

TNF-Hemmer bei rheumatoider Arthritis und Spondarthropathien

In der medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der seronegativen Spondarthropathien sind durch die Einführung der TNF-Hemmer grosse Fortschritte erzielt worden. Diese biotechnologisch hergestellten Substanzen vermögen die Krankheitsaktivität ausgezeichnet zu supprimieren und auch die Destruktionsprozesse am Bewegungsapparat stark zu bremsen. Grosse Vorteile sind das schnelle Ansprechen und die allgemein gute Verträglichkeit. Bei den Spondarthropathien bedeutet das Vermögen, auch die Entzündungsaktivität an der Wirbelsäule und an den Sehnenansätzen (Enthesitiden) zu unterdrücken, eine eigentliche Revolution. Für den erfolgreichen Einsatz der TNF-Hemmer sind eine sehr sorgfältige Indikationsstellung und gezielte Massnahmen zur Verhütung von Infekten unabdingbar.

ADRIAN FORSTER

Funktionen von TNF- α

Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) wurde als eines der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine identifiziert und entfaltet seine Wirkung am Bewegungsapparat (z.B. Gelenke) unter anderem durch Einwandern von Entzündungszellen ins Gewebe, Vermehrung dieser Zellen und Produktion von Metalloproteinasen, welche knorpel- und knochendestruktiv wirken. TNF- α beteiligt sich auch stark an der Vermittlung der systemischen

Entzündungsaktivität und der dadurch bedingten Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitmangel. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein widerspiegeln oft das Ausmass dieser systemischen TNF-Wirkung.

Medikamente zur Hemmung von TNF- α

Die drei verfügbaren TNF-Hemmer sind Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®) und Adalimumab (Humira®). Sie werden in sehr aufwändigen biotechnologischen Verfahren hergestellt, was ihre hohen Kosten bedingt (ca. Fr. 15 000.– bis 30 000.– pro Jahr).

Etanercept ist ein Fusionsprotein aus zwei rekombinanten löslichen TNF-Rezeptoren und dem Fc-Anteil von humanem IgG1. Infliximab und Adalimumab sind monoklonale Antikörper gegen TNF- α . Da Infliximab auch murine Anteile (von der Maus) enthält, kann es besonders in niedrig dosierter Monotherapie zu Infusionsreaktionen und zu einem Wirkungsabfall im Verlauf kommen. Zur Suppression der zugrunde liegenden immunologischen Reaktionen ist es günstig, Infliximab gleichzeitig mit einem immunsuppressiv wirkenden Basismedikament anzuwenden. Der Einsatz von Etanercept und Adalimumab in Monotherapie ist hingegen zumeist unproblematisch.

Etanercept bindet nur löslichen TNF- α , während Infliximab und Adalimumab sich auch an TNF- α auf Zelloberflächen bindet. Die Antikörper haben dadurch wahrscheinlich eine zusätzliche zytotoxische Wirkung, was den Wirkungsunterschieden zwischen Etanercept und diesen Antikörpern zugrunde liegen dürfte (Etanercept z.B. beim Morbus Crohn nicht wirksam).

Wirksamkeit

Im Vergleich zu herkömmlichen Basismedikamenten wie z.B. Methotrexat tritt die Wirkung der TNF-Hemmer viel schneller ein. Oft nehmen Schmerzen und Steifigkeit schon nach wenigen Tagen ab, und die Gelenkschwellungen beginnen wenig später, sich zurückzubilden. Die durch die systemische Entzündungsaktivität bedingten Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit verschwinden häufig schlagartig. Manche Patienten fühlen sich plötzlich viel vitaler, oft wie vor

Tabelle 1: **Unterschiede der TNF-Hemmer**

	Etanercept (Enbrel)	Infliximab (Remicade)	Adalimumab (Humira)
Struktur	Fusionsprotein aus zwei löslichen TNF-Rezeptoren und IgG1	Chimärer Antikörper gegen TNF- α	Humaner Antikörper gegen TNF- α
Applikation	Subkutane Injektionen	Intravenöse Infusionen (1–2h)	Subkutane Injektionen
Dosierung	2 x 25 mg oder 1 x 50 mg pro Woche	3–5mg/kg Woche 0,2 und 6, dann alle 6–8 Wochen	40 mg alle zwei Wochen
Zusätzliche Basistherapie	Fakultativ	Zu empfehlen (z.B. Methotrexat, Leflunomid oder Azathioprin)	Fakultativ
Kassenzulässige Indikationen	Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis	Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, M. Crohn	Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis

Beginn ihrer Erkrankung. Dies kann ganz beträchtlich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

Bei der rheumatoiden Arthritis wird der Gelenkzerstörungsprozess stark gebremst und kann manchmal sogar ganz zum Stillstand gebracht werden. Die TNF-Hemmer bremsen den erosiv-destruktiven Prozess im Durchschnitt besser als herkömmliche Basismedikamente wie Methotrexat.

Bei den seronegativen Spondarthropathien (Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis und enteropathische Arthritis bei M. Crohn und Colitis ulcerosa) supprimieren die TNF-Hemmer nicht nur die artikuläre Entzündungsaktivität, sondern sie vermögen auch die Entzündungsaktivität an der Wirbelsäule und an den Sehnenansätzen (Enthesitiden) zu unterdrücken. In der Behandlung der Spondarthropathien stellen die TNF-Hemmer deswegen eine Revolution dar, da sowohl die axiale Entzündungsaktivität als auch die Enthesitiden auf herkömmliche Basismedikamente (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin) kaum ansprechen. Aufgrund der bislang vorliegenden Erfahrungen scheinen die TNF-Hemmer auch den Ankylosierungsprozess der Wirbelsäule bremsen und sogar stoppen zu können.

Tabelle 2: **Opportunistische Infektionen unter TNF-Hemmern**

- Tuberkulose
- Listeriose
- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- Histoplasmose
- Aspergillose
- Schwere Candidiasis

Kombination mit herkömmlichen Basismedikamenten

Die TNF-Hemmer lassen sich ausgezeichnet mit herkömmlichen Basismedikamenten wie Methotrexat und Leflunomid kombinieren. Mit einer solchen Kombinationsbehandlung kann im Durchschnitt ein besseres Ansprechen erreicht werden, und der erosiv-destruktive Prozess wird stärker gebremst, häufig wird er sogar ganz gestoppt.

Verträglichkeit

Die TNF-Hemmer sind allgemein gut verträglich. Unter Etanercept und Adalimumab kann es einzig zu transienten Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstelle kommen. Unter Infliximab treten selten Infusionsreaktionen (plötzlicher Flush, thorakales Engegefühl und Dyspnoe) auf, was eine gute Überwachung dieser Infusionen erfordert.

Das Verhältnis von Wirksamkeit zu Toxizität ist besser als bei den herkömmlichen Basismedikamenten. Die TNF-Hemmer stellen deswegen auch in dieser Hinsicht einen Meilenstein in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Spondarthropathien dar.

Infektrisiko

Da TNF- α im Organismus auch eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infekten (besonders mit intrazellulären Erregern) spielt, treten solche unter TNF-Hemmern etwas häufiger auf und können schwerer und atypisch verlaufen. Bei infektgefährdeten und insbesondere älteren Patienten ist deshalb grosse Vorsicht angebracht. Wichtige Risiken stellen unter anderem

Hautulzera, Parodontitiden und eine stark immunsupprimierende Begleittherapie (z.B. hochdosiert Steroide und Methotrexat) dar. Die Patienten müssen gut instruiert werden, dass sie sich bei Fieber oder anderen Infektzeichen prompt melden; es ist dann eine unverzügliche gründliche Abklärung und gezielte antibiotische Therapie erforderlich, insbesondere müssen auch Infekte mit opportunistischen Erregern gesucht werden.

Bei Zustand nach einem unbehandelten Tuberkulose-Infekt (cave: ältere Patienten und Immigranten) besteht ein erhebliches Risiko einer Reaktivierung, sodass bei entsprechendem Verdacht (Anamnese, Mantoux-Probe und Thoraxaufnahme) eine Prophylaxe mit Isoniazid zu empfehlen ist.

Andere Probleme

Sehr selten werden unter der Therapie demyelinisierende Erkrankungen und lupusähnliche Symptome beobachtet. Auch wenn bislang keine sicheren Hinweise auf eine Tumorfäufung bestehen, ist bei Patienten mit Tumorleiden Vorsicht geboten.

