengefasst)

DMARD früh beginnen: DMARD-Therapie soll begonnen werden, sobald die Diagnose RA gestellt ist (Empfehlung 1).

Ziel definieren und verfolgen: Therapieziel ist anhaltende Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität (Empfehlung 2).

Engmaschig kontrollieren: Bei aktiver Erkrankung Kontrollen alle 1-3 Monate; wenn spätestens nach 3 Monaten kein Ansprechen oder nach 6 Monaten keine Remission erreicht wird: Therapie anpassen. Bei erreichter anhaltender Remission können die Kontrollintervalle verlängert werden (Empfehlung 3).

MTX als Erststrategie: MTX soll Teil der ersten DMARD-Strategie sein; bei MTX-Kontraindikation/ frühzeitiger Unverträglichkeit LEF oder SSZ (Empfehlung 4).

GC kurzfristig: überbrückende Therapie zu Beginn/bei csDMARD-Umstellung, rasch reduzieren und in der Regel innerhalb von 3 Monaten beenden (Empfehlung 5).

Eskalation nach Versagen des ersten csDMARD: Intensivierung mit bDMARD oder unter individueller Risikoabwägung JAKi; ohne zusätzliche ungünstige Prognosefaktoren kann ein anderes csDMARD erwogen werden (Empfehlung 6).

MTX-Kombination: TNFi/Rituximab/Abatacept möglichst mit MTX kombinieren; wenn eine Kombination mit MTX nicht möglich ist (Kontraindikation oder Unverträglichkeit) IL-6R-Inhibition oder JAKi bevorzugen (Empfehlung 7).

Switching zielgerichtete Therapie: Nach b/tsDMARD-Versagen anderes b/tsDMARD; nach TNFi- oder IL-6Ri-Versagen MoA-Wechsel oder zweiten TNFi/IL-6Ri erwägen (Empfehlung 8).

Deeskalation nur unter klaren Voraussetzungen: Nach Absetzen von GC und bei anhaltender Remission kann eine schrittweise DMARD-Dosis-Reduktion oder /Intervallverlängerung erwogen werden; die DMARD-Therapie soll nicht vollständig abgesetzt werden (Empfehlung 9).

III. Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, den aktuellen evidenz- und konsensbasierten Wissensstand zur krankheitsmodifizierenden medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in Deutschland zusammenzufassen und daraus praxisorientierte Empfehlungen für die Auswahl, Steuerung und Sequenzierung von csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs (JAK-Inhibitoren) sowie für den kurzzeitigen Einsatz von Glukokortikoiden zur Überbrückung ("Bridging") abzuleiten. Die Leitlinie unterstützt ein

strukturiertes Vorgehen im Sinne von Treat-to-Target (Zieldefinition, engmaschige Verlaufskontrolle, zeitnahe Therapieanpassung). Komorbiditäten und besondere klinische Konstellationen werden im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung und über Implementationshinweise berücksichtigt; spezifische Leitlinien zu einzelnen Komorbiditäten werden dadurch nicht ersetzt.

Zentrale Fragestellungen der Leitlinie sind insbesondere:

- Welche csDMARD-Strategie ist initial zu wählen?
- Welches Therapieziel (Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität) ist anzustreben und wie soll das Monitoring inkl. 3-/6-Monats-Entscheidungszeitpunkten umgesetzt werden?
- Wann und wie ist bei Zielverfehlung oder Unverträglichkeit nach optimierter csDMARD-Strategie zu intensivieren (bDMARD vs. risikoadaptiert tsDMARD/JAK-Inhibitor) und unter welchen Bedingungen kann eine alternative csDMARD-Strategie erwogen werden?
- Wie sollen Kombinationstherapie vs. Monotherapie, Switch-Strategien nach b/tsDMARD-Versagen und Risikokonstellationen/Komorbiditäten in die Therapieplanung integriert werden?
- Wann und wie kann bei abgesetzten Glukokortikoiden und anhaltender Remission eine schrittweise DMARD-Dosisreduktion erwogen und sicher überwacht werden?

Versorgungsbereich

- Alle Versorgungsbereiche (ambulant/stationär/teilstationär)
- Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation
- primärärztliche/spezialisierte Versorgung

Patientenzielgruppe

Alle erwachsenen Patient:innen mit rheumatoider Arthritis in Deutschland

Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Rheumatolog:innen und zusätzlich an alle anderen an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Fachkreise. Die Leitlinie dient weiterhin zur Information für die in der hausärztlichen Versorgung tätigen Ärztinnen und Ärzte.

Dokumente zur Anwendung der Leitlinie

- Langversion
- Leitlinienreport
- Evidenzbericht
- Patientenversion (inkl. Glossar)

Alle Inhalte der Leitlinie sind abrufbar unter:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-004>

IV. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinienkoordination

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Torsten Witte

Prof. Dr. med. Jan Leipe

Leitliniensekretariat:

Anna Julia Voormann (Generalsekretärin), Barbara Gundelach (Referentin des Vorstands)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.

Geschäftsstelle Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C

10179 Berlin

anna.voormann@dgrh.de

030-24 04 84 70

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. med. Witte, Torsten	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof Dr. med. Leipe, Jan	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Dr. med. Dechant, Claudia	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Feist, Eugen	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Fiehn, Christoph	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Dr. med. Gente, Karolina	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Dr. med. Hadjiski, Denitsa	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Hoyer, Bimba Franziska	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
PD Dr. med. Krasselt, Marco	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Krüger, Klaus	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Kuipers, Jens	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Dr. med. Meinecke, Anna	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation
Prof. Dr. med. Rech, Jürgen	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Schneider, Matthias	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Schulze-Koops, Hendrik	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Dr. rer.biol.hum. Sokolova, Maria	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Specker, Christof	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Dr. med. Zinke, Silke	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Prof. Dr. med. Riemekasten, Gabriela	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Dr. med. Schütz, Norbert	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V.
Prof. Dr. med. Voll, Reinhard	Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V.
Prof. Dr. med. Kracht, Michael	Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V.
Prof. Dr. Daniela Yildiz	Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V.
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation
Fell, Dorothea	Patientenvertreterin, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
Klößner, Nicole	Patientenvertreterin, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
Dr. biol. hum. Muche-Borowski, Cathleen	Moderation und Leitlinienbetreuung, AWMF
Dr. med. Nothacker, Monika	Moderation und Leitlinienbetreuung, AWMF
Weseloh, Christiane	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.

Patienten/Bürgerbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Vertretenden der Patienten mit gelebter Erfahrung erstellt. Frau Dorothea Fell und Frau Nicole Klößner waren grundsätzlich stimmberechtigt.

Methodische Begleitung

Bei der Erstellung/Aktualisierung wurde die Leitlinie durch Frau Dr. biol. hum. Cathleen Muche-Borowski und Frau Dr. med. Monika Nothacker, AWMF-Leitlinienberaterinnen, methodisch beraten und von Frau Dr. biol. hum. Cathleen Muche-Borowski neutral moderiert.

Die Evidenzaufbereitung erfolgte durch die Mitglieder der Leitliniengruppe und wurde unterstützt durch Herrn Dr. med. Vladimir Patchev, ExSciMed Consulting.

V. Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, bei der eine persistierende synoviale Inflammation zu struktureller Gelenkzerstörung, Funktionsverlust, Einschränkung der Teilhabe und verminderter gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie verkürzter Lebenserwartung führen kann (1). Ziel der medikamentösen Therapie ist daher nicht allein die kurzfristige Symptomkontrolle, sondern die nachhaltige Unterdrückung der Entzündung als Voraussetzung für günstige Langzeitergebnisse (2-4). Die vorliegende S3-Leitlinie beschreibt evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen zur krankheitsmodifizierenden Behandlung der RA mit csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs und richtet sich an alle Ärzt:innen, die einen Beitrag zur Verbesserung der physischen und psychischen Situation der Betroffenen leisten können (1). Das sind insbesondere Rheumatolog:innen, die eine Expertise in der Bewertung der Aktivität der Erkrankung haben und in der Lage sind, die Indikationen für Modifizierungen der Therapie zu stellen. Für diese Zielgruppe haben wir die aktuellen Therapiestandards unter Berücksichtigung nationaler Besonderheiten im deutschsprachigen Raum neu bewertet und zusammengefasst.

Die Leitlinie folgt einer Treat-to-Target-Strategie mit klarer Zieldefinition und strukturierter Verlaufskontrolle: Therapieentscheidungen orientieren sich an Messwerten validierter Messinstrumenten der Krankheitsaktivität und führen bei unzureichender Besserung bzw. Zielverfehlung innerhalb definierter Zeitfenster zu einer Anpassung der Therapie(2) (2, 3, 5, 6). Die Auswahl und Sequenz der DMARD-Strategie erfordert dabei eine integrierte Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung von Krankheitsprognose, Komorbiditäten, Sicherheitsaspekten, Versorgungsrealität sowie Patientenwünschen (1).

Jede Wahl einer Therapie berücksichtigt im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung die Werte, Ziele, Präferenzen und Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten (1). Gelebte Partizipation ist auch, dass Betroffene – sofern sie dies wünschen – die konkrete Auswahl innerhalb einer leitliniengerechten Strategie ganz oder teilweise an die behandelnden Rheumatolog:innen delegieren können, nachdem Ziele und Risiken verständlich besprochen wurden (1).

Die vorliegende Leitlinie basiert auf der deutschen S2e-Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“ (1). Ferner wurden bei der Erstellung der PICO-Fragen und der Literatursuche die europäischen Empfehlungen zum Management der RA berücksichtigt (2). Hierzu wurde die Literaturrecherche der zugrundeliegenden Leitlinien aktualisiert und die einzelnen Empfehlungen im Hinblick auf Aktualität und Gültigkeit für Deutschland geprüft.

1 Übergeordnete Prinzipien

Wie in der Vorversion dieser Empfehlungen (1) formulierte die aktuelle Leitliniengruppe übergeordnete Grundsätze für Informationen zu allgemeinen Aspekten der Behandlung von RA. Diese beruhen auf der klinischen Erfahrung und dem fachlichen Konsens und werden daher nicht mit einem Evidenzgrad hinterlegt. Die Leitliniengruppe bekräftigt diese Prinzipien als Grundlage aller Behandlungsstrategien und stimmt den Empfehlungen zu.

A	Übergeordnetes Prinzip	Modifiziert Stand 2025
EK	Die Behandlung soll auf die bestmögliche Versorgung für RA-Patient:innen abzielen. Sie soll auf einer gemeinsamen Entscheidung zwischen den Patient:innen und den Rheumatolog:innen beruhen.	
	Leitlinienadoption aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Übergeordnetes Prinzip A (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 100% (Zustimmung 23/23, Enthaltungen 0/23, Gegenstimmen 0/23)	

Dieses übergeordnete Prinzip beschreibt die patientenzentrierte Ausrichtung der medikamentösen RA-Therapie: Ziel ist eine bestmögliche Versorgung, die sich an patientenrelevanten Ergebnissen (u. a. Funktion, Lebensqualität und Teilhabe) orientiert und therapeutische Maßnahmen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung gemeinsam zwischen Patient:innen und Rheumatolog:innen festlegt. Zur partizipativen Entscheidungsfindung gehört auch – wie insbesondere von den Patient:innenvertretung in der Konsensdiskussion vorgeschlagen – dass Patient:innen, sofern sie dies wünschen, die konkrete Therapieentscheidung ganz oder teilweise an die behandelnde Rheumatologin bzw. den behandelnden Rheumatologen delegieren können. Leitlinienempfehlungen sind dabei nicht zwingend; die individuelle Behandlungsentscheidung soll im gemeinsamen Entscheidungsprozess an die Ziele und Präferenzen der Patient:innen, auch angesichts von Komorbiditäten, angepasst werden. Im Vergleich zur vorherigen DGRh-S2e-Leitlinie aus dem Jahr 2018 ist dieses Prinzip in der aktuellen S3-Leitlinie inhaltlich unverändert (bestmögliche Versorgung, gemeinsame Entscheidung). Der Empfehlungsgrad wurde jedoch von einer „Sollte“-Empfehlung zur „Soll“-Empfehlung erhöht (1).

B	Übergeordnetes Prinzip	Modifiziert Stand 2025
EK	Therapieentscheidungen sollen anhand von Krankheitsaktivität, Sicherheitsaspekten, Komorbiditäten, dem Fortschreiten struktureller Schäden und dem Funktionsstatus getroffen werden und unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patient:innen erfolgen.	
	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Übergeordnetes Prinzip A (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 95% (Zustimmung 21/22, Enthaltungen 0/22, Gegenstimmen 1/22)	

Dieses Prinzip konkretisiert, dass Therapieentscheidungen nicht allein auf der aktuellen Krankheitsaktivität basieren, sondern eine integrierte klinische Bewertung erfordern: Sicherheitsaspekte, Komorbiditäten, das Fortschreiten struktureller Schäden und der Funktionsstatus sind konsequent zu berücksichtigen. In der Konsensdiskussion wurde bewusst über eine reine Adaption der EULAR-Empfehlungen von 2023 hinaus der Begriff „individuelle Situation“ gewählt, um über reine Präferenzen hinaus patientenbezogene Faktoren (z. B. Kinderwunsch, Schwangerschaft, berufliche/soziale Rahmenbedingungen, Therapieziele, Applikationspräferenzen und Adhärenz-Voraussetzungen) abzubilden; dies ergänzt die in Prinzip A verankerte partizipative Entscheidungsfindung. Gegenüber der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 (1) werden damit individuelle, patientenbezogene Faktoren expliziter als Entscheidungsdeterminanten benannt. Bei Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter ist bereits bei der Therapieplanung die Möglichkeit einer Schwangerschaft zu berücksichtigen – einschließlich ungeplanter Schwangerschaften. Dies gilt sowohl für die Phase der Schwangerschaftsplanung als auch nach Eintritt einer Schwangerschaft. Die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) mit DMARDs stellt in diesem Kontext eine besondere Herausforderung dar und erfordert stets eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, maternaler Gesundheit und fetaler Sicherheit.

Eine detaillierte Darstellung der spezifischen RA-Therapie in der Schwangerschaft war nicht Gegenstand dieser S3-Leitlinie. Hierfür wird auf die einschlägigen Leitlinien und Empfehlungen zur Schwangerschaft bei rheumatischen Erkrankungen sowie zur antirheumatischen Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit verwiesen. Da Kinderwunsch und Schwangerschaft in der Konsensdiskussion jedoch als zentrale individuelle Entscheidungsfaktoren der Therapieplanung benannt und entsprechende Informationen auch in dieser Leitlinie für unverzichtbar erachtet wurden, enthält der Abschnitt eine orientierende Zusammenfassung zentraler Aussagen aus den EULAR-Empfehlungen (7). Diese Hinweise stellen keine formale Adaptation oder Adoption der EULAR-Empfehlungen dar, sondern dienen der klinischen Einordnung im Rahmen der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Glukokortikoide

Systemische Glukokortikoide können in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Die EULAR empfiehlt jedoch insgesamt einen zurückhaltenderen Einsatz von Glukokortikoiden in der Schwangerschaft (7). Analog zu den generellen Empfehlungen dieser Leitlinie sollten systemische Glukokortikoide auch in der Schwangerschaft nicht als Dauertherapie eingesetzt werden, sondern – wenn überhaupt erforderlich – nur kurzfristig (z. B. zur Behandlung eines akuten Schubs/als überbrückende Therapie) und in der niedrigsten wirksamen Dosis.

Bei Prednison-/Prednisolon-Äquivalenzdosen >10 mg/Tag ist bei Patientinnen mit RA ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit beschrieben (8, 9). Höhere Dosierungen und/oder längere Therapiedauern können zudem u. a. mit Gestationsdiabetes, maternalen Infektionen und schwangerschaftsassoziierter Osteoporose assoziiert sein. Darüber hinaus zeigte eine große populationsbasierte Kohortenstudie bei Nachkommen von Müttern mit Indikation zur systemischen Glukokortikoidgabe (u. a. Autoimmun-/Entzündungserkrankungen) bis zum Alter von 15 Jahren eine Assoziation zwischen pränataler systemischer Glukokortikoid-Exposition und einem erhöhten Risiko für verschiedene psychische Störungen (einschließlich ADHS sowie stimmungs-, angst- und stressbedingter Störungen) (10). Beobachtungsdaten erlauben keinen sicheren Kausalitätsnachweis; sie unterstreichen jedoch die Notwendigkeit besonderer Zurückhaltung.

Wenn eine systemische Glukokortikoidtherapie in der Schwangerschaft nicht vermeidbar ist, sollte die niedrigste effektive Dosis gewählt und die Therapiedauer so kurz wie möglich gehalten werden. Zur Glukokortikoid-Sparstrategie sollte – sofern klinisch erforderlich – frühzeitig eine Kombination mit schwangerschaftsverträglichen csDMARDs und/oder Biologika erfolgen, um die kumulative Exposition und eine prolongierte Glukokortikoidtherapie zu vermeiden.

Sulfasalazin

Sulfasalazin kann in der Schwangerschaft in einer Dosis von bis zu 2 g/Tag verordnet werden. In größeren Studien zur Sulfasalazin-Exposition in der Schwangerschaft wurden keine Hinweise auf Frühgeburtlichkeit, erhöhte Abortraten oder kongenitale Fehlbildungen gefunden (7, 11, 12). Da Sulfasalazin die Folsäureaufnahme hemmt, wird unter dieser Therapie in der Schwangerschaft eine Folsäuresupplementation (2-5 mg/Tag) empfohlen (7).

Methotrexat

Methotrexat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert und mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten sowie fetalen Fehlbildungen assoziiert (13, 14). EULAR und ACR empfehlen, Methotrexat bei Frauen 1-3 Monate vor geplanter Konzeption abzusetzen (7, 11); gemäß Fachinformation sollte die Latenz zwischen Absetzen und Konzeption mindestens 6 Monate betragen.

