

# Rheumatoide Arthritis

## Langzeiterfahrungen zu Wirkungen und Nebenwirkungen der Biologika

### Rheuma-Highlights 2011

Symposium in Zürich, 23. Juni 2011

**Vor elf Jahren wurden die ersten Biologika zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. An einer Fortbildungsveranstaltung am Universitätsspital Zürich gab PD Dr. med. Diego Kyburz einen Überblick über die Langzeiterfahrungen bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen.**

Eine der wichtigsten Erkenntnisse aufgrund der mehrjährigen Beobachtung von Studienpatienten, die nach Ende der randomisierten Phase alle mit Biologika weiterbehandelt werden konnten, ist, dass der «Vorsprung» der von Anfang an besser behandelten Patienten nicht mehr aufgeholt wird.

### Der Vorsprung der von Anfang an besser behandelten Studienpatienten wird später nicht mehr aufgeholt.

Diego Kyburz verdeutlichte diesen Effekt am Beispiel einer Studie mit Adalimumab. Ähnliche Resultate gibt es aber auch für andere Biologika, die bei rheumatoider Arthritis zum Einsatz kommen. Diese Studie hatte drei Arme: Methotrexat, Adalimumab oder Methotrexat plus Adalimumab. Nach zwei Jahren, am Ende der randomisierten Studienphase, waren die Ansprechraten am besten für die Kombination aus Methotrexat und Adalimumab, danach folgte die Adalimumab- und dann die Methotrexatgruppe. Anschliessend bekamen alle Patienten Adalimumab,

meist in Kombination mit Methotrexat. Die Kurven der Ansprechraten liefen daraufhin flach weiter, für jeden Arm der ursprünglichen Studie mehr oder weniger auf dessen Niveau am Ende der randomisierten Phase.

Betrachtete man die radiologisch messbare Progression, sah es ähnlich aus. Hier erreichte man in der Studienphase den besten Effekt mit Methotrexat plus Adalimumab, das heisst weniger Progression als mit dem Biologikum oder mit Methotrexat alleine. Bei denjenigen, die erst nach der randomisierten Phase die Kombinationstherapie erhielten, verringerte sich die Progression auf das Mass der Kombinationstherapie, aber eben von einem höheren Krankheitsniveau aus.

Man sieht also kein Absinken der Biologikawirkung über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren, aber auch kein «Aufholen» der Patienten, die in der Studie nur mit Methotrexat oder nur mit dem Biologikum behandelt worden waren. Auch nach acht

Jahren sind die unterschiedlichen Startbedingungen der Patienten weiterhin sichtbar, wie die kürzlich am EULAR-Kongress vorgestellten Remissionsraten für Adalimumab zeigen: Bei denjenigen mit der Kombinationstherapie von Anfang an beträgt sie 28,7 Prozent nach acht Jahren. Erhielten die Patienten in den ersten beiden Jahren nur Adalimumab oder nur Methotrexat, ist sie schlechter (11,8 beziehungsweise 16,9%). Diese Ansprechraten beziehen sich auf einen streng definierten Remissionsbegriff: DAS28  $\leq$  2,6, keine radiologische Progression und normale

Gelenkfunktion im Alltag (HAQ  $\leq$  0,5). Bei breiter gefassten Remissionsdefinitionen sind die Prozentzahlen jeweils höher, der Unterschied zwischen den drei Startbedingungen ist jedoch gleichermaßen sichtbar.

### Frühe Therapie zahlt sich langfristig aus

Als weiteres Beispiel dafür, dass eine möglichst frühe Therapie von Vorteil ist, zeigte Kyburz Daten aus einer Follow-up-Studie mit Etanercept über einen Beobachtungszeitraum von elf Jahren. Auch hier verlaufen die Kurven der Ansprechraten nach Freigabe des Biologikums für alle Patientengruppen flach weiter. Wer jedoch bei Aufnahme in die Studie noch nicht so lange an rheumatoider Arthritis erkrankt war (3 Jahre oder weniger), hatte noch elf Jahre nach Einsetzen der Therapie einen Vorteil gegenüber denjenigen, die zu Beginn der Studie schon länger unter rheumatoider Arthritis litten. Diesen Effekt sah man sowohl bei den Ansprechraten gemäss ACR 50 oder ACR 70 als auch bei der Gelenkfunktion gemäss HAQ.

