

Tumor-Nekrose-Faktor-Hemmer bei rheumatischen Erkrankungen

Medikamente, die eine Hemmung des Tumor-Nekrose-Faktors- α ermöglichen und zur Gruppe der so genannten Biologicals gehören, haben die Behandlung chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen revolutioniert.

MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA

Obwohl die Auslöserfaktoren für viele Autoimmunerkrankungen nicht bekannt sind, kommt bei chronisch entzündlichen Prozessen den Zytokinen, insbesondere dem Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), eine Schlüsselfunktion zu. Man kann sich die Überproduktion von TNF- α gewissermassen als Motor der Entzündung vorstellen, die zur Schädigung von Knorpel, Knochen und Darmschleimhaut (bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) führt. Die TNF- α -Inhibition führt gemäss diesem Konzept zu signifikanten klinischen Besserungen und zu einer Verminderung dieser Schädigung. Die heute in vielen Ländern, so auch der Schweiz, zugelassenen TNF- α -Blocker sind:

- *Infliximab (Remicade®) ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper (genau genommen eine Chimäre aus konstanten humanen Abschnitten und variablen Regionen von der Maus). Infliximab hat die Zulassung für rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew) sowie für Morbus Crohn.*
- *Etanercept (Enbrel®) ist ein Fusionsprotein von humanem IgG und zwei p75-TNF-Rezeptoren. Etanercept ist zugelassen für rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis (und bei schwerer Plaque-Psoriasis).*
- *Adalimumab (Humira®) ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper (mit humanen konstanten und variablen Regionen). Adalimumab ist bei rheumatoider Arthritis zugelassen.*

Einige ähnliche Substanzen sind in Entwicklung, unter anderem pegyliertes Anti-TNF- α kombiniert mit dem p55-Rezeptor für TNF- α .

Merksätze

- Das Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) spielt eine Schlüsselrolle bei vielen chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen, insbesondere bei rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Psoriasis-Arthritis.
- Kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die zurzeit verfügbaren TNF- α -Hemmer die Symptome signifikant reduzieren, die Funktion und die Lebensqualität verbessern sowie die Progression der radiologisch sichtbaren Schäden vermindern.
- Unmittelbare Reaktionen auf die Applikation sowie ein erhöhtes Risiko für Infektionen (v.a. Tbc-Reaktivierung) sind bekannt, weitere mögliche Risiken werden in Langzeitbeobachtungsstudien evaluiert.
- TNF- α -Hemmer sind teuer und müssen bei manchen Patienten sogar zusammen mit einer anderen Immunsuppression langfristig verabreicht werden, um den Behandlungsnutzen zu erhalten.

Infliximab bindet an TNF- α und TNF- β und lysiert TNF-produzierende Zellen. Bei rheumatoider Arthritis wird Infliximab in Kombination mit niedrig dosiertem wöchentlichem Methotrexat als intravenöse Infusion zu Beginn, dann nach zwei und sechs Wochen, später alle acht Wochen verabreicht. Bei rheumatoider Arthritis beträgt die Dosierung 3 mg/kg Körpergewicht, bei ankylosierender Spondylitis und Psoriasis-Arthritis (sowie bei M. Crohn) 5 mg/kg Körpergewicht. Da der Antikörper murine Sequenzen enthält, kommt es zur Bildung von antichimärischen Antikörpern, die zu Infusionsreaktionen und zu einer reduzierten Wirksamkeit führen können. Klinisch ist dies angesichts einer Absetzrate wegen dieser Ursache von weniger als 2 Prozent nicht sehr bedeutsam.

Etanercept bewirbt sich als Dimer des humanen TNF-Rezeptors kompetitiv zum zellgebundenen Rezeptor des zirkulierenden TNF- α . Es wird in einer Dosis von 25 mg zweimal wöchentlich als subkutane Injektion appliziert. Offenbar ist Etanercept aus

noch unbekanntes Gründe beim M. Crohn nicht effektiv. Adalimumab bindet mit hoher Affinität an TNF- α und kann bei rheumatoider Arthritis sowohl in Kombination mit Methotrexat als auch als Monotherapie eingesetzt werden. Die Applikation erfolgt als subkutane Injektion von 40 mg alle zwei Wochen. Die Humanisierung des Antikörpers reduziert die Induktion von neutralisierenden Antikörpern.

Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

TNF-Inhibitoren werden zur Therapie der schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis empfohlen, wenn ein adäquater Therapieversuch mit herkömmlichen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (sog. DMARD) nicht ausreichend war (Tabelle 1). Die TNF-hemmende Therapie ist kostenintensiv, weshalb überall genaue Bestimmungen (Limitationen) bestehen. Zunächst war die Wirksamkeit und Verträglichkeit der TNF- α -Hemmer bei rheumatoider Arthritis als Monotherapie etabliert worden. Daran schlossen sich Studien zu Kombinationsbehandlungen mit Methotrexat und anderen DMARD bei schwerer fortschreitender Erkrankung an. Bei Patienten in frühen Erkrankungsstadien liessen sich komplette Remissionen von bis zu 42 Prozent nach zwei Behandlungsjahren erzielen. Eine Verhütung des Fortschreitens der Knochenerosionen (als Surrogat für die präventive Wirkung gegenüber irreversiblen Gelenkschäden mit Deformität und Invalidität) konnte bei 80 Prozent der Behandelten gezeigt werden.

TNF- α -Inhibitoren haben mit hohem Evidenzgrad (E1 von 5 Stufen) eine dokumentierte Wirksamkeit als Monotherapie, in Kombination mit Methotrexat und anderen DMARD, als Zusatz zu einer bestehenden Behandlung, bei Methotrexat-naiven Patienten sowie als erste krankheitsmodifizierende Therapie. Auch bei juveniler chronischer Arthritis ist die Wirksamkeit belegt. Mit etwas geringerem Evidenzgrad (E3) lässt sich feststellen, dass es bisher keine Evidenz für eine Überlegenheit irgendeines Vertreters dieser Wirkstoffe über die anderen gibt und dass das Versagen eines Wirkstoffs das Ansprechen auf einen anderen nicht ausschliesst.

Psoriasis-Arthritis

Gemessen anhand der Röntgenbilder ist keine konventionelle DMARD-Therapie in der Lage, die Progression bei dieser Gelenkerkrankung aufzuhalten. Etanercept und Infliximab bessern Hautausschlag, Symptome, Lebensqualität und Funktion und verlangsamen die radiologische Progression (E2). Auch für Adalimumab konnte kürzlich eine ähnliche Wirksamkeit gezeigt werden.

Ankylosierende Spondylitis

Auch bei der ankylosierenden Spondylitis konnte eine Verhütung des radiologisch sichtbaren Fortschreitens der Erkrankung mit herkömmlichen DMARD nicht bewiesen werden. In randomisierten kontrollierten Studien ist hingegen für Etanercept und Infliximab als Monotherapie eine Verzögerung der Progression

Tabelle 1: **Wichtige Merkmale zu den Tumor-Nekrose-Faktor- α -Hemmern für Patienten**

- TNF-Hemmer bieten einen grossen Behandlungsvorteil, der die Lebensqualität revolutionieren und bei gewissen Patienten die Schädigung stoppen kann.
- Diese Medikamente sind sehr teuer.
- Nebenwirkungen sind selten, aber sie können schwerwiegend sein (z.B. eine verminderte Abwehrkraft gegen Infektionen).
- Wann und wie und in welchen Kombinationen diese Medikamente eingesetzt werden sollen, wird immer noch aktiv erforscht.
- Die Langzeitsicherheit der TNF-Hemmer wird ebenfalls weiter beobachtet und abgeklärt.

und eine signifikante Reduktion der Symptome sowie eine Verbesserung von Lebensqualität und Funktion gezeigt worden (E2).