Leflunomid

In präklinischen Reproduktionsstudien erwies sich Leflunomid als embryotoxisch und teratogen; die Datenlage beim Menschen ist begrenzt. EULAR empfiehlt daher bei Frauen, die unter Leflunomid schwanger geworden sind, einen sofortigen Therapieabbruch sowie eine beschleunigte Elimination (z. B. mit Colestyramin). Bei Kinderwunsch soll Leflunomid gemäß EULAR entweder mindestens 3,5 Monate vor Konzeption abgesetzt oder es soll eine Elimination mit Colestyramin durchgeführt werden (7).

TNF-Inhibitoren

Für TNF-Inhibitoren liegen im Vergleich zu anderen Biologika die umfangreichsten Schwangerschaftsdaten vor. Unter TNFi-Therapie wurden keine erhöhten Abortraten oder kongenitalen Fehlbildungen beobachtet (7, 11, 15). Certolizumab pegol ist PEGyliert und besitzt keinen Fc-Anteil; ein plazentarer Transfer in klinisch relevanten Mengen ist daher nicht zu erwarten. Andere TNFi mit Fc-Anteil können die Plazenta im Verlauf der Schwangerschaft – insbesondere ab dem zweiten Trimenon – vermehrt passieren. Der insgesamt beruhigende Sicherheitsbefund (keine erhöhten Raten von Fehlgeburten oder Fehlbildungen) gilt jedoch auch für diese TNFi (7, 11, 15). Nach EULAR können alle TNFi im Rahmen einer individualisierten Nutzen-Risiko-Abwägung über die gesamte Schwangerschaft eingesetzt werden (7). Bei klassischen Anti-TNF-Antikörpern besteht jedoch nach der Geburt eine zeitlich begrenzte Kontraindikation gegen Lebendimpfstoffe.

Andere bDMARD

Für Abatacept, Rituximab, Tocilizumab und Sarilumab liegen im Vergleich zu TNFi weniger Daten zur Schwangerschaftsexposition vor. In präklinischen Untersuchungen zeigten sich keine Hinweise auf Embryo-/Fetotoxizität oder Teratogenität; aus den bislang publizierten (limitierten) klinischen Daten ergeben sich keine Signale für ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko (7). Entsprechend können nicht-TNFi-bDMARDs nach EULAR bei Bedarf und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden (7). Für die praktische Umsetzung sind jedoch zulassungsrechtliche und therapeutische Aspekte zu berücksichtigen: Rituximab ist in der RA-Therapie an die Kombination mit MTX gebunden; da MTX in der Schwangerschaft kontraindiziert ist, bietet sich Rituximab in der Regel nicht an. Zudem ist Rituximab als IgG-Antikörper plazentagängig, insbesondere im zweiten und dritten Trimenon. Daher können beim Neugeborenen Impfantworten eingeschränkt sein. Lebendimpfung, insbesondere gegen Rotavirus, sollten nach relevanter intrauteriner Rituximab-Exposition bis zur immunologischen Abklärung nicht verabreicht werden.

Auch Abatacept ist in der RA-Therapie in Kombination mit MTX zugelassen; vor dem Hintergrund der begrenzten Schwangerschaftsdaten ist es zudem in der Regel nicht als bevorzugte Option in der Schwangerschaft anzusehen.

Für JAK-Inhibitoren ist die Datenlage zur Sicherheit in der Schwangerschaft unzureichend. EULAR und ACR empfehlen daher ein Absetzen von JAK-Inhibitoren vor geplanter Konzeption (7, 11).

C	Übergeordnetes Prinzip	Modifiziert Stand 2025
EK	Das in der Regel multidisziplinäre Management der RA soll durch Rheumatolog:innen gesteuert werden.	
	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Übergeordnetes Prinzip C (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 95% (Zustimmung 21/22, Enthaltungen 1/22, Gegenstimmen 0/22)	

Unter Rheumatolog:innen werden in dieser Leitlinie Fachärzt:innen für Innere Medizin und Rheumatologie verstanden. Diese sind verantwortlich, die medikamentöse Therapie zusammen mit den Patient:innen auszuwählen. Sie wissen auch um die Auswirkung von Entzündungsaktivität auf die Entstehung von Komorbidität und um die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente. Sie können aber aus Kapazitätsgründen nicht das komplette Management der Behandlung von Komorbidität und von Laborkontrollen übernehmen. Die Versorgung der RA muss daher multidisziplinär erfolgen: neben der rheumatologischen Betreuung ist die Primärversorgung (hausärztlich) regelhaft eingebunden und – je nach Krankheitsmanifestation, Komorbiditäten und Versorgungsbedarf – können auch weitere ärztliche Fachdisziplinen sowie physikalische und rehabilitative Medizin, beteiligt sein. Die Betonung des multidisziplinären Ansatzes erfolgte über die EULAR-Empfehlungen von 2022 (2) hinaus. Die Steuerung durch Rheumatolog:innen (im Sinne dieser Leitlinie: Fachärzt:innen für Innere Medizin und Rheumatologie) ist erforderlich, um die medikamentöse DMARD-Strategie einschließlich des Treat-to-Target-Vorgehens, standardisierten Monitorings, zeitnaher Therapieanpassung sowie Sicherheits- und Schnittstellenmanagement konsequent umzusetzen. In der Konsensdiskussion wurde die Formulierung „in der Regel“ multidisziplinär bewusst gewählt, um abzubilden, dass nicht in jeder Versorgungssituation zwingend mehrere Disziplinen parallel eingebunden sein müssen. Die Gesamtsteuerung der Therapie ist in der Rheumatologie verankert. Zudem wurde der Begriff „steuern“ gegenüber Formulierungen wie „primär verantwortlich“ oder „koordinieren“ bevorzugt, um einerseits die Führungsrolle der Rheumatologie klarzustellen und andererseits die notwendige Einbindung anderer Versorgungsbereiche, insbesondere auch der Primärversorgung, aufzuwerten. Gegenüber der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 (1) wird die Rolle der internistischen Rheumatologie nicht nur als Zuständigkeit für Aktivitätsbestimmung und medikamentöse Steuerung beschrieben, sondern explizit als Steuerungsinstanz eines in

der Regel multidisziplinären Gesamtmanagements mit Fokus auf Schnittstellen und gemeinsame Versorgung.

D	Übergeordnetes Prinzip	Neu Stand 2025
EK	RA-Patient:innen benötigen Zugang zu vielfältigen Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Applikationsformen; oft bedürfen sie im Laufe ihrer Erkrankung unterschiedlicher Therapien.	
	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Übergeordnetes Prinzip D (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 95% (Zustimmung 21/22, Enthaltungen 1/22, Gegenstimmen 0/22)	

Die RA zeigt einen heterogenen Verlauf. Wirksamkeit, Verträglichkeit von Medikamenten sowie die Anforderungen an das Monitoring und das Risikomanagement können sich im Krankheitsverlauf verändern. Eine leitliniengerechte Versorgung setzt daher voraus, dass Patient:innen Zugang zu unterschiedlichen DMARD-Strategien mit verschiedenen Wirkmechanismen und Applikationsformen haben. Nur dies ermöglicht angebrachte Therapiewechsel beispielsweise bei unzureichendem Ansprechen, sekundärem Wirkverlust, Unverträglichkeiten, Sicherheitsaspekten, Schwangerschaft oder veränderten Komorbiditäten. In der Konsensdiskussion wurde betont, dass eine adäquate Versorgung nicht gewährleistet ist, wenn die Auswahl an Substanzen bzw. Wirkprinzipien unangemessen eingeschränkt ist und so Therapieprinzipien im Verlauf nicht optimal angepasst werden können. Die Leitliniengruppe hat die Formulierung bewusst in Anlehnung an die europäischen Empfehlungen gewählt (2), um die Bedeutung einer breiten, vielfältigen Therapielandschaft für eine Treat-to-Target-Strategie abzubilden. Über diese Empfehlungen hinaus wurde betont, dass zu einer breiten Therapielandschaft auch die Verfügbarkeit von oral und subkutan bzw. intravenös applizierten Medikamenten gehört, um auf die Präferenzen der Patienten eingehen zu können. Zugleich wurde hervorgehoben, dass ein Wechsel von Medikamenten nicht vorschnell erfolgen sollte, da einzelne Wirkstoffe typischerweise erst nach Wochen bis wenigen Monaten ihre volle Wirkung entfalten. Die Wirksamkeit sollte daher erst nach angemessener Beobachtungsdauer bewertet werden (Orientierungsgrößen: deutliche Verbesserung binnen drei Monaten, Erreichen des Therapieziels etwa nach sechs Monaten), sofern nicht Sicherheitsaspekte ein früheres Vorgehen erfordern. Dieses übergeordnete Prinzip wurde im S3-Upgrade gegenüber der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 erstmals als eigenes Leitprinzip verankert und trägt damit der im Vergleich zu 2018 deutlich erweiterten Therapielandschaft sowie der praktischen Relevanz von Sequenz- und Switch-Strategien Rechnung (1).

E	Übergeordnetes Prinzip	Modifiziert Stand 2025
EK	Die RA verursacht hohe individuelle, medizinische und gesellschaftliche Kosten, die bei der Behandlung berücksichtigt werden sollten.	
	Leitlinienadoption aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Übergeordnetes Prinzip E (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 95% (Zustimmung 19/20, Enthaltungen 1/20, Gegenstimmen 0/20)	

Die RA ist mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden und verursacht neben individuellen Einschränkungen auch hohe direkte medizinische Kosten (u. a. für Diagnostik, Arzneimittel, Monitoring und Krankenhausbehandlungen) sowie indirekte Kosten (u. a. durch Arbeitsunfähigkeit, vorzeitige Berentung, Produktivitätsverlust und Teilhabebeeinträchtigungen) und intangible Kosten (wie Verlust an Lebensqualität, Schmerz, Leid, psychische Belastungen und soziale Einschränkungen). Die wirtschaftliche Dimension ist daher als Bestandteil einer umfassenden Nutzen-Risiko-Abwägung im Rahmen der Therapieplanung auch zu berücksichtigen (1).

Die Berücksichtigung von Kosten bedeutet nicht, wirksame Therapien zu verzögern oder das Target zu relativieren. Vielmehr sollen Ressourcenaspekte dann systematisch einbezogen werden, wenn zwei oder mehrere therapeutische Optionen für eine Patientin bzw. einen Patienten nach Wirksamkeit, Sicherheit und Praktikabilität als vergleichbar geeignet erscheinen. In solchen Konstellationen kann die Wahl der kostengünstigeren, gleichwertigen Option (z. B. unter Nutzung verfügbarer Biosimilars) dazu beitragen, die Versorgung nachhaltig und gerecht zu gestalten, ohne patientenrelevante Outcomes zu beeinträchtigen. Neben den reinen Arzneimittelkosten sollten dabei auch Folgekosten und „Versorgungsaufwand“ berücksichtigt werden (z. B. Applikations-/Infusionsaufwand, Monitoringbedarf, Wege-/Zeitaufwand, ggf. Zuzahlungen) (2).

Mit dem übergeordneten Prinzip E wird hervorgehoben, dass die Patient:innen mit RA eine hohe Krankheitslast und erhebliche Einschränkungen tragen. Deren wirksame Verbesserung kann den Einsatz von Therapien mit im Vergleich zu nicht-zielgerichteten Therapien zumindest initial höheren Arzneimittelausgaben rechtfertigen. Zugleich ist zu berücksichtigen, dass eine nicht-effektive Therapie zu bleibenden Funktionseinschränkungen und Teilhabeverlust führen kann und damit eine erhebliche sozioökonomische Belastung nach sich zieht, u.a. durch Einschränkung der Arbeitsfähigkeit oder vorzeitige Berentung. Die Verhinderung solcher Einschränkungen durch eine effektive Treat-to-Target-Therapie kann die Verordnung höherpreisiger aber effektiver Medikamente rechtfertigen und für die Gesellschaft auch Folgekosten reduzieren.

In der praktischen Umsetzung ist die Kostenperspektive nachvollziehbar in die partizipative Entscheidungsfindung einzubetten: Patient:innen sollen nachvollziehbar über therapeutische Alternativen, deren Nutzen-Risiko-Profil sowie unterschiedlichen Behandlungsaufwand informiert werden. So kann eine patientenzentrierte, zugleich evidenzbasierte und wirtschaftlich verantwortliche Therapieentscheidung getroffen werden, die sowohl individuelle Ziele als auch Systemaspekte angemessen berücksichtigt (2).

2 Empfehlungen

Im Rahmen der Leitlinienaktualisierung wurden auf Basis einer Literaturrecherche und strukturierter Konsensdiskussionen in der Leitliniengruppe zehn Empfehlungen erarbeitet. Diese evidenzbasierten Empfehlungen sind im nachfolgenden Kapitel formuliert. Der Behandlungsalgorithmus zur medikamentösen Therapie ist in Abbildung 1 dargestellt und ordnet die Empfehlungen in einen Behandlungspfad ein. Gegenüber den EULAR-Empfehlungen von 2022 wurden jeweils zwei vorher einzelne Empfehlungen zusammengefasst. Außerdem wurde eine Empfehlung zur Therapie der interstitiellen Lungenerkrankung bei RA (RA-ILD) neu formuliert.

3 Empfehlung 1

1	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft Stand 2025A
Empfehlungsgrad A ↑↑	Eine Therapie mit DMARDs soll begonnen werden, sobald die Diagnose einer RA gestellt ist.	
Evidenzgrad LoE 1a (16, 17)	Leitlinienadoption aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 1 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 100% (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Der Beginn einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMARD) unmittelbar nach Diagnosestellung ist ein zentraler Bestandteil der RA-Behandlung (Abb. 1), da sie eine rasche Kontrolle der entzündlichen Aktivität ermöglicht und hilft, strukturelle Schäden zu verhindern. Damit können langfristig Funktion, Lebensqualität und Teilhabe gesichert werden (2). In diesem Kontext wird diskutiert, ob es ein “Window of Opportunity” gibt, in dem ein sehr früher Therapiebeginn mit einem besseren Ansprechen und möglicherweise auch mit einer geringeren Chronifizierung von Schmerzen verbunden ist (18). Für die praktische Umsetzung ist wesentlich, dass sich der Begriff „Diagnose“ auf eine überzeugend klinisch begründete RA nach angemessener Differenzialdiagnostik bezieht und nicht auf eine lediglich „suspekte“ RA

bzw. ein „prä-RA“-Stadium ohne klinisch manifeste Arthritis (z.B. mit RF- und/oder ACPA-Positivität als bereits existente Autoimmunphänomene). Die Leitliniengruppe bewertet die Evidenzbasis und die therapeutischen Konsequenzen der suspekten oder Prä-RA derzeit noch als unzureichend, um hierzu Empfehlungen abzuleiten. Entsprechend bezieht sich diese Leitlinie auf Patient:innen mit gesicherter RA (2). Dies erfordert in der Versorgung eine zeitnahe rheumatologische Abklärung sowie die frühzeitige Festlegung eines Therapieziels im Treat-to-Target-Rahmen. Die konkrete Auswahl der DMARD-Strategie erfolgt anschließend unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, Prognosemerkmalen, Komorbiditäten, Sicherheitsprofilen und patientenbezogenen Präferenzen. Diese Empfehlung entspricht inhaltlich vollständig der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 und wurde im Rahmen der vorliegenden Aktualisierung nur redaktionell angepasst (1).

4 Empfehlung 2

2	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad A ↑↑	Das Ziel der Behandlung soll bei allen Patient:innen eine anhaltende Remission oder, falls dies nicht möglich ist, zumindest eine geringe Krankheitsaktivität sein.	
Evidenzgrad Level 1a (1, 2, 19)	Leitlinienadoption aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 2 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 100% (Zustimmung 22/22, Enthaltungen 0/22, Gegenstimmen 0/22)	

Primäres Therapieziel ist eine dauerhaft stabile Remission. Als „anhaltende Remission“ – wird hierbei eine über mindestens sechs Monate fortbestehende Remission verstanden. Ist eine Remission nicht erreichbar, soll zumindest eine geringe Krankheitsaktivität angestrebt werden (Abb. 1). Dieses Ziel operationalisiert das übergeordnete Behandlungsziel der RA-Therapie: die nachhaltige Kontrolle der Entzündung, um Progression struktureller Schäden zu verhindern und patientenrelevante Outcomes (Funktion, Lebensqualität, Teilhabe) zu verbessern. Der Zusatz „anhaltend“ ist klinisch relevant, da stabile Zielzustände über Monate prognostisch anders zu bewerten sind als kurzfristige Verbesserungen ohne Stabilität. Dennoch wurde die Abwägung des Therapieziels Remission versus geringe Krankheitsaktivität diskutiert. In der Konsensdiskussion bestand Einigkeit, dass Remission das primäre Therapieziel sein sollte; insbesondere bei neu diagnostizierter RA ist dieses Ziel realistisch erreichbar. Gleichzeitig können nicht-entzündliche Einflussfaktoren die Aktivitäts-Messergebnisse mitbestimmen, z. B. ein chronifiziertes Schmerzsyndrom oder sekundäre Arthrosen mit Einfluss u.a. auf die

globale Patientenselbsteinschätzung und die Zahl schmerzhafter Gelenke als Komponenten der Aktivitätsscores DAS28, SDAI und CDAI; zudem kann ein hoher BMI die Interpretation von CRP-Werten erschweren. In solchen Konstellationen kann das formale „Remissionskriterium“ trotz guter Entzündungskontrolle verfehlt werden, sodass niedrige Krankheitsaktivität auch ein angemessenes, patientenorientiertes Therapieziel darstellen kann. Die Empfehlung formuliert dies daher bewusst hierarchisch („Remission – oder zumindest niedrige Aktivität“), um ambitionierte Zielsetzungen mit pragmatisch erreichbaren Zielzuständen zu verbinden.

