J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2021 · 28:78–83

<https://doi.org/10.1007/s41970-021-00161-x>

Angenommen: 6. Juli 2021

Online publiziert: 11. August 2021

© Der/die Autor(en) 2021

Thomas Karonitsch

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität
Wien, Wien, Österreich

Stellenwert der JAK-Inhibitoren („small is beautiful“)

Zytokine und Interferone (IFN) spielen sowohl bei der Entstehung als auch bei der Chronifizierung von systemisch-entzündlichen Erkrankungen eine entscheidende Rolle. Das Erkennen der Bedeutung dieser proinflammatorischen Mediatoren in chronisch-entzündlichen Erkrankungen, vor allem bei der rheumatoiden Arthritis (RA), führte zur Entwicklung der Biologika (bDMARD, Abkürzung für „biological disease-modifying antirheumatic drugs“). Das revolutionäre Konzept der bDMARD-Therapien beruht darauf, dass die Blockade eines Schlüsselzytokins (z. B. TNF durch Infliximab) zu einem Zusammenbruch der gesamten proinflammatorischen Zytokinkaskade führen kann. Aufgrund der Komplexität der proinflammatorischen Zytokinkaskaden mit unzähligen Protagonisten ist die Blockade eines einzigen Zytokins aber nicht immer ausreichend und erfolgsversprechend. Daher, basierend auf der Entdeckung, dass die meisten proinflammatorischen Zytokine und IFN bei der intrazellulären Signaltransduktion auf gerademal 4 sog. Januskinasen (JAKs) angewiesen sind, entstand die Idee, spezifische Inhibitoren gegen genau diese Kinasen zu entwickeln. Hintergedanke war natürlich, dass man mit nur einem Inhibitor, im Unterschied zu den bDMARDs, Signaltransduktionswege mehrerer pathogener Zytokine und IFN ausschalten kann. JAKs sind Enzyme, welche an den intrazellulären Teil von Zytokin- und IFN-Rezeptoren gebunden sind. Es gibt 4 verschiedene JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Aufgrund ihrer Struktur mit einer doppelten Kinasedomäne, von der die N-terminale Domäne aber inaktiv ist (sog. Pseudokinasedomäne), wurden

sie nach dem doppelgesichtigen römischen Gott Janus, dem Namensgeber des Monats Januars, Hüter von Ein- und Ausgängen, der Türen und der Tore, benannt. Ein überaus gut gewählter Name für Kinasen, die entscheidend an der Signaltransduktion von extrazellulär über die Zellmembran („Schwelle“) ins Innere der Zelle beteiligt sind. Die Weiterleitung des Rezeptoraktivierungssignals erfolgt von Seiten der JAKs immer paarweise. So aktiviert IL-6 nach Andocken an den IL-6-Rezeptor JAK1 und JAK2, IL-2 wiederum JAK1 und JAK3, während IL-12 und IL-23 auf JAK2 und TYK2 angewiesen sind. Wichtig für die Funktion von JAKs ist ihre Fähigkeit zur Auto- und Transphosphorylierung (■ Abb. 1). Im Rahmen der Transphosphorylierung werden Phosphatgruppen innerhalb eines JAKs oder auf andere JAKs übertragen. Aktivierte JAKs phosphorylieren/aktivieren dann STATs (Abkürzung für das englische „signal transducer and activator of transcription“). Ähnlich wie bei den JAKs werden verschiedene STATs unterschieden, wobei ein Zytokin oder IFN verschiedene STATs aktivieren kann. Es sind 7 verschiedene STATs bekannt (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B und STAT6). Nach Aktivierung durch JAKs bilden STATs Homo- oder Heterodimere. IL-6 führt zur Bildung von STAT3 Homodimere, IFN- α zu STAT1/STAT2-Heterodimere, während nach Stimulierung mit IFN- γ STAT1-Homodimere gebildet werden. Wie der Name schon ausdrückt, handelt es sich bei STATs um Transkriptionsfaktoren, welche, einmal aktiviert, in den Zellkern wandern, dort an spezifische DNA-Abschnitte binden und die Expression von Zielgenen regulieren (■ Abb. 1).