Nebenwirkungen

TNF- α -Hemmer sind im Allgemeinen gut verträglich, ihre Wirkung setzt rasch ein, und die Symptomlinderung beginnt früher als bei Standard-DMARD-Therapien der rheumatoiden Arthritis (oder Standard-Immunsuppression bei M. Crohn). Tabelle 2 führt die wichtigsten unerwünschten Wirkungen an. Injektions- oder Infusionsreaktionen leichten bis mittleren Schweregrads kommen vor und können durch Antihistami-

Tabelle 2: **Die gewichtigen Nebenwirkungen der Tumor-Nekrose- α -Hemmer**

- Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und/oder Infusionsreaktionen
- Infektionen (Opportunisten inkl. Pilze und Tuberkulose)
- Lymphoproliferative Erkrankungen (Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphome)
- Demyelinisierende Erkrankungen (Reaktivierung bei Multipler Sklerose, Optikusneuritis)
- Dem systemischen Lupus erythematoses ähnliche Syndrome
- Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz

Tabelle 3: Situationen, in denen eine TNF-Hemmer-Therapie aus Sicherheitsgründen nicht angebracht erscheint

- Nach vorangegangener Tuberkulose (ausser nach einem vollständigen zeitgemässen Tuberkulostatikazyklus, unter Isoniazid-Schutz und nach sorgfältiger Patienteninformation)
- Innerhalb von 12 Monaten nach septischer Arthritis
- PatientIn mit infizierten Prothesen
- PatientIn mit rezidivierenden Brustinfektionen oder Bronchiektasen
- PatientIn mit Dauerkatheter
- PatientIn mit Multipler Sklerose oder demyelinisierender Erkrankung
- Innerhalb 10 Jahren nach durchgemachtem Malignom (ausser vollständig reseziertes Basaliom: n. 5 J. möglich)
- Während Schwangerschaft und Stillzeit
- PatientIn mit kongestiver Herzinsuffizienz
- PatientIn mit chronischer Hautulzeration, aber nicht Pyoderma gangraenosum

nika, Injektion von Hydrocortison oder Absetzen der Therapie beherrscht werden (E2). Es kommen auch schwere Nebenwirkung vor wie septische Arthritis, Protheseninfekte und eine ganze Anzahl von opportunistischen Infektionen wie Pneumocystis carinii und Tuberkulose (E2).

Insbesondere sind die Empfänglichkeit für eine Tuberkulose-Neuinfektion oder die Reaktivierung sowie eine miliare Aussaat nach Beginn einer Anti-TNF-Behandlung dokumentiert (E2). Dies begründet die Erfordernis einer genauen Tbc-Abklärung (Thorax-Röntgen, Mantoux) vor Beginn einer Therapie mit Vertretern dieser biologischen Wirkstoffe.

Weiter gibt es Berichte über demyelinisierende Erkrankungen. Die Häufigkeit von lymphoproliferativen Erkrankungen ist erhöht. Dies scheint besonders Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu betreffen und ist auch unter Methotrexat-Behandlung bekannt. Eine Erhöhung dieses Risikos ist möglich (E3), adäquate Langzeitstudien sollen die Frage klären. Antinukleäre Antikörper und Antikörper gegen doppelsträngige DNS sind nicht ungewöhnlich, lupusähnliche Syndrome hingegen sind viel seltener und lassen nach Absetzen der Therapie nach (E3-2). Andere seltene Berichte betreffen Panzytopenie, aplastische Anämie und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz. Abgesehen von anekdotischen Berichten ist über die Sicherheit bei Hepatitis B und C nichts bekannt, und die Daten zum Einsatz während Schwangerschaft und Laktation sind begrenzt. *Tabelle 3* gibt Hinweise zu Situationen, in denen eine Therapie mit TNF- α -Hemmern aus Sicherheitsgründen nicht empfohlen werden darf. ■

Halid Bas

Quelle:

Peter T. Nash, Timothy H.J. Florin (Rheumatology Research Unit, Department of Medicine, University of Queensland, Cottonree/AUS): Tumour necrosis factor Inhibitors. MJA 2005; 183: 205-208.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren Forschungsgelder, Vortragshonorare, Beratertätigkeit und die Durchführung von Studien für die Firmen Wyeth, Abbott und Schering-Plough.