Therapiezieldefinition und Zielüberprüfung sollen strukturiert und nachvollziehbar anhand validierter Aktivitäts-Composite-Scores erfolgen. Da der DAS28-Score Remission im Vergleich zu den ACR/EULAR-Remissionskriterien häufiger als erreicht klassifiziert (u. a. auch bei noch bestehenden geschwollenen Gelenken) und Remission damit tendenziell überschätzt, werden für die Remissionsbewertung bevorzugt die strengeren Remissionsdefinitionen gemäß ACR/EULAR-Remissionskriterien herangezogen: Neben den beiden Index-basierten CDAI-Remission ($\leq 2,8$) bzw. SDAI-Remission ($\leq 3,3$) auch die ACR/EULAR-Boole'sche Remission. Letztere wurde 2022 revidiert (Boolean 2.0) mit einer angepassten Schwelle der globalen Patienteneinschätzung (PtGA) ≤ 2 (0–10) statt ≤ 1 (Boolean 1.0) (19). Trotz dieser Anpassung wird dieses Remissionskriterium nur von einem geringen Anteil erreicht (hauptsächlich da das Ziel PtGA ≤ 2 nicht erreicht wird), weshalb die Boole'sche Remission in der Routine nicht überall breite Verwendung findet. Der DAS28 kann weiterhin zur Verlaufskontrolle dokumentiert und genutzt werden, wobei seine Limitationen bei der Remissionsbewertung insbesondere unter bDMARDs und tsDMARDs jedoch bewusst berücksichtigt werden sollten.

Zudem ist bei patientenberichteten Outcomes (PROs) zu berücksichtigen, dass diese kulturell adaptiert und validiert sein sollten, um valide Aussagen auch in unterschiedlichen ethnischen und kulturellen Patientengruppen belastbar interpretieren zu können. Im Vergleich zur DGRh-S2e-Leitlinie von 2018 bleibt das Remissions-/LDA-Ziel als Kern des Treat-to-Target Konzepts erhalten, wird hier jedoch durch die stärkere Betonung der anhaltenden Zielerreichung und die explizite Zielhierarchie (Remission, alternativ niedrige Aktivität) klarer herausgestellt (1, 2).

Die Erkennung und sachgerechte Einschätzung von Einflussfaktoren auf Aktivitätsscores unterstützen auch das übergeordnete Prinzip C. Eine korrekte Einordnung durch Rheumatolog:innen mit entsprechender Expertise ist hierbei wesentlich, um Über- oder Fehlbehandlungen aufgrund vermeintlich erhöhter Aktivitätsscores zu vermeiden.

5 Empfehlung 3

3	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad A ↑↑	Bei aktiver Erkrankung sollen engmaschige rheumatologische Kontrollen erfolgen (alle 1 bis 3 Monate); wenn spätestens 3 Monate nach Behandlungsbeginn keine Besserung eingetreten oder eine Remission nach 6 Monaten noch nicht erreicht ist, soll die Therapie angepasst werden.	
0 ⇔	Wenn das Therapieziel (anhaltende Remission) erreicht wurde, können die Kontrollintervalle verlängert werden.	
Evidenzgrad Level 1a (16, 17)	Leitlinienadoption aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 3 (2) (erster Satz) bzw. neu (zweiter Satz)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 100% (Zustimmung 22/22, Enthaltungen 0/22, Gegenstimmen 0/22)	

Die engmaschige Verlaufskontrolle ist eine zentrale Voraussetzung für eine Treat-to-Target-Strategie bei aktiver RA, da nur so Krankheitsaktivität, Therapiewirkung und Sicherheitsaspekte zeitnah erfasst und Therapieentscheidungen konsequent am definierten Therapieziel ausgerichtet werden können (3, 4). Die in der Empfehlung genannten Zeitpunkte strukturieren die praktische Umsetzung: Spätestens 3 Monate nach Behandlungsbeginn sollte eine deutliche, klinisch relevante Besserung der Krankheitsaktivität erkennbar sein. Orientierend kann hierfür – in Anlehnung an das Treat to Target Konzept und die EULAR Empfehlungen – eine Verbesserung der Krankheitsaktivität um etwa 50% gegenüber dem Ausgangswert herangezogen werden (Abb. 1). Die Beurteilung des frühen Ansprechens soll score-spezifisch erfolgen und neben der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert auch den erreichten Krankheitsaktivitätszustand sowie die klinische Gesamtsituation berücksichtigen. Für SDAI und CDAI können validierte Response-Kriterien verwendet werden: Eine Verbesserung um $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ bzw. $\geq 85\%$ entspricht einer geringen, moderaten bzw. ausgeprägten Response; ergänzend sind die jeweiligen Zustandskriterien für Remission und niedrige Krankheitsaktivität zu berücksichtigen (SDAI-Remission $\leq 3,3$, SDAI-LDA $> 3,3$ bis ≤ 11 ; CDAI-Remission $\leq 2,8$, CDAI-LDA $> 2,8$ bis ≤ 10) (20-23). Die Boolean-Remission nach ACR/EULAR-Kriterien („Boolean 2.0“) definiert Remission, aber keine Response-Kategorie (19). Bei Verwendung des DAS28 können ergänzend die EULAR-Response-Kriterien herangezogen werden, die die absolute Veränderung des DAS28 und den erreichten Krankheitsaktivitätszustand gemeinsam berücksichtigen (24, 25). Die 50%-Verbesserung bleibt damit als Treat-to-Target-Leitplanke erhalten, ist aber nicht als schematischer Grenzwert für alle Aktivitäts-Composite-Scores zu verstehen (5). Bleibt eine klinisch relevante Besserung aus oder erscheint das Erreichen des Therapieziels bis Monat 6 unwahrscheinlich,

soll eine Therapieanpassung geprüft werden (6). Nach 6 Monaten sollte - unter einer angemessenen Strategie eine Remission erreicht sein; andernfalls ist eine Therapieanpassung regelhaft zu prüfen, um persistierende entzündliche Aktivität mit dem Risiko struktureller Schäden, Funktionsverlust und Einschränkungen der Teilhabe zu vermeiden (3, 4). Wird das Therapieziel (anhaltende Remission) erreicht, können die Kontrollintervalle bei stabiler Remission verlängert werden. Dies soll patientenbezogen erfolgen und eine regelmäßige Überprüfung von Krankheitsaktivität, Komorbiditäten, Sicherheit und Versorgungsrealität einschließen (3, 4). Auch wenn die EULAR-Empfehlungen von 2022 hierzu keine eigene Aussage enthalten, stützen Verlaufsdaten bei Patient:innen unter Baricitinib in anhaltender Remission die Möglichkeit, Kontrollintervalle bei stabiler Remission patientenbezogen zu verlängern (26). Es kann daher unter Berücksichtigung der Patientenwünsche gemeinsam entschieden werden, weniger ärztliche Besuchstermine zu ermöglichen, ohne einen Qualitätsverlust in der Versorgung zu erleiden.

Für die Umsetzung ist eine standardisierte und nachvollziehbare Überprüfung des Therapiezieles erforderlich. Hierzu sollen validierte Aktivitäts-Composite-Indices eingesetzt und durch patientenberichtete Outcomes ergänzt werden (3, 4). Die Scores sind dabei stets in die klinische Gesamtbeurteilung einzubetten; ihre differenzierte Interpretation (einschließlich des Erkennens von Einflussfaktoren und potenziellen Verzerrungen) erfordert internistisch-rheumatologische Expertise. Wie bereits bei Empfehlung 2 ausgeführt, sollen hierbei u. a. chronifizierte Schmerzsyndrome und degenerative Gelenkerkrankungen als Einflussfaktoren auf Aktivitätsscores berücksichtigt werden, um einen zu frühen Therapiewechsel bzw. eine Übertherapie zu vermeiden.

In der Konsensusfindung wurde betont, dass die Intervalle von einem bis drei Monaten und die Entscheidungspunkte nach drei bzw. sechs Monaten als „Leitplanken“ zu verstehen sind, zugleich aber eine klinisch begründete Individualisierung (z. B. Komorbiditäten, interkurrente Infektionen, Verträglichkeit, Versorgungslogistik) zulässig bleibt. Organisatorische Hürden engmaschiger Kontrollen wurden ausdrücklich benannt, jedoch dem Nutzen einer konsequenten Zielsteuerung gegenübergestellt. Es herrschte Einigkeit, dass bei aktiver Erkrankung engmaschige Kontrollen im Sinne einer Tight-Control-Strategie erforderlich sind (27). Zur Unterstützung der Treat-to-Target- und Tight-Control-Strategie können im Rahmen teambasierter Versorgung und unter ärztlicher Verantwortung rheumatologische Fachassistenz (RFA) bzw. entsprechend qualifizierte Berufsgruppen (z. B. Physician Assistants) eingebunden werden (28-30).

Das Vorgehen der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 wird inhaltlich fortgeführt (1). Im S3-Update wurde der Verbindlichkeitsgrad aufgrund der konsistenten Evidenzbasis und des in der Konsensuskonferenz hervorgehobenen Stellenwerts der engmaschigen Zielkontrolle von „sollten“ auf „sollen“ angehoben.

6 Empfehlung 4

4	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu/ Stand 2025
Empfehlungsgrad A ↑↑	MTX soll Teil der ersten Behandlung sein. Bei Patient:innen mit einer Kontraindikation gegen MTX oder frühzeitiger Unverträglichkeit sollen Leflunomid oder Sulfasalazin als Bestandteil der ersten Behandlung angewendet werden.	
Evidenzgrad Level 1a-2b LoE 1a: (16, 31) LoE 1b: (32) LoE 2b: (33)	Leitlinienadoption aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 4 und 5 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 100% (Zustimmung 20/20, Enthaltungen 0/20, Gegenstimmen 0/20)	

Methotrexat (MTX) ist das zentrale csDMARD in der medikamentösen Therapie der RA und soll daher – sofern keine Kontraindikationen bestehen und die individuellen Patient:innen das Medikament vertragen – Teil der ersten Behandlungsstrategie sein (Abb. 1). Diese Empfehlung stützt sich auf die breite Evidenzbasis zur Wirksamkeit von MTX hinsichtlich der Krankheitsaktivität und der strukturellen Progression sowie auf seine besondere Bedeutung als Kombinationspartner, durch den die Effektivität und Persistenz verschiedener bDMARD-Strategien verbessert werden kann (1, 2, 34). Für die praktische Umsetzung ist eine konsequente und adäquate Anwendung von MTX entscheidend. Dies umfasst die Therapieeinleitung und -optimierung mit patientengerechter Aufklärung, supportiven Maßnahmen (z. B. zur Verträglichkeit) sowie dem üblichen Sicherheits-Monitoring. Unverändert zu den Empfehlungen der früheren S2e-Leitlinie wird als optimale Startdosis bei fehlenden Kontraindikationen 15mg/Woche empfohlen. Eine rasche Dosissteigerung auf bis zu 25mg/Woche ist bei fehlenden Gegenanzeigen, wie z.B. Nierenfunktionsstörungen, möglich und kann die Wirksamkeit verbessern.

Bei der Interpretation von Studien, in denen die orale und subkutane MTX-Applikation verglichen wurden, ist zu beachten, dass identische Dosen nicht automatisch expositionsäquivalent sind, da die orale Exposition mit steigender Dosis abflacht (35) und AUC-basiert 10/15/20/25 mg p.o. etwa 8,3/13,2/15,3/17,7 mg s.c. entsprechen (36). Daher ist insbesondere bei >15 mg/Woche ein Expositions- (und potenzieller Wirksamkeits-) Vorteil der s.c. Gabe pharmakokinetisch plausibel, auch wenn direkte Wirksamkeitsdaten für 20/25 mg fehlen. In einer multizentrischen RCT (15 mg/Woche s.c. vs. p.o.) waren nach 24 Wochen die ACR-Ansprechraten unter s.c. MTX höher (ACR20 78,2% vs. 70,1%; p=0,0412; ACR70 41,0% vs. 33,2%; p=0,0343) (37); konsistent zeigte eine neuere randomisierte Studie nach 12 Wochen höhere ACR-Raten unter s.c. Gabe (ACR20 80,0% vs. 62,1%; p=0,0337; ACR70 27,7% vs. 9,1%;

p=0,0068) (38). Demgegenüber fand eine japanische Studie bei nahezu äquivalenten Startdosen (7,5 mg/Woche s.c. vs. 8 mg/Woche p.o.) keinen signifikanten Unterschied (32), wobei die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse einer japanischen Studie auf Populationen mit anderen Dosierungsstandards und Verträglichkeitsprofilen doch eingeschränkt sind. Systematische Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen kommen zu inkonsistenten Ergebnissen. Während eine Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen oraler und parenteraler MTX-Gabe hinsichtlich ACR20/50/70 und Nebenwirkungen zeigte (23), berichten andere Meta-Analysen über Unterschiede zugunsten einer parenteralen Applikation (39, 40). Bezüglich GI-Nebenwirkungen zeigten neuere direkte Vergleiche überwiegend numerisch niedrigere bzw. vergleichbare Raten unter s.c. MTX (32, 38), während im älteren RCT numerisch höhere GI-Raten bzw. mehr GI-bedingte Therapieabbrüche unter s.c. berichtet wurden (37). Zusammenfassend sprechen Pharmakokinetik und einzelne direkte Vergleichsstudien dafür, dass s.c. MTX insbesondere im höheren Dosisbereich Vorteile hinsichtlich Exposition und teilweise Ansprechen haben kann, zugleich zeigen Metaanalysen keine durchgehend konsistenten klinischen Vorteile gegenüber der oralen Gabe. Bei geplanter Eskalation auf Dosen >15 mg/Woche bzw. bei unzureichendem Ansprechen, gastrointestinaler Unverträglichkeit oder Adhärenzproblemen unter oraler Gabe sollte daher eine s.c. Applikation bevorzugt geprüft werden. Für 20/25 mg fehlen jedoch direkte vergleichende Wirksamkeitsdaten. Die Applikationsform ist im Übrigen individuell unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, gastrointestinaler Verträglichkeit, Therapiesicherheit, Adhärenz, Patientenpräferenz) zu wählen.

Die o.g. Optimierung der MTX-Gabe durch Dosisanpassung und/oder Wechsel der Applikationsform darf die zeitlichen Vorgaben des Therapiealgorithmus nicht verlängern, d.h. es sind dafür i.d.R. Tight-Control-Termine, u.U. mit Unterstützung durch RFA, zwischen den im Treat-to Target vorgesehenen 12-Wochen notwendig. Die Evidenzbasis zur MTX-basierten Erstlinienstrategie und ihrer Optimierung umfasst aktuelle systematische Übersichten/Meta-Analysen, randomisierte Studien und Beobachtungsdaten und stützt die Einordnung von MTX als Kernbestandteil der ersten Behandlungsstrategie sowie die patientenbezogene Optimierung (u. a. Applikationsweg, Dosierung, Verträglichkeit) vor einem Strategiewechsel (16, 32, 33, 41).

Die Formulierung „MTX soll Teil der ersten Behandlung sein“ bezieht sich auf die Kombination mit Glukokortikoiden, die ebenfalls zur ersten Therapie zählen. Zudem können in Ausnahmefällen auch Behandlungen mit einer Kombination von MTX mit anderen csDMARDs erfolgen.

Bei Kontraindikationen gegen MTX oder einer frühzeitigen klinisch relevanten Unverträglichkeit sollen Leflunomid (Dosierung bis 20 mg/Tag) oder Sulfasalazin (Dosierung bis zu 3 g/Tag) als wirksame csDMARD-Alternativen als Bestandteil der ersten Behandlungsstrategie eingesetzt werden (Abb. 1), um Treat-to-Target ohne vermeidbare Verzögerung fortzuführen. Die Leitliniengruppe hat den Begriff „frühzeitig“ bewusst

beibehalten, um Konstellationen zu kennzeichnen, in denen eine Wirksamkeitsbeurteilung von MTX noch nicht möglich war und die alternative csDMARD-Behandlung daher weiterhin als „erste“ Behandlung im frühen Verlauf zu werten ist (und nicht als spätere Sequenz nach dokumentiertem MTX-Versagen). Die Nennung von Leflunomid und Sulfasalazin als csDMARD-Alternativen bei MTX-Kontraindikation oder frühzeitiger MTX-Unverträglichkeit ist nicht als vollständige Gleichwertigkeit in allen klinischen Situationen und Endpunkten zu verstehen. Sulfasalazin ist durch randomisierte Studien als wirksames csDMARD belegt (42-44). Die Datenbasis beruht jedoch überwiegend auf älteren und kleineren Studien mit klinischen Einzelparametern anstelle heute üblicher Composite-Score-basierter Treat-to-Target-Endpunkte. Für Leflunomid liegt eine insgesamt breitere Evidenzbasis mit mehreren größeren randomisierten kontrollierten Studien vor, einschließlich aktiv kontrollierter Vergleiche mit klinischen, funktionellen und radiologischen Endpunkten (44-46). Im direkten Vergleich mit Sulfasalazin zeigte Leflunomid in einzelnen Wirksamkeitsparametern numerisch günstigere Ergebnisse, ohne dass daraus eine konsistente Überlegenheit in allen Endpunkten abgeleitet werden kann (44). Die Auswahl soll daher anhand patientenbezogener Faktoren individualisiert erfolgen (u. a. Komorbiditäten, Sicherheitsprofil, Interaktionen, Familienplanung, praktische Durchführbarkeit und Präferenzen), um sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit und Umsetzbarkeit im Alltag zu maximieren. Hydroxychloroquin wird aufgrund seiner im Vergleich zu MTX, Leflunomid und Sulfasalazin geringeren krankheitsmodifizierenden Wirksamkeit, insbesondere hinsichtlich einer verlässlichen Kontrolle der entzündlichen Aktivität, nicht als regelhafte alleinige Basistherapie der RA empfohlen. Eine Anwendung kann allenfalls in ausgewählten Einzelfällen, etwa bei sehr milder Erkrankung und nach partizipativer Nutzen-Risiko-Abwägung, erwogen werden.