Aus den genannten Gründen kann nun durch gezielte Blockade eines einzelnen JAKs die Signaltransduktion mehrerer proinflammatorischer Mediatoren zur gleichen Zeit unterbunden werden. Inhibiert man z. B. JAK3, so kommt es zu einer Blockade der Signaltransduktion aller Zytokine, die auf die gemeinsame γ -Kette, eine Zytokinrezeptor-Untereinheit, angewiesen sind. Hierzu zählen IL-2, IL-4, IL-9, IL-15 und IL-21. Eine JAK1-Blockade führt zu einer Abschwächung der Signaltransduktion von z. B. IL-6, IFN- α und IFN- γ . Manche Nebenwirkungen von JAK-Inhibitoren lassen sich dadurch erklären, dass JAKs, insbesondere JAK2, auch für die Signaltransduktion von GM-CSF, Erythropoietin und Thrombopoietin notwendig sind. Andererseits sind JAK2-Inhibitoren wie Ruxolitinib gerade bei hämatologischen Erkrankungen mit einer Gain-of-function-Mutation in JAK2 sehr wirksam. Die Bedeutung des JAK-STAT-Signaltransduktionsweges für entzündliche Erkrankungen zeigt sich unter anderem im Phänotyp von Knockoutmäusen wie auch in der Assoziation von Mutationen und Polymorphismen in JAKs und STATs mit Autoimmunerkrankungen. Krankheitsassoziierte Polymorphismen von JAK2 wurden beim systemischem Lupus erythematodes (SLE), STAT4-Varianten bei der RA gefunden. Kinder mit angeborenen JAK3-Mutationen leiden an schweren Immundefekten. Der Zusammenhang zwischen JAK3-Mutationen und Immundefekten führte eben zur der Idee, dass eine JAK-Hemmung bei Erkrankungen mit erhöhter JAK-Aktivität zu einer dosierbaren Immunsuppression führen müsse. Tatsächlich wurde Tofacitinib ursprünglich als selektiver JAK3-

Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der JAK-STAT-Signaltransduktionskaskade. 1. Januskinasen (JAK) sind rezeptorgebundene Kinasen. 2. Die Bindung eines Zytokins oder Interferons (IFN) führt zur Phosphorylierung von JAKs und des Rezeptors. 3. STATs („signal transducer and activator of transcription“) binden an den phosphorylierten Rezeptor und werden ebenfalls phosphoryliert/aktiviert. 4. Die phosphorylierten/aktivierten STATs bilden Homo- oder Heterodimere, wandern in den Zellkern und regulieren dort die Genexpression. IFN Interferon, JAK Januskinase, STAT „signal transducer and activator of transcription“

Inhibitor entwickelt. Infolge stellte sich aber heraus, dass Tofacitinib neben JAK3 gleichsam JAK1 und teilweise auch JAK2 hemmt. Später wurden weitere JAK-Inhibitoren mit unterschiedlicher JAK-Selektivität entwickelt, wie z. B. Baricitinib, welches hohe Selektivität für JAK1 und JAK2 aufweist. Mit der Intention etwas nebenwirkungsärmere Medikamente zu entwickeln, wurde dann eine Verbesserung der Selektivität angestrebt. Die 2 JAK1-selektiven Moleküle, Upadacitinib und Filgotinib, sind Produkte dieser Entwicklung.

Erste Generation JAK-Inhibitoren

Ruxolitinib war der erste JAK-Inhibitor, der von der EMA und der FDA zugelassen wurde. Entwickelt wurde der JAK2-Inhibitor *Ruxolitinib* für die Behandlung der Myelofibrose, einer hämatologischen Erkrankung, die durch eine JAK2-Gain-of-function-Mutation gekennzeichnet ist. Neben JAK2 hemmt *Ruxolitinib* auch JAK1 und ein Teil sei-

ner Wirksamkeit ist wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen. *Ruxolitinib* besitzt auch antiinflammatorische Eigenschaften und wurde rezent von der FDA zur Behandlung der akuten Abstoßungsreaktion zugelassen.