Die Preise der TNF-Hemmer sind sehr hoch. Aus gesundheitsökonomischer Sicht dürften aber bei sorgfältiger Indikationsstellung gesamthaft sogar Einsparungen gemacht werden, da sich die direkten Krankheitskosten (z.B. Arztkonsultationen, Hospitalisationen, orthopädisch-chirurgische Eingriffe) und die indirekten Krankheitskosten (Erwerbsausfall, Berentung) durch die Therapie stark reduzieren. Zudem ist zu berücksichtigen, dass durch die Behandlung mit TNF-Hemmern die Lebensqualität von vielen Patienten stark verbessert werden kann.

Tabelle 3: **Massnahmen zur Infektverhütung**

Vorsichtsmassnahmen vor Therapie

- Infektanamnese (cave Tuberkulose, Auslandsaufenthalte)
- Hautläsionen (cave Ulzera) behandeln
- Parodontitis: Zähne sanieren
- Mantoux-Probe und Thoraxaufnahme: Bei St. n. unbehandeltem Tuberkuloseinfekt antituberkulöse Therapie (z. B. Isoniazid 9 Monate) zur Prophylaxe
- HIV- und HBV-Serologie
- Pneumokokken- und Grippeimpfung

Vorsichtsmassnahmen während Therapie

- Infektverdacht: Therapieunterbruch, rasche Abklärung (auch Suche nach opportunistischen Erregern!) und gezielte antibiotische Therapie
- Hautläsionen prompt behandeln
- Operationen: Therapiepause
- Begleittherapie: Cave zu starke Immunsuppression
- Blutbild: Regelmässige Kontrollen
- Lebendimpfstoffe kontraindiziert

Tabelle 4: **Zusammenfassung TNF-Hemmer**

- Gute Suppression der Entzündungsaktivität an Gelenken und bei Spondarthropathien auch an Wirbelsäule und Sehnenansätzen (Enthesitiden)
- Gute Suppression der humoralen Entzündungsaktivität
- Rasches Ansprechen, Allgemeinsymptome verschwinden oft schlagartig
- Ausgezeichnete Bremsung des erosiv-destruktiven Prozesses und bei Spondarthropathien der Ankylosierung
- Gute Verträglichkeit; Infektrisiko erhöht
- Indikation: Ungenügende Wirksamkeit oder Unverträglichkeit herkömmlicher Therapien

Indikation

Aufgrund dieser Probleme sollten die TNF-Hemmer in erster Linie bei Patienten eingesetzt werden, welche auf herkömmliche Therapien (z.B. Methotrexat) ungenügend oder zu langsam ansprechen oder diese nicht vertragen. Es gilt dabei insbesondere sorgfältig abzuschätzen, ob das Infektrisiko und die hohen Kosten durch den zu erwartenden Nutzen aufgewogen werden.

Swiss Clinical Quality Management (SCQM)

Aufgrund der oben beschriebenen Risiken und der hohen Kosten ist ein geeignetes Qualitätsmanagement wünschenswert. Mit dem SCQM steht in der Schweiz ein solches Instrument sowohl für die rheumatoide Arthritis als auch für Spondylitis ankylosans und Psoriasis-Arthritis zur Verfügung. Im SCQM wird der Verlauf der Krankheitsaktivität, der strukturellen Schäden und der Krankheitsauswirkungen standardisiert erfasst durch Fragebogen, die regelmässig von Patient und Rheumatologe ausgefüllt und zentral ausgewertet werden. In Form eines Feedback-Reports erlaubt das Auswertungsergebnis eine differenzierte Anpassung der Therapie. Als Messverbesserungssystem ist das SCQM gut ausgereift, sehr gut praktikabel und erfreut sich sowohl in Kliniken als auch bei niedergelassenen Rheumatologen zunehmender Beliebtheit. ■

Adresse des Autors:

Dr. med. Adrian Forster

Bereichsleiter Arthritis – Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich,

Gloriastrasse 25

8091 Zürich

E-Mail: adrian.forster@usz.ch

Literatur: Beim Verfasser erhältlich.

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des med.pharm.drog.hosp.verlags, Luzern, (med. 2005; 3: 14-16).