Auch die Wirksamkeit von bDMARDs und von JAKi wurde bei neu diagnostizierter bzw. MTX-naiver RA in randomisierten kontrollierten Studien belegt. Tocilizumab, Etanercept und die JAKi Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib wurden dabei gegenüber MTX hinsichtlich Wirksamkeitsendpunkten berichtet (47). Die Leitliniengruppe leitet daraus jedoch keine allgemeine Empfehlung für einen regelhaften primären Einsatz eines bDMARD oder JAK-Inhibitors vor Ausschöpfung einer geeigneten csDMARD-Strategie ab. Diese Einordnung beruht nicht primär auf fehlender Wirksamkeit zielgerichteter Therapien, sondern auf strategischen, ökonomischen und versorgungspraktischen Erwägungen. JAKi und bDMARDs sind derzeit in Deutschland jedoch noch wesentlich kostenintensiver als MTX oder andere csDMARDs. In Vergleichen stufenweiser Eskalationsstrategien (engl. *step-up*), also Therapiebeginn mit MTX und Ergänzung um ein bDMARD bei nicht ausreichendem Ansprechen, gegenüber einer bereits initialen Behandlung mit MTX plus bDMARD zeigten sich nach 48 Wochen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit, sondern lediglich geringe Unterschiede bei der radiologischen Progression (37). Nach Einschätzung der Leitliniengruppe rechtfertigen diese allenfalls geringen Vorteile keinen regelhaften primären Einsatz der aktuell weiterhin wesentlich kostenintensiveren bDMARD- oder JAKi-Therapien

vor Ausschöpfung einer geeigneten csDMARD-Strategie. Bei vergleichbarer therapeutischer Eignung sind gemäß dem übergeordneten Prinzip E Ressourcenaspekte zu berücksichtigen. Zudem wurde MTX in nahezu allen Studien zu den bDMARDs als Ankermedikament mitgeführt. Eine primäre bDMARD- oder JAKi-Strategie ohne vorherige csDMARD Therapie würde daher Behandlungssituationen schaffen, insbesondere bei unzureichendem Ansprechen oder Nebenwirkungen, die durch die verfügbare Evidenz nur unzureichend gedeckt sind. Zulassungsrechtlich mögliche Einzelfallentscheidungen bleiben hiervon unberührt. Die Leitliniengruppe hat jedoch keine Empfehlung für eine sehr frühe Therapie mit einem bDMARD oder JAKi ohne vorherige csDMARD-Strategie ausgesprochen.

Im Vergleich zur DGRh-S2e-Leitlinie 2018 werden MTX als Grundlage der Erststrategie sowie Leflunomid/Sulfasalazin als MTX-Alternativen inhaltlich fortgeführt, in der vorliegenden S3-Version jedoch stringenter als Bestandteil der „ersten Behandlungsstrategie“ (inkl. Klarstellung zur „frühzeitigen Unverträglichkeit“) gefasst (1).

7 Empfehlung 5

5	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu/ Stand 2025
Empfehlungsgrad B ↑ A ↑↑	Die kurzzeitige Gabe von Glukokortikoiden sollte bei Beginn und ggf. auch bei der Umstellung von csDMARDs begleitend erfolgen. Empfehlenswert ist eine Startdosis bis maximal 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag mit Reduktion auf eine niedrige Dosis ("low-dose") innerhalb von acht Wochen. Die Glukokortikoid-Therapie soll so schnell wie möglich nach klinischem Verlauf reduziert und beendet und auf 3 Monate beschränkt werden.	
Evidenzgrad Level 1a-2b LoE 1a: (48, 49) LoE 1b: (50, 51) LoE 2a: (52) LoE 2b: (53-58)	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 6 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens 95% (Zustimmung 21/22, Enthaltungen 1/22, Gegenstimmen 0/22)	

Glukokortikoide können als kurzfristige Begleittherapie („überbrückende Therapie“) zu Beginn sowie falls im Verlauf erforderlich während der Umstellung von csDMARDs eingesetzt werden, um Entzündung und Symptome rasch zu kontrollieren und die Zeit bis zum Wirkungseintritt der krankheitsmodifizierenden Therapie zu überbrücken (1, 52). Gleichzeitig sind systemische Glukokortikoide mit dosis- und zeitabhängigen Risiken verbunden, darunter Infektionen, metabolische Effekte, Osteoporose und kardiovaskuläre Ereignisse (56, 59-61). In einer

populationsbasierten RA-Kohorte war die kumulative Glukokortikoidexposition zudem mit akutem Myokardinfarkt assoziiert (HR 1,06; 95 %-KI 1,02-1,10) je zusätzlich bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt akkumuliertes 1 g Prednisolonäquivalent (62); vgl. auch S3-Leitlinie „Management kardiovaskulärer Komorbiditäten entzündlich rheumatischer Erkrankungen“, AWMF Register Nr. 060010; zum Zeitpunkt der Redaktion in Finalisierung, noch nicht publiziert/zitierfähig). In der Gesamtschau ist vor diesem Hintergrund eine konsequente glukokortikoidsparende Strategie erforderlich (52) (2).

Die Empfehlung wird durch neuere systematische Übersichten/Meta-Analysen sowie randomisierte und Beobachtungsdaten gestützt, die einen kurzfristigen klinischen Nutzen der überbrückenden GC-Therapie beim Start/Wechsel von csDMARDs zeigen, zugleich aber dosis- und zeitabhängige Risiken bestätigen; daraus folgt die Notwendigkeit eines konsequent geplanten Ausschleichens und einer Begrenzung der systemischen Exposition (48-56, 58). Eine belastbare, für die Routineversorgung verallgemeinerbare Datenbasis, aus der sich eine dauerhaft tolerierbare Glukokortikoiddosis oder ein allgemeiner Schwellenwert für die Nutzen-Schaden-Abwägung zwischen Krankheitskontrolle vs. Langzeitriskien ableiten ließe, liegt jedoch nicht vor. Randomisierte Studien haben eine hohe interne Validität für definierte Patientenkollektive und Beobachtungszeiträume; populationsbasierte Kohortenstudien bilden längere Verläufe und Komorbiditätsereignisse besser ab, sind jedoch durch Heterogenität, Indikationsbias und häufig fehlende kontinuierliche Erfassung der Krankheitsaktivität limitiert. Die Entscheidung über Dauer, Dosis und Ausschleichen einer Glukokortikoidtherapie muss daher angesichts heterogener individueller Konstellationen patientenbezogen erfolgen. Die Empfehlung benennt hierfür bewusst über die Empfehlungen der EULAR von 2022 (2) hinaus konkrete Orientierungswerte zur Umsetzung (Startdosis bis maximal 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag, Reduktion auf eine niedrige Dosis innerhalb von acht Wochen sowie Begrenzung und Beendigung der systemischen Glukokortikoidgabe auf drei Monate in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf, um eine „dauerhafte Begleittherapie“ ausdrücklich zu vermeiden (52) (1) (Abb. 1). Bei milden Verläufen der RA kann auch auf die initiale Glukokortikoidtherapie verzichtet werden. Daher wurde im ersten Satz die Empfehlung als „sollte“ und nicht als „soll“ formuliert.

Für die praktische Umsetzung ist es hilfreich, Reduktion und Beendigung bereits bei der Verordnung (einschließlich der geplanten Kontrollzeitpunkte) zu berücksichtigen und im Verlauf konsequent anhand der erreichten Krankheitskontrolle zu prüfen (2).

Die explizite Bezugnahme der Empfehlungsformulierung auf den Beginn bzw. die Umstellung von csDMARDs beruht darauf, dass die prospektive Evidenz zur überbrückenden Glukokortikoidgabe im Wesentlichen aus csDMARD-basierten Strategiestudien stammt. Für den Beginn oder Wechsel zielgerichteter Therapien, also bDMARDs oder JAK-Inhibitoren, liegen keine prospektiven Studien vor, in denen eine überbrückende Glukokortikoidgabe gegenüber einem Verzicht darauf randomisiert untersucht wurde. In vielen, insbesondere zulassungsrelevanten Studien waren Glukokortikoide als Begleittherapie erlaubt bzw. Teil des

Studienprotokolls, jedoch nicht Gegenstand der randomisierten Fragestellung. Unabhängig davon kann in der klinischen Praxis bei hoher Krankheitsaktivität, Schub oder therapierefraktären Verläufen auch während der Einleitung oder Umstellung einer zielgerichteten Therapie ausnahmsweise eine möglichst kurzzeitige überbrückende Glukokortikoidgabe erforderlich sein. Diese sollte mit einem klaren Reduktions- und Beendigungsplan erfolgen und die Treat-to-Target-gerechte Therapieanpassung nicht verzögern.

Eine fortbestehende Notwendigkeit systemischer Glukokortikoide zur Krankheitskontrolle spricht in der Regel für eine nicht ausreichend wirksame DMARD-Strategie und sollte daher Anlass zu einer Therapieanpassung im Treat-to-Target-Rahmen sein (2). Als Ergebnis der ergänzenden Sicherheitsbewertung und der Konsensdiskussion wurde zudem hervorgehoben, dass eine chronische Exposition gegenüber oralen Glukokortikoiden mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist und bei Patient:innen mit RA und Diabetes mellitus nicht eingesetzt werden sollte (52, 63). Die Nutzen-Risiko-Abwägung (inklusive individueller Risikofaktoren, Komorbiditäten und Sicherheitsaspekte) sowie das konkrete Vorgehen beim Ausschleichen sollen im gemeinsamen Entscheidungsprozess erfolgen. Wenn von den Patient:innen gewünscht, können Details der Strategie dabei ganz oder teilweise an die behandelnden Rheumatolog:innen delegiert werden.

Gegenüber der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 bleibt der Einsatz systemischer Glukokortikoide als überbrückende Therapie mit vergleichbaren Dosierungs- und Zeitvorgaben inhaltlich bestehen, wird jedoch zusätzlich auch auf Situationen der csDMARD-Umstellung bezogen und mit stärkerer Betonung der geplanten Beendigung formuliert (1).

8 Empfehlung 6

6	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu/ Stand 2025
Empfehlungsgrad A ↑↑ 0 ⇔	Wird das Behandlungsziel mit der ersten optimierten csDMARD-Strategie nicht erreicht, soll eine Therapieintensivierung mit einem bDMARD oder unter individueller Risikoabwägung mit einem JAK-Inhibitor erfolgen. Bei fehlenden weiteren, über das fehlende Ansprechen auf die erste Therapiestrategie hinaus bestehenden ungünstigen Prognosefaktoren kann der Einsatz/die Ergänzung auf ein anderes csDMARD erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 1a-2b LoE 1a: (16, 64, 65) LoE 1b: (66-68) LoE 2a: (69) LoE 2b: (70-74)	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 7 und 8 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 13/14, Enthaltungen 1/14 Gegenstimmen 0/14; 7 Enthaltungen wegen COI)	

Wird das Behandlungsziel trotz optimierter erster csDMARD-Strategie nicht erreicht, ist eine zeitnahe Therapieintensivierung erforderlich (Abb. 1), um persistierende Entzündung und strukturelle Progression mit langfristigen Funktions- und Teilhabe einschränkungen zu vermeiden(2) (1, 16). „Optimiert“ bedeutet, dass die initiale csDMARD-Therapie im Rahmen von Treat-to-Target konsequent ausgeschöpft wurde – einschließlich adäquater Dosierung/Applikation, supportiver Maßnahmen zur Verbesserung von Verträglichkeit und Wirksamkeit (z. B. Intensivierung der Folsäuregabe, ggf. wiederholte Aufklärung inkl. Plausibilitätsprüfung vermeintlicher MTX-assoziiierter Nebenwirkungen, gesicherte Adhärenz und adressierte Umsetzungsbarrieren sowie konsequentes Monitoring mit zeitgerechter Anpassung, z. B. bei Persistenz von einem oder wenigen Gelenken nach 6–8 Wochen ggf. intraartikuläre Glukokortikoide), bevor die Strategie gewechselt oder eskaliert wird (1, 6).

Tritt eine klinisch relevante Unverträglichkeit von MTX sehr früh auf, d. h. zu einem Zeitpunkt, an dem eine Wirkung noch gar nicht beurteilt werden kann, soll entsprechend Empfehlung 4 auf ein anderes csDMARD gewechselt werden. Die Evidenzgrundlage für die Eskalation nach dem Versagen einer optimierten ersten csDMARD-Strategie umfasst neben aktuellen systematischen Übersichten auch mehrere neuere randomisierte Studien/Analysen zu unterschiedlichen bDMARD- und tsDMARD-Strategien. Sie stützt die Empfehlung einer zeitnahen Intensivierung im Rahmen des Treat-to-Target-Ansatzes. Die Entscheidung

zwischen einem bDMARD und einem risikoadaptierten JAKi soll dabei weiterhin individuell getroffen werden (16, 64-67, 69-74).

Bei unzureichendem Ansprechen trotz optimierter MTX-Therapie stellt aber die Intensivierung mit einem bDMARD oder einem JAKi die regelhafte nächste Stufe dar (Abb. 1). In der Konsensusdiskussion wurde betont, dass die Formulierung als „soll“ die Evidenzbasis und die klinische Notwendigkeit einer konsequenten Eskalation nach Therapiezielverfehlung abbildet (16). Randomisierte Daten der SWEFOT-Studie zeigen, dass bei unzureichendem Ansprechen auf MTX eine Add-on-Therapie mit Infliximab gegenüber einer csDMARD-Kombinationsstrategie (MTX, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin; „O’Dell-Schema“) nach 12 Monaten klinisch signifikant überlegen war. Nach 24 Monaten nähern sich die klinischen Endpunkte an, bei gleichzeitig signifikanter Hemmung der radiologischen Progression unter Infliximab (75). Für die heutige Einordnung ist insbesondere der frühe Vorteil nach 12 Monaten relevant: Bei sekundärem Wirkverlust unter Infliximab würde im Treat-to-Target-Vorgehen in der Regel früher auf ein anderes bDMARD oder einen JAKi gewechselt, sodass eine unveränderte Fortführung bis Monat 24 nur eingeschränkt praxisnah ist.

JAKi sollen unter individueller Risikoabwägung bei Therapieintensivierung eingesetzt werden (Abb. 1). Hierfür wurde bewusst die risikoadaptierte Formulierung gewählt, um Nutzen und potenzielle Risiken (u. a. kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome, thromboembolische Ereignisse und Infektionen) in die Entscheidung und die Aufklärung im gemeinsamen Entscheidungsprozess einzubeziehen (2, 17). Auf Basis der Oral Surveillance-Studie und nachfolgender Auswertungen soll bei der Indikationsstellung für JAK-Inhibitoren eine Risikostratifikation erfolgen. Erhöhte Risiken für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (engl. *Major adverse cardiovascular events, MACE*) und Malignome wurden in Hochrisikogruppen beschrieben (u. a. Rauchen, vorbestehende kardiovaskuläre oder maligne Erkrankung), während in niedrigeren Risikokonstellationen (Nichtraucher und unter 65-Jährige) kein statistisch signifikanter Risikoanstieg nachweisbar war (17, 68). Beobachtungs- und Registerdaten sind je nach Population, Follow-up und Adjustierung diesbezüglich nicht konsistent (17).

Die Entscheidung für einen JAKi soll patientenzentriert erfolgen; „gemeinsam“ schließt ein, dass Patient:innen – sofern gewünscht – die konkrete Auswahl nach Besprechung von Therapiezielen, Präferenzen, Komorbiditäten und individueller Risikoakzeptanz ganz oder teilweise an behandelnde Rheumatolog:innen delegieren können.

Der zweite Satz der Empfehlung („Bei fehlenden weiteren ungünstigen Prognosefaktoren ...“) eröffnet eine alternative csDMARD-Strategie nur in ausgewählten Situationen: Das unzureichende Ansprechen auf die initiale csDMARD-Behandlung ist zwar bereits ein ungünstiger Prognosefaktor für einen schlechteren Verlauf der Erkrankung. In der Konsensusfindung wurde klargestellt, dass in besonderen Situationen mit „fehlenden weiteren“ ungünstigen Prognosefaktoren zusätzliche patienten- und krankheitsbezogene

Risikomerkmale über die bloße Therapiezielverfehlung hinaus gemeint sind (z. B. das Fehlen einer ausgeprägt aktiven Erkrankung, von strukturellen Schäden/Progressionszeichen, hoch positiven RF/ACPA oder eines anderweitig ungünstigen Verlaufs). Bei einer insgesamt günstigeren Prognosekonstellation und entsprechender klinischer Gesamtsituation kann daher ein Wechsel auf ein anderes csDMARD weiterhin erwogen werden (1, 2). Diese Option ist als Einzelfallentscheidung zu verstehen; sie ersetzt nicht die regelhafte Intensivierung mit einem bDMARD bzw. unter individueller Risikoabwägung mit einem JAK-Inhibitor, wenn weitere ungünstige Prognosefaktoren oder eine hohe Krankheitsaktivität vorliegen. Eine csDMARD-Kombinationsstrategie, insbesondere im Sinne des O'Dell-Schemas, wurde nach unzureichendem Ansprechen auf eine optimierte MTX-Strategie nicht als regelhafte Alternative zur zielgerichteten Therapieintensivierung in die Empfehlung aufgenommen. In diesem Zusammenhang wurde zudem darauf hingewiesen, dass praktische Umsetzungsaspekte (z. B. zugelassene Kombinationen/Indikationen und therapiebezogene Rahmenbedingungen) in die Auswahl der konkreten Eskalationsstrategie einzubeziehen sind, um eine leitliniengerechte und zugleich rechtssichere Versorgung zu gewährleisten. Gegenüber der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 und den EULAR Recommendations von 2022 (2) wird die Eskalation nach Versagen der ersten optimierten csDMARD-Strategie inhaltlich fortgeführt, jedoch durch die explizite risikoadaptierte Positionierung der JAK-Inhibitoren und die präzisierte Einordnung der csDMARD-Alternative bei Fehlen zusätzlicher ungünstiger Prognosefaktoren stringenter operationalisiert (1, 68). Unsere Empfehlung entspricht dagegen der Empfehlung 6 aus den EULAR Recommendations von 2025, die zum Zeitpunkt unserer Konsensuskonferenz noch nicht vorlagen (76). Der zweite Satz stellt eine DGRh-spezifische Einordnung für ausgewählte Patient:innen ohne weitere ungünstige Prognosefaktoren dar und ist nicht als Empfehlung einer csDMARD-Kombinationsstrategie im Sinne des O'Dell-Schemas zu verstehen.