Tofacitinib wurde ursprünglich als selektiver JAK3-Inhibitor entwickelt. Die Idee, dass eine JAK3-Blockade zu einer Immunsuppression führen könnte, beruht auf der Beobachtung, dass Kinder mit angeborenen JAK3-Mutationen an schweren Immundefekten leiden. Tatsächlich stellte sich später heraus, dass *Tofacitinib* gleichsam JAK1, JAK3 und teilweise auch JAK2 hemmt. *Tofacitinib* kann somit als Pan-JAK-Inhibitor bezeichnet werden. Entsprechend blockiert *Tofacitinib* die Signaltransduktion von IL-6, IFN- γ und von Zytokinen, deren Rezeptoren die gemeinsame γ -Kette tragen, wie z. B. IL-2. Die Halbwertszeit von *Tofacitinib* ist besonders kurz, weshalb es 2-mal tgl. oder in retardierter Form eingenommen werden muss. Die übliche Dosierung von *Tofacitinib* liegt bei RA und PsA bei 2-mal 5mg/Tag. Bei der

Colitis ulcerosa (CU) wird mit einer Dosierung von 10 mg 2-mal/Tag begonnen und später auf 2-mal 5 mg/Tag reduziert. *Tofacitinib* wird zu einem wesentlich Teil hepatal, aber auch renal eliminiert und kommt daher in reduzierter Dosis auch für schwer niereninsuffiziente Patienten in Frage. *Tofacitinib* wurde zuerst in der RA geprüft und dann auch zugelassen. Der Vergleich zwischen *Tofacitinib* und Adalimumab in Patienten mit MTX-Therapie zeigte, dass *Tofacitinib* dem TNF-Blocker nicht unterlegen ist. In 2 Studien wurde gezeigt, dass *Tofacitinib* für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis (PsA) effektiv ist, was dann auch zur Zulassung bei dieser entzündlichen Gelenkerkrankung führte. Wirksam ist *Tofacitinib* auch gegen Plaque-Psoriasis. Zuletzt wurde eine Effektivität von *Tofacitinib* für die axiale Spondyloarthritis (axSpA) gezeigt. Seit August 2018 ist *Tofacitinib* für Erwachsene mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (CU) zugelassen. Interessanterweise gab es zwischen Placebo

und Tofacitinib keinen Unterschied bei Morbus Crohn.

Baricitinib inhibiert, ähnlich wie Ruxolitinib, JAK1 und JAK2. Entsprechend der Funktion dieser JAKs blockiert Baricitinib die Wirkung von IFN- γ , IL-6, IL-12/23. Die Effektivität von Baricitinib bei der RA wurde in zahlreichen Studien gezeigt. Seit 2017 ist Baricitinib zur Behandlung der RA zugelassen. In einer Phase-3-Studie war Baricitinib gegenüber dem TNF-Blocker Adalimumab sogar überlegen. Baricitinib wird einmal täglich (4 mg) eingenommen. Bei chronischen Infekten oder anhaltender Kontrolle der Krankheitsaktivität kann auch eine Dosis von 2 mg pro Tag eingenommen werden. Da Baricitinib hauptsächlich renal eliminiert wird, ist eine Reduktion der Dosis von 4 mg/Tag auf 2 mg/Tag bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30–59 ml/min empfohlen. Unter einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min. wird von einer Therapie mit Baricitinib abgeraten. Nach einer erfolgreichen Studie, in der Baricitinib Entzündung, Juckreiz und „quality of life“ verbesserte, wurde es für die atopische Dermatitis zugelassen. Baricitinib dürfte auch bei SLE wirken. Phase-3-Studien laufen derzeit. Bisher wurden keine Studien bzgl. Baricitinib als Therapie für PsA, axSpA, CU oder Morbus Crohn publiziert.

Next-Generation-JAK-Inhibitoren

Mit der Intention, etwas nebenwirkungsärmere Medikamente zu entwickeln, wurde in weiterer Folge eine Verbesserung der Selektivität der JAK-Inhibitoren angestrebt. Die 2 JAK-1 selektiven Moleküle, Upadacitinib und Filgotinib, sind Produkte dieser Idee. Es muss angemerkt werden, dass Next-generation-JAK-Inhibitoren eine hohe In-vitro-Selektivität zeigen, diese aber nicht als absolut anzusehen ist. Bisherige Studien weisen darauf hin, dass die Effektivität zwischen Next-generation- und Erstgeneration-JAK-Inhibitoren bei der RA, soweit sich das studienübergreifend überhaupt beurteilen lässt, ähnlich ist. Interessanterweise gibt es aber Unterschiede bei anderen Erkrankungen. So ist Filgotinib z. B. bei