9 Empfehlung 7

7	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu/ Stand 2025
Empfehlungsgrad B ↑	bDMARDs und JAKi sollten mit MTX kombiniert werden. Bei einer Monotherapie ohne MTX sollten bevorzugt IL-6R-Inhibitor und JAKi eingesetzt werden	
Evidenzgrad Level 1a-2b LoE 1a: (77-80) LoE 1b: (81) LoE 2b: (82)	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 9 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 13/14, Enthaltungen 1/14 Gegenstimmen 0/14; 7 Enthaltungen wegen COI)	

Die Kombination einer bDMARD- bzw. JAKi-Therapie mit Methotrexat (MTX), zielt darauf ab, die Wirksamkeit und Therapiepersistenz zu verbessern sowie immunogene Effekte (Anti-Drug-Antikörper) zu reduzieren. Dadurch wird ein stabiler Treat-to-Target-Verlauf wahrscheinlicher erreicht (2). Für TNF-Inhibitoren, Rituximab und Abatacept ist die Begleittherapie mit MTX besonders gut etabliert und teilweise auch im Zulassungstext vorgeschrieben.

Für einige TNF-Inhibitoren sowie für Rituximab und Abatacept wird die Begleittherapie mit MTX auch im Zulassungstext empfohlen (2). Daher wurde auch die Empfehlung 9 der EULAR Recommendations von 2022 (2) dahingehend präzisiert, dass aufgrund der besseren Datenlage die Begleittherapie mit MTX und nicht mit irgendeinem csDMARD zu bevorzugen ist. Aktuelle systematische Übersichten/Meta-Analysen und neuere komparative Daten stützen den Nutzen einer Komedikation mit MTX, um die Wirksamkeit und Persistenz zu verbessern. In der CONCERTO-Studie wurde gezeigt, dass in der Kombination mit Adalimumab eine Dosierung von 20 mg MTX/Woche nicht besser war als eine Dosierung von 10 mg/Woche, um eine Remission zu erreichen. Zur Vermeidung von MTX-bedingten Nebenwirkungen erscheint daher eine Kombinationstherapie mit 10 mg/Woche ausreichend (83). Darüber hinaus stützen sie die Einordnung IL-6R-Inhibitor und JAKi als besonders geeignete Optionen, wenn eine MTX-Komedikation nicht möglich oder problematisch ist (77-82).

In der Leitliniengruppe wurde intensiv und teilweise kontrovers diskutiert, ob der Zugewinn an Effizienz der Kombinationstherapie das zusätzliche Risiko für mögliche Nebenwirkungen bei der Kombination mit IL6-R-Antagonisten und mit JAKi rechtfertigt. Die unerwünschten Ereignisse waren in den Kombinationsgruppen nur unwesentlich höher als in den Monotherapiegruppen. Das Risiko an Nebenwirkungen kann insbesondere bei älteren Patient:innen aber dennoch erhöht sein, so dass die Entscheidung für eine Monotherapie bei

einigen Patient:innen ratsam sein kann. Der erste Satz der Empfehlung wurde daher mit “sollte” und nicht mit “soll” formuliert.

Die Diskussion um die Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX wurde bei den JAK-Inhibitoren fortgesetzt. Diese werden in der Praxis sehr oft als Monotherapie verordnet und sind auch darin zugelassen. Allerdings zeigte die ORAL Strategy-Studie, dass nach vorherigem unzureichenden Ansprechen auf MTX die Monotherapie mit Tofacitinib der Kombinationstherapie mit MTX nicht unterlegen ist und eine Reihe weiterer Endpunkte bei der Kombinationstherapie numerisch besser waren (84). Auch in der RA-BEGIN-Studie wurde eine Verzögerung der radiologischen Progression besser durch die Kombinationstherapie von Baricitinib und MTX erreicht (85). Die Mitglieder der Leitliniengruppe sprachen sich daher auch bei den JAK-Inhibitoren für eine “sollte“-Empfehlung für eine Kombinationstherapie aus. Gleichzeitig adressiert die Empfehlung eine häufige Versorgungssituation, in der eine MTX-Komedikation nicht möglich ist (z. B. Kontraindikation, Unverträglichkeit oder relevante Adhärenz-Barrieren). In diesen Fällen sollen bevorzugt Strategien gewählt werden, für die eine robuste Wirksamkeit als Monotherapie belegt ist, insbesondere IL-6R-Inhibitoren und JAKi (84, 86, 87). Für die praktische Umsetzung bedeutet dies, dass bei erforderlicher Monotherapie die Substanzwahl gezielt auf eine „monotherapietragfähige“ Option ausgerichtet werden soll, wobei patientenbezogene Faktoren (Komorbiditäten, Sicherheitsprofil, Monitoring-Erfordernisse, Applikationsform sowie individuelle Präferenzen im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung) zu berücksichtigen sind (2). Im Vergleich zur DGRh-S2e-Leitlinie von 2018 wird der Grundsatz der Kombinationstherapie mit MTX beibehalten und zugleich die Auswahl der bevorzugten Monotherapie-Optionen bei fehlender MTX-Komedikation klarer herausgestellt (1).

10 Empfehlung 8

8	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu/ Stand 2025
Empfehlungsgrad B ↑ 0 ↔	Wenn ein bDMARD oder JAKi versagt hat, sollte eine Behandlung mit einem anderen bDMARD oder JAKi angeboten werden; wenn eine Therapie mit einem TNF- oder IL-6R-Inhibitor versagt hat, kann bei Patient:innen der Einsatz eines Wirkstoffes mit einem anderen Wirkprinzip oder ein zweiter TNF- oder IL-6R-Inhibitor erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 1a-b LoE 1a: (16, 88) LoE 1b: (89)	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 9 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 13/14, Enthaltungen 1/14 Gegenstimmen 0/14; 7 Enthaltungen wegen COI)	

Ein Versagen einer zielgerichteten Therapie (bDMARD oder JAKi) kann sich als primäres Nichtansprechen, sekundärer Wirkverlust oder als Unverträglichkeit/unerwünschte Arzneimittelwirkung zeigen; vor einer Umstellung soll deshalb geprüft werden, ob die bisherige Therapie angemessen angewendet wurde (z. B. Adhärenz, Dosierung/Applikation, Begleitmedikation) und ob alternative Ursachen für persistierende Beschwerden oder Aktivitätsmarker vorliegen (z. B. Infektionen, nicht-entzündliche Schmerzursachen, Komorbiditäten) (2). Wird trotz dieser Einordnung das Therapieziel verfehlt oder ist die Therapie nicht verträglich, sollte zeitnah ein Wechsel auf ein anderes zielspezifisches DMARD (bDMARD oder JAKi) erfolgen (Abb. 1), um im Treat-to-Target-Rahmen eine anhaltende Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen und irreversible Folgeschäden zu vermeiden(2).

Die Empfehlung trägt dabei der klinischen Evidenz Rechnung, dass sowohl ein Wechsel des Wirkprinzips (z. B. auf eine andere Target-Klasse) als auch bei geeigneten Konstellationen ein Wechsel innerhalb bestimmter Wirkstoffklassen (insbesondere bei TNF- und IL-6R-Inhibition) wirksam sein kann; die Auswahl soll individualisiert anhand von Krankheitsverlauf, bisherigem Ansprechen (inkl. sekundärem Wirkverlust vs. Non-Response), Komorbiditäten/Sicherheitsprofilen, Vorbehandlungen sowie patientenbezogenen Faktoren (z. B. Applikationspräferenzen, Monitoringaufwand, Risikoakzeptanz) erfolgen (90, 91). Für die IL-6R-Inhibition liegt zudem Evidenz vor, dass ein Wechsel innerhalb der Klasse (z. B. Wechsel von Tocilizumab auf Sarilumab) eine wirksame Option darstellen kann, sodass bei Versagen eines IL-6R-Inhibitors nicht zwingend ein Wirkprinzipwechsel erforderlich ist (92).

Neuere systematische Übersichten sowie randomisierte und Real-World-Daten stützen diese Sequenzoptionen: Ein Wechsel des Wirkprinzips und ggf. ein Klassen-Switching bei einer TNF-/IL-6R-Inhibition untermauern die Notwendigkeit einer strukturierten, patientenbezogenen Auswahl der Folgetherapie nach Versagen von b/tsDMARD (16, 88, 89).

Nach Abschluss des systematischen Suchzeitraums wurden mit SELECT-SWITCH erstmals randomisierte Strategiedaten zum Wirkprinzipwechsel auf den JAK-Inhibitor Upadacitinib gegenüber einem TNF-Inhibitor-Cycling nach unzureichendem Ansprechen auf einen ersten TNF-Inhibitor publiziert; dabei wurden unter Upadacitinib eine stärkere Verbesserung der Krankheitsaktivität sowie höhere Anteile an Patientinnen und Patienten mit niedrigem Krankheitsaktivitätszustand bzw. Remission berichtet. Diese Daten ergänzen die bisher vor allem für TNF-Inhibitor- und IL-6R-Inhibitor-Cycling vorliegende Evidenz, werden aufgrund des Zeitpunkts außerhalb der formalen Evidenzbewertung und angesichts weiterer entscheidungsrelevanter Aspekte, einschließlich Sicherheit, Vorthérapien, Komorbiditäten, Patientenpräferenzen und Wirtschaftlichkeit, jedoch nicht als eigenständige Handlungsempfehlung gewertet (93).

In der Konsensusfindung wurde ergänzend hervorgehoben, dass für einen Wechsel von einem JAK-Inhibitor auf einen anderen JAK-Inhibitor bislang keine Daten aus randomisierten Studien, aber aus Registeruntersuchungen vorliegen (94). Entsprechende Sequenzentscheidungen sollten daher besonders sorgfältig und zurückhaltend im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden (2). Ebenso wurde betont, dass ein wiederholtes „Cycling“ innerhalb derselben Wirkstoffklasse (z. B. ein dritter TNF-Inhibitor) in der Regel nur bei wenigen Patient:innen erfolgreich ist und deshalb bevorzugt eine Therapie mit anderem Wirkprinzip bzw. eine strukturierte Reevaluation im Sinne eines „difficult-to-treat“-Konzepts erwogen werden sollte (95).

Im Unterschied zur DGRh-S2e-Leitlinie 2018, die einen erneuten Wechsel ohne Wirkprinzipänderung grundsätzlich als nicht sinnvoll einordnete, eröffnet die aktuelle Empfehlung bei Versagen einer TNF- oder IL-6R-Inhibition explizit auch den Wechsel auf einen zweiten Wirkstoff derselben Klasse als begründbare Option (1). Im Unterschied zu den EULAR Recommendations zum Management der RA von 2022 (2) wurde der Begriff tsDMARD durch JAKi präzisiert, da derzeit keine anderen tsDMARDs als JAKi für die Therapie der RA zugelassen sind.

11 Empfehlung 9

9	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu/ Stand 2025
Empfehlungsgrad 0 ⇔ B ↑	Nachdem Glukokortikoide abgesetzt wurden und ein Patient in anhaltender Remission ist, kann eine Dosisreduktion von DMARDs (bDMARDs/tsDMARDs/csDMARDs) erwogen werden. Die DMARD-Therapie sollte nicht vollständig abgesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 1a-2b LoE 1a: (16, 41, 96) LoE 1b: (97-101) LoE 2b: (102-104)	Leitlinienadaptation aus den EULAR Recommendations 2022 zum Management der RA, Rec. 11 (2)	
	Konsensstärke: Starker Konsens (Zustimmung 21/21, Enthaltungen 0/21 Gegenstimmen 0/21)	

Nach Absetzen der Glukokortikoide und bei anhaltender Remission kann eine schrittweise Dosisreduktion der DMARD-Therapie (bDMARDs/tsDMARDs und/oder csDMARDs) in Betracht gezogen werden, um die kumulative Arzneimittlexposition zu verringern und patientenbezogene Ziele (z. B. Reduzierung von Nebenwirkungen, geringerer Monitoring-/Therapieaufwand) angemessen zu berücksichtigen (2). Die DMARD-Therapie sollte insbesondere bei seropositiver RA nicht vollständig abgesetzt werden, da sich nach vollständigem Absetzen in verschiedenen Studien ein hohes Risiko für ein Krankheitsrezidiv gezeigt hat (2).

Auch wenn Glukokortikoide vor einer DMARD-Deeskalation beendet werden sollen, zeigte eine systematische Übersichtsarbeit randomisierter Studien unserer SLR (niedrige Evidenzsicherheit), dass ein Ausschleichen bis zum Absetzen niedriger GC-Dosen ($\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag) gegenüber der Fortführung mit einer deutlich kürzeren Zeit bis zu einem erneuten Krankheitsschub assoziiert war (HR 3,41; 95%-KI 1,96–5,93) (105). Zudem traten unter GC- Ausschleichen mehr Therapieabbrüche wegen mangelnder Wirksamkeit auf (RR 3,02; 95%-KI 1,56–5,87). Gleichzeitig bestätigt eine EULAR-SLR zur GC-Therapie bei RA, dass in klinischen Studien die Mehrheit der Patient:innen eine initiale GC- überbrückende Therapie innerhalb von 12–24 Monaten beenden kann (Fortführung nach 12 bzw. 24 Monaten: 22% bzw. 10%) und dass Sicherheitsrisiken (u. a. osteoporotische Frakturen, schwere Infektionen, Diabetes, Mortalität) dosis- und dauerabhängig ansteigen (106). Entsprechend bleibt ein schrittweises Ausschleichen mit dem Ziel des vollständigen Absetzens der GC bei stabiler Krankheitskontrolle weiterhin sinnvoll; in der SEMIRA-Studie (stabile LDA unter Tocilizumab) war ein Absetzen bis 0 mg bei 65% der Patient:innen ohne erneuten Schub

der RA möglich (vs. 77% unter Fortführung von 5 mg; RR 0,83; keine symptomatische Nebenniereninsuffizienz) (60). Dass kurzzeitige Deeskalationsstudien das Langzeit-Schadenspotenzial eher unterschätzen können, wird durch große Kohorten gestützt, in denen bereits GC-Dosen von ≤ 5 mg/Tag mit einem erhöhten Risiko hospitalisationspflichtiger Infektionen assoziiert war (adjustierte HR 1,29–1,32; 1-Jahres-Inzidenz 11,0% vs. 8,6%) (59). Für osteoporotische Komplikationen zeigte eine populationsbasierte Kohorte bei RA unter niedriger täglicher GC-Dosis ($\leq 7,5$ mg) ein erhöhtes Risiko klinischer Wirbelkörperfrakturen (aHR 1,59; 95%-KI 1,11–2,29) (59). Auch in der GLORIA-Studie war eine zweijährige Gabe von Prednisolon 5 mg/Tag mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse verbunden (adjustierte RR 1,24; v. a. Infektionen), während ein anschließend verblindetes 3-Monats-Ausschleichen ohne Evidenz für Nebenniereninsuffizienz möglich war (Schübe RR 1,37; 95%-KI 0,95–1,98) (50, 107).

Für die DMARD-Deeskalation belegen RCTs ebenfalls ein erhöhtes Rezidivrisiko bei Reduktion bzw. insbesondere beim Absetzen: In der RETRO-Studie blieb eine schubfreie DAS28-Remission nach 12 Monaten bei 81,2% unter Fortführung, 58,6% unter 50%- Ausschleichen und 43,3% nach Absetzen erhalten (HR für Schub 3,02 bzw. 4,34 vs. Fortführung) (108). Auch bei einer Therapie mit bDMARDs spricht die Evidenz eher für Intervallverlängerung als für komplettes Absetzen, z. B. in der PREDICTRA-Studie mit Schüben bei 36% unter Adalimumab Intervallverlängerung vs. 45% nach Absetzen (109), während sich für die Sequenz der Reduktion (csDMARD vs. TNFi) in der TARA-Studie langfristig keine klinisch relevanten Unterschiede zeigten (Schübe nach 2 Jahren 61% vs. 62%) (110, 111). Beim selektiven Absetzen eines Kombinationspartners war in SEAM-RA-Studie die Fortführung von Etanercept als Monotherapie nach MTX-Stopp (49,5% ohne Krankheitsverschlechterung) der MTX-Monotherapie nach Etanercept-Stopp (28,7%) überlegen und vergleichbar zur fortgesetzten Kombination (52,9%) (112). Für Nicht-TNFi-bDMARDs ist die Evidenz aus randomisierten Studien zu konkreten Ausschleichen-Schemata weiterhin begrenzt.

Neuere Evidenz aus unserem SLR-Update ergänzt die Deeskalationsdatenlage: Eine weitere Metaanalyse zeigte ebenfalls, dass MTX-Ausschleichen unter bDMARD + MTX mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert sein kann, Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität langfristig aufrechtzuerhalten, ohne dass sich in den eingeschlossenen Studien signifikante Unterschiede in radiologischen Parametern oder unerwünschten Ereignissen zeigten (96). Darüber hinaus liegen randomisierte Daten vor, dass ein Ausschleichen bis zum Absetzen eines TNF-Inhibitors bei stabiler Remission mit einer deutlich höheren Schubinzidenz einhergehen kann (99). Für eine Intervallverlängerung (*engl. „spacing“*) von Abatacept oder Tocilizumab zeigte eine randomisierte Studie keinen klinischen Vorteil gegenüber unveränderter Gabe und verfehlte die Nicht-Unterlegenheit u. a. hinsichtlich Schubinzidenz und radiologischer Progression (97). Bei Abatacept + MTX zeigte sich jedoch in AVERT2, dass eine Intervallverlängerung von Abatacept (wöchentlich auf

zweiwöchentlich) bei MTX-Fortführung die SDAI-Remission nach 24 Wochen weitgehend erhält (74% vs. 78%), während ein (stufenweises) Absetzen von Abatacept ungünstiger war (SDAI-Remission nach 48 Wochen 48% vs. 74% unter fortgesetzter Kombination; 57,4% unter Abatacept-Monotherapie) (81). Ergänzend war in einem Nicht-Unterlegenheits-RCT unter Adalimumab eine um 50 % reduzierte maximal verträgliche MTX-Dosis hinsichtlich SDAI-Remission der maximalen MTX-Dosis nicht unterlegen (113), was eine vorsichtige MTX-Dosisreduktion bei MTX-assoziierten Nebenwirkungen nahelegt.

Insgesamt zeigen die Daten zu den verschiedenen Deeskalationsstrategien (Dosisreduktion vs. Intervallverlängerung, b/tsDMARD vs. csDMARD), dass Dosisreduktion und Intervallverlängerung bei anhaltender Remission möglich sind, jedoch mit einem relevanten Risiko für Schübe bzw. Aktivitätsanstiege einhergehen. Auch wenn kontrolliertes Ausschleichen in Studien nicht konsistent mit klinisch relevanter struktureller Progression verbunden war, rechtfertigen das erhöhte Schubrisiko, die begrenzte individuelle Vorhersagbarkeit und das potenziell kumulative Schadensrisiko wiederholter Aktivitätsanstiege bei einer chronischen Erkrankung ein zurückhaltendes, schrittweises und eng überwachtes Vorgehen (114-117). Dies stützt ein schrittweises Vorgehen unter engmaschiger Überwachung und die Empfehlung, eine DMARD-Therapie nur in begründeten Ausnahmefällen vollständig abzusetzen (16, 41, 96-104, 108, 114, 118, 119).

Voraussetzung für eine DMARD-Deeskalation ist eine stabile Krankheitskontrolle, die nachvollziehbar mit validierten Aktivitäts-Composite-Scores dokumentiert und durch patientenberichtete Endpunkte ergänzt wird. Nutzen und Risiken (Schubrisiko vs. potenzieller Nutzen einer Expositionsreduktion, z. B. potentielle Nebenwirkungsreduktion, geringerer Monitoring-/Therapieaufwand) und Patient:innenpräferenzen sollen im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung verständlich besprochen werden (2, 106). Da der Krankheitsverlauf unter reduzierter Therapie individuell nicht zuverlässig vorhersehbar ist und die Krankheitsaktivität wieder zunehmen kann, sollte die Deeskalation schrittweise, unter engmaschiger Verlaufsbeurteilung und mit vorab festgelegter Re-Intensivierungsstrategie erfolgen. Bei klinisch relevantem Schub ist eine zeitnahe Rückkehr zur zuvor wirksamen Therapieintensität zu prüfen (2).

Die Empfehlung zielt nicht auf ein generelles Absetzen der DMARD-Therapie, sondern auf eine kontrollierte Dosisminderung bzw., je nach Wirkstoff und Applikationsschema, auf eine Verlängerung des Applikationsintervalls. Ein vollständiges Absetzen aller DMARDs ist von einer Dosisreduktion, Intervallverlängerung oder dem Absetzen eines einzelnen Kombinationspartners zu unterscheiden. Das Absetzen eines einzelnen Kombinationspartners, z. B. MTX bei fortgeführtem b/tsDMARD oder umgekehrt, kann bei anhaltender Remission patientenbezogen erwogen werden. Eine allgemein gültige Präferenz für die Reihenfolge der Reduktion (b/tsDMARD vs. csDMARD) lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten; sie kann unter Berücksichtigung individueller Faktoren, Präferenzen und Versorgungsrealitäten festgelegt werden (108, 110, 111).

Ein vollständiges Absetzen aller DMARDs sollte nur in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden, insbesondere nach dokumentierter partizipativer Entscheidungsfindung, stabiler Remission, engmaschiger Verlaufskontrolle und klarer Re-Intensivierungsstrategie. Faktoren wie ACPA-/RF-Negativität, niedrige Entzündungsparameter, fehlende Power-Doppler-Aktivität, fehlende Erosionen, sehr lange stabile Remission und fehlendes früheres bDMARD-Versagen können die Risikoeinschätzung unterstützen, erlauben jedoch keine sichere Vorhersage des individuellen Verlaufs (117, 120, 121).

Da stabile DMARD-freie Remissionen vor allem im Frühstadium einer gesicherten RA selten sind in ausgewählten Konstellationen – insbesondere bei sehr früher oder seronegativer RA – jedoch vorkommen können, wurde bewusst eine „sollte“-Empfehlung formuliert. Dadurch bleibt Raum für begründete Ausnahmeentscheidungen im Rahmen einer eng kontrollierten, partizipativen Entscheidungsfindung. Die Ergänzung der EULAR-Empfehlung 11 von 2022 um den Satz „Die DMARD-Therapie sollte nicht vollständig abgesetzt werden“ soll zugleich verdeutlichen, dass ein vollständiges Absetzen nicht als Regelfall, sondern nur als Ausnahme unter klaren Voraussetzungen zu verstehen ist (2).

Im Vergleich zur DGRh-S2e-Leitlinie von 2018 wird das dort vorwiegend im Hintergrundtext diskutierte Deeskalationskonzept erstmals als eigenständige Empfehlung mit klaren Voraussetzungen – zunächst Glukokortikoide absetzen, anhaltende Remission – und als Option im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung explizit operationalisiert (1).

12 Empfehlung 10

10	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu/ Stand 2025
Empfehlungsgrad B↑	Antifibrotika sollten bei der progredienten RA-assoziierten ILD in Kombination mit einer anti-entzündlichen Therapie frühzeitig eingesetzt werden	
Evidenzgrad Level 2 LoE 1a: (122) LoE 1c: (123)	Neue Empfehlung	
	Konsensstärke: Starker Konsens 95% (Zustimmung 19/20, Enthaltungen 0/20 Gegenstimmen 1/20)	

Eine RA-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (engl. *interstitial lung disease, ILD*) ist eine klinisch bedeutsame extraartikuläre Manifestation, die Prognose, Therapiezieldefinition und Sicherheitsabwägung der medikamentösen RA-Therapie wesentlich beeinflussen kann. In dieser Subgruppe kann die Therapieplanung nicht ausschließlich an der Gelenkmanifestation und (kompositen) Aktivitätsmaßen ausgerichtet werden, sondern soll pulmonale Befunde, Verlauf/Progressionsrisiko, Komorbiditäten sowie therapieassoziierte Risiken (insbesondere

Infektionsrisiko, Monitoringanforderungen und potenzielle Arzneimittelinteraktionen) systematisch integrieren.

Die Therapie der RA-ILD erfordert einerseits eine strikte Entzündungskontrolle und kann andererseits eine Indikation für eine antifibrotische Therapie sein. In der Leitliniengruppe wurde diskutiert, ob eine konkrete anti-entzündliche Therapie bei der RA-ILD präferiert werden sollte. Die derzeitige Datenlage beruht allein auf Kohortenuntersuchungen und nicht auf randomisierten klinischen Studien. Zumindest in einigen Kohortenuntersuchungen fielen keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkprinzipien auf (124). Es war daher Konsens, noch keine Empfehlung für ein bestimmtes Wirkprinzip auszusprechen. Bei bekannter oder vermuteter RA-ILD sollten Diagnostik, Risikoabschätzung und Therapieplanung – einschließlich antiinflammatorischer RA-Therapie und ggf. antifibrotischer Therapie sowie die Auswahl zielgerichteter DMARD-Strategien frühzeitig interdisziplinär zwischen Rheumatologie und Pneumologie abgestimmt werden. Die Entscheidung ist im gemeinsamen Entscheidungsprozess unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Risikoprofil, Applikationspräferenzen, Monitoring-Belastung zu treffen (125).

Bei progredient fibrosierender RA-ILD ist ergänzend zur antiinflammatorischen RA-Therapie die Indikation zu einer antifibrotischen Therapie zu prüfen, insbesondere bei klinischen, funktionellen und/oder bildgebenden Progressionszeichen. Zeitpunkt, Sequenzierung und Monitoring sollten interdisziplinär (Rheumatologie/Pneumologie) festgelegt und in einem gemeinsamen Entscheidungsprozess patientenbezogen begründet werden (125). Die Wirksamkeit einer antifibrotischen Behandlung mit Nintedanib wurde u.a. in der INBUILD-Studie belegt, in die auch RA-Patient:innen mit progredienter ILD eingeschlossen wurden (126). In einer Metaanalyse von verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass Antifibrotika bei Patient:innen mit RA-ILD im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verringerung des FVC-Rückgangs zeigten (mittlere Differenz 88,30; 95 % KI 37,10–139,50). Darüber hinaus gab es in der Gruppe der Antifibrotika-Behandelten signifikant weniger Patienten, bei denen ein Abfall der prozentualen vorhergesagten FVC um 10 % oder mehr zu verzeichnen war als in der Placebo-Gruppe (Odds Ratio 0,42; 95 % KI 0,19–0,95, $p = 0,04$) (122). Pirfenidon ist in Deutschland aber nur für die Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) zugelassen.

Die Evidenz zur antifibrotischen Therapie bei progredient fibrosierender RA-ILD beruht auf aktuellen systematischen Reviews/Metaanalysen sowie weiteren klinischen Daten und stützt den frühzeitigen Einsatz (insbesondere von Nintedanib) in Kombination mit antiinflammatorischer Therapie bei Progressionszeichen; Zeitpunkt und Monitoring sollen interdisziplinär festgelegt werden (122, 123).

Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche war das Ergebnis der Fibroneer-ILD-Studie noch nicht publiziert (127). In diese Studie wurden u.a. 118 Patient:innen mit RA-ILD rekrutiert. Es wurde in der Gesamtgruppe der Patient:innen gezeigt, dass Nerandomilast gegenüber Placebo den

Rückgang der FVC signifikant reduziert. Der Platz von Nerandomilast im Algorithmus der antifibrotischen Therapie (vor oder nach oder in Kombination mit Nintedanib) wird noch zu klären sein.

Die Versorgung von Patient:innen mit RA-ILD erfordert in der Regel eine enge Abstimmung zwischen Rheumatologie und Pneumologie, da Diagnostik und Verlaufsmoitoring (z. B. Lungenfunktion, Bildgebung), Progressionsbeurteilung, Differenzialdiagnostik (Infekt vs. Krankheitsprogression vs. Arzneimittelwirkung) sowie die Harmonisierung von Monitoring-Pfaden fachübergreifende Expertise benötigen; in der Konsensdiskussion wurde betont, dass diese Mitbetreuung als Implementationsstandard und nicht als fakultatives Zusatzangebot zu verstehen ist.

13 Komorbiditäten

Komorbiditäten und besondere klinische Konstellationen beeinflussen bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis (RA) die Nutzen-Schaden-Abwägung, die Auswahl und Sequenzierung krankheitsmodifizierender Therapien, das Sicherheitsmoitoring sowie die Priorisierung patientenrelevanter Therapieziele. Für viele relevante Komorbiditäten liegen bereits nationale und internationale Leitlinien bzw. Empfehlungen von Fachgesellschaften vor. Diese sind im Einzelfall zusätzlich zu den RA-spezifischen Empfehlungen zu beachten. Die nachfolgenden Ausführungen dienen als Hintergrund- und Umsetzungstext zur Einordnung und praktischen Anwendung der Leitlinienempfehlungen; sie ersetzen keine Empfehlungsboxen und sollen vor allem Schnittstellen, Sicherheitsaspekte und pragmatische Implementationsschritte für definierte Subgruppen nachvollziehbar machen.

13.1 Diabetes mellitus / metabolisches Risiko

Bei RA sind metabolische Komorbiditäten klinisch relevant und müssen in die Nutzen-Schaden-Abwägung sowie in Sicherheitsmoitoring und Präventionsstrategien integriert werden. Beobachtungsdaten zeigen, dass immunsuppressive bzw. antiinflammatorische Therapiestrategien und Krankheitsfaktoren mit dem Risiko für Diabetes mellitus assoziiert sein können und ein regelmäßiges Stoffwechsel-Moitoring im Versorgungspfad begründen (128). Vor diesem Hintergrund kann es sinnvoll sein, die Bestimmung des HbA1c in die routinemäßigen Kontrollen zu integrieren und dabei insbesondere Patient:innen mit erhöhtem Risiko (z. B. höheres Alter, höherer BMI, hohe/anhaltende Krankheitsaktivität) fokussiert zu adressieren (128).

Im Konsensusprozess wurde zudem betont, dass eine längerfristige Gabe von Glukokortikoiden mit ungünstigen Outcomes einschließlich erhöhter Mortalität assoziiert ist und bei Patient:innen mit RA und Diabetes mellitus vermieden werden sollte (63). Dies gilt insbesondere, da Glukokortikoide das Risiko für Hyperglykämien und weitere metabolische Komplikationen erhöhen und damit die Gesamtmorbidität relevant beeinflussen können.

13.2 Osteoporose

Osteoporose ist eine relevante Komorbidität bei RA und sollte im Rahmen der Langzeitversorgung risikoadaptiert erfasst werden, insbesondere bei zusätzlicher Glukokortikoidexposition, höherem Alter, vorausgegangenen Frakturen oder weiteren Risikofaktoren. Die Diagnostik und Prävention (einschließlich Indikation zur Osteodensitometrie) sollten entsprechend gültiger osteologischer Empfehlungen umgesetzt und mit einer konsequent glukokortikoidsparenden Gesamtstrategie verknüpft werden (106).

13.3 Fatigue

Fatigue ist bei RA häufig und patientenrelevant und sollte strukturiert erfasst werden, da sie Lebensqualität, Funktionsniveau, Therapieadhärenz und patientenberichtete Outcomes wesentlich beeinflussen kann (129). Fatigue ist nur teilweise durch objektivierbare Entzündungsaktivität erklärbar und wird häufig durch weitere Faktoren (u. a. Schmerz, Schlaf, psychische Komorbiditäten, körperliche Dekonditionierung und soziale Rahmenbedingungen) mitbestimmt; daraus folgt, dass eine Fatigue-Symptomatik allein keinen Grund dafür darstellen sollte, die anti-entzündliche Therapie zu intensivieren oder zu wechseln (130). In systematischen Übersichten und Studien zeigen zielgerichtete Therapien insgesamt klinisch relevante Verbesserungen in Fatigue-Maßen, wobei in einzelnen Analysen für JAKi im Mittel stärkere Effekte auf patientenberichtete Endpunkte beschrieben wurden (130, 131). Da es aber keine randomisierten kontrollierten Studien gibt, in denen eine Überlegenheit von JAKi gegenüber anderen Medikamentenklassen hinsichtlich der Besserung der Fatigue nachgewiesen wurde, wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe keine Empfehlung formuliert.

13.4 Tabakkonsum

Tabakkonsum ist bei RA mit ungünstigen krankheitsspezifischen Outcomes assoziiert und sollte im Versorgungspfad aktiv adressiert werden. Entsprechend sollten evidenzbasierte Maßnahmen zur Raucherentwöhnung als Bestandteil der Versorgung empfohlen und unterstützt werden (132).

13.5 Hepatitis-E-Virus (HEV) bei Transaminasenerhöhung

Bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unter immunmodulatorischer/-suppressiver Therapie und erhöhten Leberenzymwerten sollte differenzialdiagnostisch eine akute HEV-Infektion in Betracht gezogen werden, da sie klinisch als arzneimittelassoziierte Hepatotoxizität fehlinterpretiert werden kann und eine gezielte Diagnostik die weitere Therapieplanung sicherer macht (133).

13.6 Komorbiditäten und bDMARD/JAKi-Persistenz

Komorbiditäten beeinflussen Therapieentscheidungen bei RA (u. a. Sicherheitsmonitoring, Interaktions-/Infektionsrisiken, Zielpriorisierung) und können zugleich die therapeutische Persistenz bzw. das Risiko eines bDMARD/JAKi-Wechsels mitprägen; daher sollten

Komorbiditäten bei der Interpretation von Retentionsraten, Wirksamkeitsendpunkten und „Versagen“ biologischer bzw. zielgerichteter Therapien berücksichtigt werden (134, 135). In Versorgungs- und Registerdaten wurde Multimorbidität als klinisch relevanter Kontextfaktor beschrieben, der mit Outcomes und Therapieentscheidungen interagieren kann, sodass neben der Anzahl auch Art und Schwere von Komorbiditäten (z. B. kardiovaskuläres Risiko, Tumoranamnese, Leber-/Nierenfunktion, schwere Infektionen) strukturiert zu dokumentieren und in die Therapieplanung einzubeziehen sind (136). Die hier dargestellten komorbiditätsbezogenen Umsetzungshinweise (insbesondere RA-ILD einschließlich interdisziplinärer Mitbetreuung sowie die ergänzenden Abschnitte zu Fatigue, Diabetes, Rauchen, HEV und Persistenz) sind in dieser Form neu bzw. deutlich erweitert gegenüber der DGRh-S2e-Leitlinie 2018 (1).