J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank. 2021 · 28:78–83
<https://doi.org/10.1007/s41970-021-00161-x>
 © Der/die Autor(en) 2021

T. Karonitsch

Stellenwert der JAK-Inhibitoren („small is beautiful“)

Zusammenfassung

Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) sind als Therapieoption bei einer Vielzahl chronisch-entzündlicher Erkrankung mittlerweile nicht mehr wegzudenken. Die Geschichte ihrer Entwicklung stellt ein wunderbares Beispiel einer erfolgreichen From-bench-to-bedside-Strategie dar. Nach Entdeckung der Bedeutung von Zytokinen und Interferone (IFN) für die Entstehung und Chronifizierung entzündlicher Erkrankungen begann die Entwicklung dieser Inhibitoren basierend auf den Erkenntnissen, wie die

Signaltransduktion ebendieser Entzündungsmediatoren funktioniert. Die stetig wachsende Zahl an Indikationen von JAK-Inhibitoren unterstreicht die Bedeutung dieser Substanzklasse und zeigt, dass die Erfolgsgeschichte dieser Inhibitoren sich noch am Anfang befindet.

Schlüsselwörter

Janus kinase Inhibitor · Zytokine · Interferone · Rheumatoide Arthritis · Psoriasis Arthritis

Importance of JAK inhibitors (small is beautiful)

Abstract

Janus kinase inhibitors (JAK inhibitors) have become an indispensable therapeutic option for a wide range of chronic inflammatory diseases. The history of their development provides a wonderful example of a successful from-bench-to-bedside strategy. After the discovery of the importance of cytokines and interferons (IFN) for the development and chronification of inflammatory diseases, the development of these inhibitors began, based on the insights into how the signal

transduction of these inflammatory mediators works. The steadily growing number of indications for JAK inhibitors underscores the importance of this substance class and shows that the success story of these inhibitors is still in its infancy.

Keywords

Janus kinase inhibitor · Cytokines · Interferons · Rheumatoid arthritis · Psoriatic arthritis

Patienten mit Morbus Crohn wirksam, während dies für Tofacitinib nicht gilt.

Upadacitinib ist ein JAK1-selektiver Inhibitor mit Wirksamkeit in der RA, PsA und axSpA. Für diese Indikationen ist Upadacitinib bereits zugelassen. Upadacitinib wird als Retardtablette mit 15 mg einmal am Tag eingenommen. Bei der RA war Upadacitinib gemeinsam mit MTX einer Therapie von MTX und Adalimumab statistisch überlegen. In einer PsA-Studie von Patienten mit unzufriedenem Ansprechen auf Nichtbiologika war Upadacitinib 15 mg/Tag Adalimumab nicht unterlegen. Eine Wirksamkeit von Upadacitinib konnte auch in PsA-Patienten, die nicht auf bDMARDs angesprochen haben, gezeigt werden. Bei axSpA konnte die Wirksamkeit von Upadacitinib bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf NSAR belegt werden. Auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist Upad-

acitinib wirksam. Upadacitinib wird unmetabolisiert zu fast gleichen Teilen im Urin und über den Stuhl ausgeschieden. Eine Niereninsuffizienz hat daher kaum Effekt auf die Upadacitinib-Exposition. Für Upadacitinib ist daher bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung soll Upadacitinib mit Vorsicht verordnet werden. Untersuchungen zu Upadacitinib bei terminaler Niereninsuffizienz gibt es bisher aber nicht.

Filgotinib ist ein selektiver Inhibitor von JAK1. Wirksamkeit wurde für RA, PsA und Morbus Crohn gezeigt. Seit 2020 ist Filgotinib zur Behandlung der RA zugelassen. Bei der RA war Filgotinib in Kombination mit MTX, Adalimumab + MTX nicht unterlegen. Filgotinib wird als Tablette 200 mg/Tag einmalig eingenommen. Filgotinib wird umfangreich metabolisiert. Die hierbei

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1 Zulassung von JAK-Inhibitoren