VI. Wichtige Forschungsfragen

Trotz erheblicher Fortschritte bestehen zahlreiche Evidenzlücken. Für zukünftige Forschung erscheinen insbesondere folgende Fragen relevant:

Frühe Erkrankung, Diagnosestellung und „prä-RA“

- Soll und kann eine DMARD-Therapie bereits bei undifferenzierter Arthritis bzw. bei Arthralgie mit hohem Progressionsrisiko begonnen werden, auch wenn die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien nicht erfüllt sind, und nach welchen Kriterien?
- Welche diagnostischen und prognostischen Parameter (klinisch, serologisch, bildgebend) erlauben eine robuste Abgrenzung zwischen gesicherter RA und „suspekter“ RA, um Unter- und Übertherapie zu vermeiden?
- Welche Behandlungsstrategie ist bei Arthralgie mit Verdacht auf Progression (ohne gesicherte RA) optimal (nicht-pharmakologisch, symptomatisch, krankheitsmodifizierend), und welche Endpunkte sind dafür geeignet?

Treat-to-Target, Monitoring und Umsetzung in der Versorgung

- Wie kann eine engmaschige Treat-to-Target-Steuerung (inkl. 1–3-Monats-Kontrollen und 3-/6-Monats-Leitplanken) in der Routineversorgung am besten umgesetzt werden, und welche Versorgungsmodelle (z. B. Telemedizin, strukturierte Pfade, Delegation) verbessern Adhärenz, Outcomes und Sicherheit?
- Welche Rolle sollen Sonographie und MRT im Monitoring (Therapieanpassung, strukturelle Progression, „silent inflammation“) einnehmen, und bei welchen Subgruppen besteht der Zusatznutzen?
- Welche organisatorischen Barrieren und Faktoren beeinträchtigen die konsequente Therapieanpassung („therapeutic inertia“) und wie können Implementierungsstrategien gezielt dagegenwirken?

Patientenzentrierung, Shared Decision Making und PROs

- Welche Interventionen (Entscheidungshilfen, strukturierte Aufklärung, Risikokommunikation) verbessern die Qualität der partizipativen Entscheidungsfindung in der RA-Therapie messbar (z. B. Entscheidungsqualität, Adhärenz, Zufriedenheit, Outcomes)?
- Wie wirkt sich die Option aus, Therapieentscheidungen – wenn von Patient:innen gewünscht – ganz oder teilweise an Rheumatolog:innen zu delegieren, auf Entscheidungsqualität, Therapieadhärenz und patientenrelevante Outcomes?
- Welche Patient-Reported Outcomes sind für Treat-to-Target in Deutschland am geeignetsten, und wie können PRO-Instrumente kulturell adaptiert und validiert werden, damit sie in unterschiedlichen ethnischen und kulturellen Gruppen zuverlässig interpretierbar sind?

csDMARD-Strategien in der Erstlinie und Sequenzierung

- Ist Leflunomid in Wirksamkeit und Sicherheit der MTX-Erstlinientherapie gleichwertig, und bei welchen Patient:innen-Subgruppen (z. B. Komorbiditäten, serologisches Risiko) ergeben sich Unterschiede?
- Wie wirksam und sicher sind Sulfasalazin und Leflunomid als Kombinationspartner mit bDMARDs/tsDMARDs im Vergleich zu MTX (Wirksamkeit, Persistenz, Immunogenität, Sicherheit)?
- Welche Optimierungsstrategien für MTX (Dosissteigerung, Applikationsweg, Begleitmaßnahmen, Monitoring-Algorithmen) sind im Alltag am effektivsten, um unnötige Eskalationen zu vermeiden?

Strategie nach Versagen der ersten csDMARD-Strategie

- Welche Patient:innen profitieren nach Versagen der ersten csDMARD-Strategie stärker von (a) Wechsel/Anpassung csDMARD, (b) Add-on bDMARD oder (c) risikoadaptiertem JAK-Inhibitor, und welche prognostischen Faktoren oder Marker erlauben eine valide Stratifizierung?
- Verbessert eine Strategie „früher Add-on bDMARD/JAKi“ im Vergleich zu einer zweiten csDMARD-Strategie langfristige Outcomes (Remission/LDA, strukturelle Schäden, Funktion, Sicherheit, Kosten) – und in welchen Prognosegruppen?
- Welche Rolle spielen gesundheitsökonomische und versorgungspraktische Rahmenbedingungen (z. B. Zugangsbarrieren) für die reale Umsetzung optimaler Strategien, und wie können nationale Pfade diese Hürden adressieren?

Glukokortikoide: überbrückende Therapie, Absetzen, Sicherheit und Implementierung

- Unterscheidet sich das Risiko systemischer Glukokortikoide, wenn eine bestimmte kumulative Dosis kurzfristig (z. B. 3–6 Monate) versus chronisch über Jahre verabreicht wird (Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Frakturen, Mortalität)?

- Welche Barrieren und fördernden Faktoren verhindern bzw. unterstützen das rasche Ausschleichen und Absetzen nach überbrückender -Therapie, und welche Implementierungsstrategien (z. B. „Exit-Plan“ als Standard, Monitoring-Trigger) sind wirksam?
- Erhöht eine Begleittherapie mit sehr niedrigen GC-Dosen (z. B. 1–3 mg Prednisolonäquivalent) die Erfolgsrate ohne inakzeptable Nebenwirkungen, und in welchen Subgruppen?
- Welche Wirksamkeit und Sicherheit haben (wiederholte) intramuskuläre Glukokortikoid-Gaben als überbrückende Therapie -/Flare-Strategie (Dosis, Frequenz, Langzeitriskien)?
- Wie kann chronische Glukokortikoid-Exposition – insbesondere bei Patient:innen mit relevanten Komorbiditäten wie Diabetes – durch DMARD-Strategien systematisch vermieden werden (Timing der Eskalation, Steuerungsparameter)?

JAK-Inhibitoren: Risikostratifikation, Mechanismen, Sequenzen und Kombinationen

- Wie unterscheiden sich in-vitro- und in-vivo-Selektivität der JAKi, und sind daraus klinisch relevante Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit ableitbar?
- Sind die in Endpunkt-Studien beobachteten Risiken (kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome, thromboembolische Ereignisse) Substanz- oder Klasseneffekte, und welche Mechanismen liegen ihnen zugrunde?
- Welche Risikostratifikationsmodelle (Alter, Rauchen, CV-Risiko, Tumorrisiko, VTE-Risiko etc.) sind in der Versorgung am praktikabelsten, validiert und mit besseren Outcomes assoziiert?
- Wie sicher und wirksam ist die Anwendung eines JAKi nach Versagen eines anderen JAK-Inhibitors, und welche Sequenzen sind sinnvoll?
- Wie sicher und wirksam ist (a) eine Kombination JAKi + bDMARD, sowie (b) JAKi-Monotherapie versus JAKi + MTX, jeweils im Vergleich zu Strategien wie MTX + GC als überbrückende Therapie?

Switching, Wirkverlust, Adhärenz und Therapeutic Drug Monitoring

- Wie häufig ist „sekundärer Wirkverlust“ tatsächlich pharmakologisch bedingt, und wie oft ist er durch Non-Adhärenz oder nicht-entzündliche Einflussfaktoren erklärbar?
- Verbessert Therapeutic Drug Monitoring (Spiegel/Anti-Drug-Antibodies) die Steuerung von Switching-Entscheidungen (innerhalb/zwischen Klassen) und reduziert es ineffektive Therapiezyklen?
- Welche Prädiktoren (klinisch/serologisch/bildgebend) sagen ein erfolgreiches Switching innerhalb einer Klasse (z. B. TNF- oder IL-6R-Inhibition) versus Wirkprinzipwechsel voraus?

Deeskalation: Voraussetzungen, Vorgehen, Prädiktoren und Outcomes

- Wie lange muss eine anhaltende Remission bestehen, bevor eine DMARD-Reduktion vertretbar ist, und welches Aktivitätsniveau (Remission vs. LDA) bietet die beste Vorhersage für Stabilität unter Reduktion?
- Welche Prädiktoren erlauben eine zuverlässige Identifikation von Patient:innen mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolgreicher Deeskalation (klinisch, serologisch, bildgebend, PRO-basiert)?
- Was ist die optimale Deeskalationsstrategie: Reihenfolge (b/tsDMARD vs. csDMARD), Dosisreduktion versus Intervallverlängerung („Spacing“), Geschwindigkeit, minimale Dosis, und wie hoch ist das Flare-Risiko je Strategie?
- Wie ist die Kosten-Nutzen-Bilanz der Deeskalation, wenn man Flare-Risiko, Funktionsverlust, Re-Intensivierung, Monitoringaufwand und Lebensqualität integriert?

Komorbiditäten und spezielle Situationen

RA-assoziierte ILD (RA-ILD)

- Welche vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit haben Abatacept, IL-6R-Inhibitoren und Rituximab versus TNF-Inhibitoren bei RA-ILD (Progression, Exazerbationen, Mortalität), idealerweise in prospektiven Studien?
- Welche Patient:innen mit RA-ILD profitieren von frühzeitiger antifibrotischer Therapie (z. B. Nintedanib) zusätzlich zur antiinflammatorischen Behandlung, und welche Kriterien (HRCT-Muster, Lufu-Dynamik, klinische Progression) sollten dafür gelten?
- Welche interdisziplinären Versorgungsmodelle (Rheumatologie/Pneumologie) verbessern Diagnostik, Monitoring, Sicherheit und Outcomes bei RA-ILD?

Metabolisches Risiko/Diabetes

- Welche Rolle spielen Entzündungskontrolle und einzelne DMARD-Strategien für die Inzidenz und den Verlauf eines Diabetes mellitus bei RA, und wie sollte ein risikoadaptiertes Screening (z. B. HbA1c-Monitoring) strukturiert werden?
- Wie beeinflussen Komorbiditäten die Therapiepersistenz, das Risiko von Therapieabbrüchen und die Interpretation von Register-Outcomes?

Weitere Konstellationen

- Welche RA-spezifischen Strategien zur Raucherentwöhnung sind wirksam (Abstinenzraten) und verbessern zugleich RA-Outcomes bzw. Therapieansprechen?
- Welche diagnostischen Algorithmen sind bei Transaminasenerhöhung unter Immunsuppression am effektivsten, um eine akute Hepatitis E sicher zu erkennen und unnötige DMARD-Abbrüche zu vermeiden?
- Welche Screening- und Präventionsstrategien zur Osteoporose sind in RA-Populationen (inkl. GC-Exposition) am kosteneffektivsten und Outcome-relevant?

Difficult-to-treat RA und Präzisionsmedizin

- Was ist der optimale Behandlungsansatz bei difficult-to-treat RA (Sequenzierung, Kombinationen, Begleitstrategien), und welche Phänotypen profitieren von welchen Strategien?
- Können Taxonomie/Phänotypisierung der RA (klinisch, immunologisch, genetisch, bildgebend) so verbessert werden, dass Therapieentscheidungen stärker individualisiert werden können?
- Gibt es belastbare Biomarker für (a) Therapieansprechen/Nicht-Ansprechen, (b) frühes Erreichen des Therapieziels, (c) Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse unter spezifischen DMARD-Klassen?

VII. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bezeichnung
ACR	American College of Rheumatology
ACPA	Anti-citrullinierte Protein-Antikörper (anti-citrullinated protein antibodies)
ADA	Anti-Drug-Antibodies
aHR	adjustierte Hazard Ratio
bDMARD	biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie (engl. <i>biological disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionell-synthetische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie (engl. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CT	Computertomographie
DAS28	Disease Activity Score (28 Gelenke)
DMARD	krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie
DXA	Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bezeichnung
EMA	European Medicines Agency
EtD	Evidence-to-Decision
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FVC	forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)
GC	Glukokortikoide (engl. <i>glucocorticoids</i>)
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HCQ	Hydroxychloroquin
HEV	Hepatitis-E-Virus
HR	Hazard Ratio
HRCT	hochauflösende Computertomographie (engl. <i>high-resolution computed tomography</i>)
ILD	interstitielle Lungenerkrankung (engl. <i>interstitial lung disease</i>)
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
JAKi	Januskinase-Inhibitor
KI	Konfidenzintervall
LDA	niedrige Krankheitsaktivität (engl. <i>low disease activity</i>)
LEF	Leflunomid
LoA	Level of Agreement
LoE	Level of Evidence
Lufu	Lungenfunktion
MACE	schwere kardiovaskuläre Ereignisse (engl. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MoA	Wirkmechanismus (mode of action)
MTX	Methotrexat
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bezeichnung
PtGA	globale Patienteneinschätzung (Patient Global Assessment)
PRO	patientenberichteter Endpunkt (engl. <i>patient-reported outcome</i>)
RA	rheumatoide Arthritis
RA-ILD	RA-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	relatives Risiko
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SLR	systematische Literaturrecherche
SSZ	Sulfasalazin
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
tsDMARD	zielgerichtet-synthetische krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie (engl. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
T2T	Treat-to-Target
VAS	visuelle Analogskala
VTE	venöse Thromboembolie

VIII. Literaturverzeichnis

1. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. 2018;77(Suppl 2):35-53.
2. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18.
3. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016;75:3-15.
4. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. Ann Rheum Dis. 2016;75:16-22.
5. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. Ann Rheum Dis. 2016;75(8):1479-85.
6. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat -to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3 -month time point. Ann Rheum Dis. 2016;75:1479-85.

7. Ruegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(6):910-26.
8. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1262-71.
9. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, Clowse MEB, Schatz M, Xu R, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(4):430-8.
10. Laugesen K, Skajaa N, Petersen I, Andersen MS, Feldt-Rasmussen U, Kejlberg Al-Mashhadi S, et al. Mental Disorders Among Offspring Prenatally Exposed to Systemic Glucocorticoids. *JAMA Netw Open.* 2025;8(1):e2453245.
11. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-56.
12. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):308-23.
13. Song YJ, Cho SK, Jung YS, Jung SY, Keum J, Nam E, et al. Medication utilisation trends during pregnancy and factors influencing adverse pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024;10(1).
14. Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod Toxicol.* 2019;87:125-39.
15. Peterson EA, Lynton J, Bernard A, Santillan MK, Bettendorf B. Rheumatologic Medication Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):1161-76.
16. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023;82(1):95-106.
17. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023;82(1):107-18.
18. Aronsson M, Bergman S, Lindqvist E, Andersson MLE. Comparison of chronic widespread pain prevalence with different criteria in two cohorts of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(4):1023-32.
19. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, Stamm TA, Alasti F, Lacaille D, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):74-80.
20. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5 Suppl 85):S-75-9.
21. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806.
22. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2625-36.
23. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1190-6.
24. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.

25. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40.
26. Edwards CJ, Kronke G, Avouac J, Li Z, Conti F, Balsa A, et al. Baricitinib Dose Reduction in Patients With Rheumatoid Arthritis Achieving Sustained Disease Control: Final Results From the RA-BEYOND Study. *J Rheumatol.* 2025;52(4):316-22.
27. Braun J, Albrecht K, Callhoff J, Haase I, Krause A, Lakomek HJ, et al. [Rheumatological care in Germany : Memorandum of the German Society for Rheumatology and Clinical Immunology 2024]. *Z Rheumatol.* 2024;83(Suppl 2):249-84.
28. Bech B, Primdahl J, van Tubergen A, Voshaar M, Zangi HA, Barbosa L, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):61-8.
29. Hoepfer JR, Zeidler J, Meyer SE, Gauler G, Steffens-Korbanka P, Welcker M, et al. Effect of nurse-led care on outcomes in patients with ACPA/RF-positive rheumatoid arthritis with active disease undergoing treat-to-target: a multicentre randomised controlled trial. *RMD Open.* 2021;7(1).
30. Krause D, Mai A, Denz R, Johow J, Reese JP, Westerhoff B, et al. The Structured Delegation of Medical Care Services for Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(10):157-64.
31. Wang F, Tang J, Li Z, Qi Y, Li G, Wang F. Oral methotrexate at doses 15-25 mg/week is non-inferior to parenteral regarding efficacy and safety in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(9):2701-12.
32. Tanaka Y, Okuda K, Takeuchi Y, Katayama K, Haji Y, Yamanishi Y, et al. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered methotrexate including dose escalation in long-term treatment of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Mod Rheumatol.* 2023;33(4):680-9.
33. Heuvelmans J, den Broeder N, van den Elsen GAH, den Broeder AA, van den Bemt BJF. Effectiveness and tolerability of oral vs subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61(1):331-6.
34. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
35. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549-51.
36. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(2):213-8.
37. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81.
38. Qiao L, Hu J, Ou D, Liu M, Shi X, Li X, et al. Comparison of the efficacy and safety of methotrexate injection and methotrexate tablets in active RA. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(6):3426-33.
39. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221823.
40. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):656-62.

41. Wang X, Tang Z, Huang T, Hu H, Zhao Y, Liu Y. Withdrawal of MTX in rheumatoid arthritis patients on bDMARD/tsDMARD plus methotrexate at target: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1410-6.
42. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1501-9.
43. Pinals RS, Kaplan SB, Lawson JG, Hepburn B. Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1986;29(12):1427-34.
44. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999;353(9149):259-66.
45. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):655-65.
46. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):495-505.
47. Ernst D, Kruger K, Witte T. [Head-to-head trials in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 2024;83(8):609-19.
48. McWilliams DF, Thankaraj D, Jones-Diette J, Morgan R, Ifesemen OS, Shenker NG, et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):76-89.
49. van Ouwkerk L, Verschueren P, Boers M, Emery P, de Jong PHP, Landewe RB, et al. Initial glucocorticoid bridging in rheumatoid arthritis: does it affect glucocorticoid use over time? *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):65-71.
50. Almayali AAH, Boers M, Hartman L, Opris D, Bos R, Kok MR, et al. Three-month tapering and discontinuation of long-term, low-dose glucocorticoids in senior patients with rheumatoid arthritis is feasible and safe: placebo-controlled double blind tapering after the GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1307-14.
51. Krause D, Mai A, Klaassen-Mielke R, Timmesfeld N, Trampisch U, Rudolf H, et al. The Efficacy of Short-Term Bridging Strategies With High- and Low-Dose Prednisolone on Radiographic and Clinical Outcomes in Active Early Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(10):1628-37.
52. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, van der Heijde D, Caporali R, Edwards CJ, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81-94.
53. Ajeganova S, Andersson M, Forslind K, Gjertsson I, Nyhall-Wahlin BM, Svensson B, et al. Long-term fracture risk in rheumatoid arthritis: impact of early sustained DAS28-remission and restored function, progressive erosive disease, body mass index, autoantibody positivity and glucocorticoids. A cohort study over 10 years. *BMC Rheumatol*. 2023;7(1):23.
54. Barbulescu A, Sjolander A, Delcoigne B, Askling J, Frisell T. Glucocorticoid exposure and the risk of serious infections in rheumatoid arthritis: a marginal structural model application. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3391-9.
55. Goto Y, Nagafuchi H, Kaga Y, Kawahata K. Association between glucocorticoid discontinuation and incidence of infection in older adults with rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(10):1987-95.
56. So H, Lam TO, Meng H, Lam SHM, Tam LS. Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(11):1387-93.

57. Wiebe E, Huscher D, Schaumburg D, Palmowski A, Hermann S, Buttgereit T, et al. Optimising both disease control and glucocorticoid dosing is essential for bone protection in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1313-22.
58. Ota R, Hata T, Hirata A, Hamada T, Nishihara M, Neo M, et al. Risk of infection from glucocorticoid and methotrexate interaction in patients with rheumatoid arthritis using biologics: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(7):2168-78.
59. George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, et al. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(11):870-8.
60. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, Alvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267-76.
61. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(7):925-36.
62. Avina--Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta--analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1524-9.
63. Listing J, Kekow J, Manger B. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:415-21.
64. He B, Li Y, Luo WW, Cheng X, Xiang HR, Zhang QZ, et al. The Risk of Adverse Effects of TNF-alpha Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022;13:814429.
65. Russell MD, Stovin C, Alvey E, Adeyemi O, Chan CKD, Patel V, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):1059-67.
66. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(11):1491-503.
67. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open.* 2022;8(1).
68. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386:316-26.
69. de Queiroz MJ, de Castro CT, Albuquerque FC, Brandao CC, Gerlack LF, Pereira DCR, et al. Safety of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in administrative health databases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:928471.
70. Bingham CO, 3rd, Walker D, Nash P, Lee SJ, Ye L, Hu H, et al. The impact of filgotinib on patient-reported outcomes and health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of Phase 3 studies. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):11.
71. Bower H, Frisell T, di Giuseppe D, Delcoigne B, Askling J. Comparative cardiovascular safety with janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs as used in clinical practice: an observational cohort study from Sweden in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2023;9(4).
72. Burmester GR, Coates LC, Cohen SB, Tanaka Y, Vranic I, Nagy E, et al. Post-Marketing Safety Surveillance of Tofacitinib over 9 Years in Patients with Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2023;10(5):1255-76.
73. Charles-Schoeman C, Choy E, McInnes IB, Mysler E, Nash P, Yamaoka K, et al. MACE and VTE across upadacitinib clinical trial programmes in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *RMD Open.* 2023;9(4).
74. Choi SR, Shin A, Ha YJ, Lee YJ, Lee EB, Kang EH. Comparative risk of infections between JAK inhibitors versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):129.

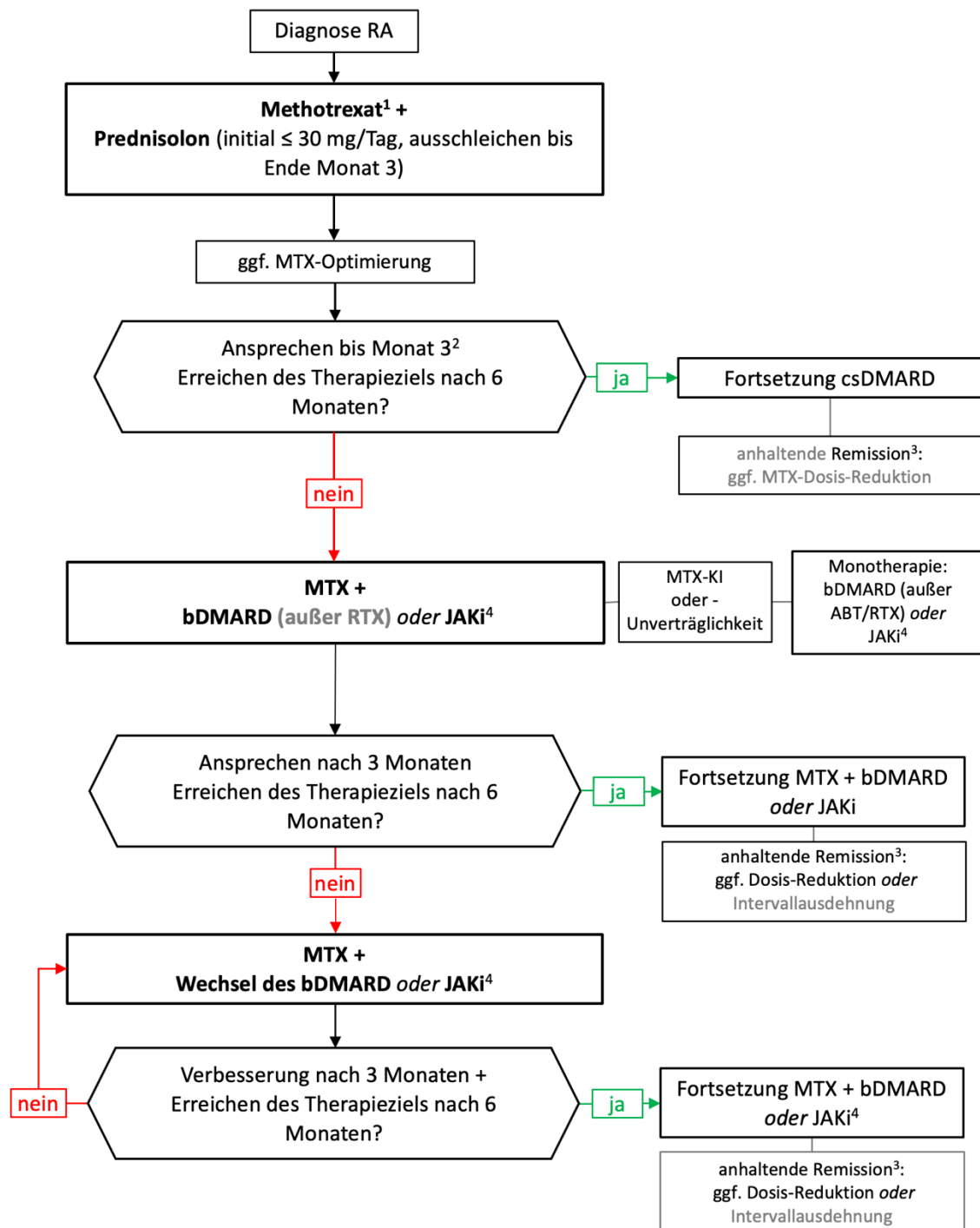
75. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20.
76. Smolen JS, Edwards CJ, Konzett V, Laskou F, Aletaha D, Caporali R, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2026.
77. Delpech C, Laborne FX, Hilliquin P. Comparison of Biological Agent Monotherapy and Associations Including Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis: Literature Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Med*. 2022;12(1).
78. Gao Y, Gao YN, Wang MJ, Zhang Y, Zhang FQ, He ZX, et al. Efficacy and safety of tofacitinib combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(5):e15839.
79. Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open*. 2022;8(2).
80. Liu L, Yan YD, Shi FH, Lin HW, Gu ZC, Li J. Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:977265.
81. Emery P, Tanaka Y, Bykerk VP, Huizinga TWJ, Citera G, Bingham CO, 3rd, et al. Sustained Remission and Outcomes with Abatacept plus Methotrexate Following Stepwise Dose De-escalation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023;10(3):707-27.
82. Burmester GR, Strand V, Kivitz AJ, Hu CC, Wang S, van Hoogstraten H, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab with or without background csDMARDs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3268-79.
83. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1037-44.
84. Fleischmann R, Mysler E, Hall S. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:457-68.
85. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-17.
86. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381:1541-50.
87. Burmester GR, Lin Y, Patel R. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840-7.
88. Pugliesi A, de Oliveira AB, Oliveira AB, Xavier R, da Mota LMH, Bertolo MB, et al. Compared efficacy of rituximab, abatacept, and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to methotrexate or TNF inhibitors agents: a systematic review and network meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2023;63(1):30.
89. Curtis JR, Aletaha D, Burmester G, Ford K, van Hoogstraten H, Praetgaard A, et al. Improvement or Worsening of Disease Activity After Switch to Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis With a Partial Response to Adalimumab. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(4):196-201.
90. Finckh A, Tellenbach C, Herzog L. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland. *RMD Open*. 2020;6:e001174.

91. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A. Non -TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti -TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti -TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:1172-80.
92. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K. Subcutaneous sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received subcutaneous sarilumab or intravenous tocilizumab: an open-label extension of a randomized clinical trial. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:672-80.
93. Mysler E, Sidiropoulos PI, Balanescu A, Detert J, Xavier RM, Charles-Schoeman C, et al. Upadacitinib vs adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and a prior inadequate response or intolerance to a tumour necrosis factor inhibitor: 12-week results from the randomised, double-blind, SELECT-SWITCH study. *Ann Rheum Dis*. 2026.
94. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gomez-Reino J, Lauper K, Mongin D, Iannone F, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question - data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(2):175-81.
95. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(1):31-5.
96. Meng CF, Rajesh DA, Jannat-Khah DP, Jivanelli B, Bykerk VP. Can Patients With Controlled Rheumatoid Arthritis Taper Methotrexate From Targeted Therapy and Sustain Remission? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2023;50(1):36-47.
97. Kedra J, Dieude P, Giboin C, Marotte H, Salliot C, Schaefferbeke T, et al. Towards the Lowest Efficacious Dose: Results From a Multicenter Noninferiority Randomized Open-Label Controlled Trial Assessing Tocilizumab or Abatacept Injection Spacing in Rheumatoid Arthritis in Remission. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(4):541-52.
98. Kjørholt KE, Sundlisaeter NP, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Fremstad H, et al. Effects of tapering conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs to drug-free remission versus stable treatment in rheumatoid arthritis (ARCTIC REWIND): 3-year results from an open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(5):e268-e78.
99. Lillegraven S, Paulshus Sundlisaeter N, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lexberg AS, et al. 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;82(11):1394-403.
100. Ruwaard J, MJ LA, Kneepkens EL, Krieckaert C, Nurmohamed MT, Hooijberg F, et al. Interval prolongation of etanercept in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(2):129-36.
101. Uhrenholt L, Christensen R, Dreyer L, Hauge EM, Schlemmer A, Loft AG, et al. Disease activity-guided tapering of biologics in patients with inflammatory arthritis: a pragmatic, randomized, open-label, equivalence trial. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(5):481-92.
102. Curtis JR, Stolshek B, Emery P, Haraoui B, Karis E, Kricorian G, et al. Effects of Disease-Worsening Following Withdrawal of Etanercept or Methotrexate on Patient-Reported Outcomes in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the SEAM-RA Trial. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(1):16-22.
103. Curtis JR, Emery P, Kricorian G, Yen PK, Collier DH, Bykerk V, et al. Factors Associated With Maintenance of Remission Following Change From Combination Therapy to Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2023;50(9):1114-20.
104. Kubo S, Miyazaki Y, Amano K, Matsui K, Kameda H, Inoue Y, et al. Sustained remission following the discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis (XANADU study): an open-label randomised study. *RMD Open*. 2023;9(2).
105. Palmowski A, Pankow A, Terziyska K, Nielsen SM, Christensen R, Bliddal H, et al. Continuing versus tapering low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in states of low disease activity or remission: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;64:152349.

106. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review Informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:81-4.
107. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2022;81(7):925-36.
108. Tascilar K, Hagen M, Kleyer A, Simon D, Reiser M, Hueber AJ, et al. Treatment tapering and stopping in patients with rheumatoid arthritis in stable remission (RETRO): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(11):e767-e77.
109. Emery P, Burmester GR, Naredo E, Sinigaglia L, Lagunes I, Koenigsbauer F, et al. Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1023-30.
110. van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first- year results of the randomised controlled tara study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:746-53.
111. van Mulligen E, Weel AE, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, de Jong PHP. Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1174-81.
112. Curtis JR, Emery P, Karis E. Etanercept or methotrexate withdrawal in rheumatoid arthritis patients in sustained remission. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:759-68.
113. Tamai H, Ikeda K, Miyamoto T, Taguchi H, Kuo CF, Shin K, et al. Reduced versus maximum tolerated methotrexate dose concomitant with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis (MIRACLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(4):e215-e24.
114. Kjørholt KE, Sundlisaeter NP, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lexberg AS, et al. Three-Year Results of Tapering Tumor Necrosis Factor Inhibitor to Withdrawal Compared to Stable Tumor Necrosis Factor Inhibitor Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Sustained Remission: A Multicenter Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(10):1327-36.
115. Brahe CH, Krabbe S, Ostergaard M, Ornbjerg L, Glinatsi D, Rogind H, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care - 2-year outcomes and predictors. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):110-9.
116. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685-99.
117. Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):515-22.
118. Lillegraven S, Paulhus Sundlisaeter N, Aga AB. Effect of half- dose vs Stable- Dose conventional synthetic disease- modifying antirheumatic drugs on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: the Arctic REWIND randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1755-64.
119. Verstappen M, van Mulligen E, de Jong PHP, van der Helm-Van Mil AHM. DMARD-free remission as novel treatment target in rheumatoid arthritis: A systematic literature review of achievability and sustainability. *RMD Open.* 2020;6(1).
120. Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Okada A, Aramaki T, Shimizu T, et al. Ultrasound-detected bone erosion is a relapse risk factor after discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis whose ultrasound power Doppler synovitis activity and clinical disease activity are well controlled. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):108.
121. Terslev L, Brahe CH, Hetland ML, Georgiadis S, Ellegaard K, Juul L, et al. Doppler ultrasound predicts successful discontinuation of biological DMARDs in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(12):5549-59.

122. Jang JH, Ko J, Jung SY, Kim DW, Oh JH, Kim TJ, et al. Antifibrotic Agents in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2023;13(12).
123. Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, Mueller H, Moros L, Kolb M. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clin Rheumatol*. 2023;42(9):2311-9.
124. Frideres H, Wichman CS, Dong J, Roul P, Yang Y, Baker JF, et al. Non-TNFi biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A propensity score-matched, active-comparator, new-user study. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;73:152735.
125. Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu AM, Moor CC, Vikse J, Bizymi N, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease developed by the task force for connective tissue disease-associated interstitial lung disease of the European Respiratory Society (ERS) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Endorsed by the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Ann Rheum Dis*. 2026;85(1):22-60.
126. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
127. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2025;392(22):2203-14.
128. Lillegraven S, Greenberg JD, Reed GW, Saunders K, Curtis JR, Harrold L, et al. Immunosuppressive treatment and the risk of diabetes in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(0):1128-9.
129. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD008334.
130. Farisogullari B, Santos EJF, Dures E, Geenen R, Machado PM. Efficacy of pharmacological interventions: a systematic review informing the 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2023;9(4):e003349.
131. Tóth L, Juhász MF, Szabó L, Abada A, Kiss F, Hegyi P, et al. Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1246.
132. Wiecezorek M, Gwinnutt JM, Ransay-Colle M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari H, Boonen A, et al. Smoking, alcohol consumption and disease-specific outcomes in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022;8(1):e002170.
133. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. Outcome of Hepatitis E Virus Infection in Patients With Inflammatory Arthritides Treated With Immunosuppressants A French Retrospective Multicenter Study. *MEDICINE*. 2015;94(14).
134. Canning J, Siebert S, Jani BD, Harding-Edgar L, Kempe I, Mair FS, et al. Examining the Relationship Between Rheumatoid Arthritis, Multimorbidity, and Adverse Health-Related Outcomes: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(9):1500-12.
135. Calvo-Gutiérrez J, López-Medina C, Otero-Varela L, Escudero-Contreras A, Ortega-Castro R, Ladehesa-Pineda L, et al. Impact of multimorbidity on the first ts/bDMARD effectiveness and retention rate after two years of follow-up in patients with rheumatoid arthritis from the BIOBADASER registry. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):57.
136. D'Amico ME, Silvagni E, Carrara G, Zanetti A, Govoni M, Scirè CA, et al. Role of comorbidities on therapeutic persistence of biological agents in rheumatoid arthritis: results from the REcord-linkage On Rheumatic Disease study on administrative healthcare databases. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(5):333-42.

IX. Anhang: Therapiealgorithmus



1: Bei MTX-Kontraindikation stattdessen anderes csDMARD (Leflunomid oder Sulfasalazin)

2: Ansprechen nach Monat 3 ist definiert als Erreichen einer mindestens 50%igen Reduktion der Krankheitsaktivität gegenüber dem Ausgangswert

3: Anhaltende Remission ist definiert als eine über mindestens 6 Monate durchgehend fortbestehende Remission

4: Bei der Entscheidung für den Einsatz von JAKi sind die Risikofaktoren wie Rauchen/Ex-Rauchen und Malignome/Thrombosen/MACE in der Anamnese zu berücksichtigen

Versionsnummer:	3.0
Erstveröffentlichung:	07-2012
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	31.01.2026
Nächste Überprüfung geplant:	30.01.2031

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online