Substanz/Handelsname	Target	Zulassung
Baricitinib/Olumiant	JAK1 und JAK2	RA, atopische Dermatitis
Filgotinib/Jyseleca	JAK1	RA
Tofacitinib/Xeljanz	JAK1, JAK2 und JAK3	RA, PsA, CU
Upadacitinib/Rinvoq	JAK1	RA, PsA, axSpA

axSpA ankylosierende Spondylitis, CU Colitis ulcerosa, JAK Januskinase, PsA Psoriasis-Arthritis, RA rheumatoide Arthritis

entstandenen Metabolite sind weniger potent als die Ausgangssubstanz. Filgotinib und seine Metabolite werden fast ausschließlich renal eliminiert, weshalb bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung eine Halbierung der Dosis empfohlen wird. Die Einnahme von Filgotinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Nebenwirkungen von JAK-Inhibitoren

Aufgrund der wichtigen Rolle von Zytokinen und IFN bei der Infektabwehr ist es nicht verwunderlich, dass eine der Hauptnebenwirkungen von JAK-Inhibitoren *Infektionen* darstellen. Am häufigsten kommt es zu Infekten des Nasenrachenraums, des oberen respiratorischen Traktes sowie zu Gastroenteritiden. Weiterhin kann es zu einer Reaktivierung einer *Varizella-Zoster-Virusinfektion* kommen. Die Rate an Reinfektionen ist höher als bei bDMARD und wird durch gleichzeitige Therapie mit Glukokortikoide und/oder MTX weiter erhöht. Die Häufigkeit an anderen schweren oder opportunistischen Infektionen zu erkranken, ist bei JAK-Inhibitoren und bDMARD vergleichbar. Unter JAK-Inhibitoren dürfte es auch ein erhöhtes Risiko für *Thrombosen* und *Pulmonalembolien* geben, weshalb bei Patienten mit gewissem Risikoprofil besondere Vorsicht geboten ist. Weiterhin können unter JAK-Inhibitoren *Blutbildveränderungen*, wie z. B. Lymphopenien, auftreten, weshalb regelmäßige Blutbildkontrollen empfohlen werden.

JAK-Inhibitoren haben sich mittlerweile als Therapieoption bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen etabliert (■ **Tab. 1**). Aufgrund ihrer breiten antiinflammatorischen Wirkung er-

weitern sich die Indikationen für diese Inhibitoren stetig. Zusätzlich wurden durch die Entwicklung von Zweitgeneration-JAK-Inhibitoren Fortschritte hinsichtlich Selektivität erzielt.

Korrespondenzadresse

Assoc. Prof. Dr. med. univ.

Thomas Karonitsch

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
thomas.karonitsch@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Karonitsch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

In diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Weiterführende Literatur

- Liu C, Kieleyka J, Fleischmann R, Gadina M, O'Shea JJ (2021) A Decade of Jakinibs: what have we learned and what may be the future. *Arthritis Rheumatol*. <https://doi.org/10.1002/art.41906>
- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ (2016) Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 12(1):25–36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zwillich SH, Kanik KS, ORAL Solo Investigators (2012) Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, de Bono S, Tanaka Y (2017) Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 376(7):652–662. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>
- Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, Cieślak D, Graham D, Wang C, Menon S, Hendrix T, Kanik KS (2017) Tofacitinib or adalimumab versus placebo for Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 377(16):1537–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615975>
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, Kudlacz E, Wang C, Menon S, Hendrix T, Kanik KS (2017) Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 377(16):1525–1536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615977>
- Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, Zhang Y, Damjanov N, Friedman A, Othman AA, Camp HS, Cohen S (2019) Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 393(10188):2303–2311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30419-2)
- Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, Gao J, Guo Y, Tasset C, Sundry JS, de Vlam K, Walker D, Takeuchi T (2019) Effect of Filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy: the FINCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 322(4):315–325. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9055>
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J, OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators (2017) Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 376(18):1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>
- Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, Kumar U, Matzkies F, Bartok B, Ye L, Guo Y, Tasset C, Sundry JS, Jahreis A, Genovese MC, Mozaffarian N, Landewé RBM, Bae SC, Keystone EC, Nash P (2021) Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial.

Ann Rheum Dis 80(7):848–858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219214>

11. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislawchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, Abi-Saab W, Tasset C, Meuleners L, Harrison P, Besuyen R, Van der Aa A, Mozaffarian N, Greer JM, Kunder R, Van den Bosch F, Gladman DD (2018) Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 392(10162):2367–2377. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32483-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32483-8)
12. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, Abi-Saab W, Tasset C, Meuleners L, Besuyen R, Hendriks T, Mozaffarian N, Liu K, Greer JM, Deodhar A, Landewé R (2018) Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 392(10162):2378–2387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32463-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32463-2)

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Leistenschmerz bei Sportlern

Die sogenannte Sportlerleiste ist eine besonders bei Eishockey- und Fußballspielern auftretende Verletzung. Eine zuverlässige Diagnose, was wirklich den Leistenschmerz auslöst, ist oft sehr schwierig.

Trotz der Häufigkeit von Leistenschmerzen bei Sportlern gibt es immer noch eine große diagnostische Unsicherheit. Betroffen sind vor allem Sportler, deren Bewegungsablauf durch schnelle Bewegungen mit abrupten Richtungswechseln gekennzeichnet ist. Die Patienten geben meist ziehende, teilweise stechende Schmerzen an, die fast immer Richtung Oberschenkelinnenseite sowie zur Außenseite des Skrotums ausstrahlen. Häufig hat der Schmerz auch einen brennenden Charakter, was ein eindeutiger Hinweis für eine Nervenkompression ist.

Grund ist eine umschriebene Schwäche im medialen Anteil der Leistenkanalhinterwand. Hierdurch kommt es zu einer lokalisierten Vorwölbung der Transversalisfaszie in den Leistenkanal hinein. Dies führt bei Anspannung der Bauchdeckenmuskulatur und bei abrupten Bewegungen zu einem für die Sportlerleiste typischen Schmerz, welcher durch Kompression des R. genitalis des N. genitofemoralis hervorgerufen wird. Zusätzlich führt diese Schwäche der Leistenkanalhinterwand zu einer Erweiterung des Leistenkanals mit Retraktion des lateralen Anteils des M. rectus abdominis an seinem Ansatz am Os pubis.

Bei der Versorgung von Sportlerleisten gibt es noch kein ideales Therapiekonzept. Die Therapie reicht von Schonung und anschließenden konservativen Trainingsprogrammen bis hin zu teils aufwendigen Operationen.

Konservative Therapie

Vor allem Zerrungen, Risse, Entzündungen und Reizungen sind der konservativen Therapie zugänglich. Hierbei wird durch Schonung der auslösende Reiz vermieden. Zusätzlich können durch antiinflammatorische Medikation und/oder lokale Injektion von Kortikosteroiden, Traumeel und Dextrose die Beschwerden gebessert werden. Intensive physiotherapeutische Programme sowie Massagen haben einen wichtigen Stellenwert im Rahmen der sportlichen Rehabilitation. Zusätzlich werden Koordinations- und Stabilisationsübungen zum Ausgleich mus-

kulärer Dysbalancen sowie osteopathische Maßnahmen durchgeführt.

Operative Therapie

Prinzipiell werden drei unterschiedliche operative Verfahren diskutiert. Geht man von einer Nervenkompression aus, so sollte eine lokale Neurolyse oder Neurektomie erfolgen. Für die „Imbalance“ der beteiligten Muskulatur werden neben Refixationen des lateralen Rektusmuskelrandes auch sog. Releasing-Verfahren vorgeschlagen. Außerdem wird die Stabilisierung der umschriebenen Schwäche/Vorwölbung der Leistenkanalhinterwand mit oder ohne Netzverstärkung empfohlen. Bei der Minimal-Repair-Technik nach Muschaweck wird selektiv der Hinterwanddefekt unter Schonung der intakten Anteile mittels einer Faszienopplung repariert.

Nachbehandlung

Die Rekonvaleszenz umfasst mindestens zwei bis sechs Wochen. Die Nachbehandlung sollte in Zusammenarbeit mit speziell ausgebildeten Physiotherapeuten erfolgen. Eine Schonung und das Vermeiden schweren Hebens sind obsolet: Gerade nach offenen Nahtverfahren wie dem Minimal-Repair ist eine schnelle Rückkehr zur normalen Aktivität und Wiederaufnahme des sportlichen Trainings möglich.

Quelle: Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (GOTS), www.gots.org