### Viele Patienten müssen das Medikament wechseln

Trotz dieser ermutigenden Studienergebnisse sei die Situation in der Praxis eher ernüchternd, sagte Kyburz. Man weiss aus Registerstudien, dass nach drei Jahren nur zirka jeder zweite Patient noch den TNF-Blocker anwendet, mit dem er einmal begonnen hat. Die Gründe für den Therapieabbruch sind je etwa zur Hälfte Nebenwirkungen oder eine unbefriedigende Wirksamkeit. Nach Umsteigen auf ein anderes Biologikum ist ein erneutes Ansprechen möglich. Es scheint dabei keine Rolle zu spielen, welche Substanz man vorher angewendet hat und zu welcher

## Verfügbarkeit von Biologika für Patienten mit rheumatoider Arthritis in der Schweiz

seit 2000	Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®)
seit 2003	Adalimumab (Humira®)
seit 2006	Rituximab* (Mabthera®)
seit 2007	Abatacept (Orencia®)
seit 2009	Tocilizumab (Actemra®)
seit 2010	Certolizumab Pegol (Cimzia®), Golimumab (Simponi®)

\*Rituximab wurde 1998 erstmals mit der Indikation für bestimmte Lymphome zugelassen.

man wechselt. Auch darf man damit rechnen, dass die bereits beschriebenen Langzeiteffekte trotz Wechsel auf ein anderes Biologikum erhalten bleiben.

## Nach Umsteigen auf ein anderes Biologikum ist ein erneutes Ansprechen möglich.

### Tuberkulosescreening vor Beginn der Biologikatherapie notwendig

Unter den potenziellen Nebenwirkungen der Biologika gegen rheumatoide Arthritis macht man sich am meisten Gedanken über schwere Infektionen.

## Krankheitsaktivität messen

- ❖ ACR 50, ACR 70: Kriterien des American College of Rheumatology, die in Studien eine mindestens 50- bzw. 70-prozentige Besserung der rheumatoiden Arthritis definieren.
- ❖ DAS 28: Mass für die Krankheitsaktivität (Disease Activity Score), definiert anhand der Funktion von 28 Gelenken. Werte von 0 bis 2,6 entsprechen einer sehr niedrigen Krankheitsaktivität, bei welcher der Patient die Krankheit praktisch nicht mehr spürt. Bis 3,2 spricht man von einer niedrigen, von 3,2 bis 5,1 von einer mittleren und über 5,1 von einer hohen Krankheitsaktivität.
- ❖ HAQ: Health Assessment Questionnaire, ein Fragebogen, der klärt, inwiefern alltägliche Tätigkeiten, wie z.B. Greifen, Anziehen usw., möglich sind; in Studien gilt eine Abnahme des HAQ um 0,5 Einheiten als klinisch relevant.

Aus den bis anhin vorliegenden Daten errechnete man eine Rate von etwa 50 Fällen pro 1000 Patientenjahre. Bekannt ist mittlerweile auch, dass das Infektionsrisiko insbesondere in den ersten sechs bis zwölf Monaten der Therapie erhöht ist. Danach ist praktisch kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Biologika nachweisbar. Das Alter scheint keine Rolle zu spielen. Mit dem Alter steigt zwar die Infektionsrate, aber das gilt gleichermaßen für Patienten mit und ohne Biologika. Bisher fanden sich auch keine Beweise für ein höheres Mortalitätsrisiko bei Infektionen unter Biologika.

Unterschiedliche Studien kamen in der Vergangenheit zunächst zu unterschiedlichen Risikoabschätzungen beim Vergleich zwischen Patienten mit rheumatoider Arthritis unter konventioneller Therapie und denjenigen unter Biologika. Während sich in manchen Stu-

dien gar kein Unterschied zeigte, stieg das relative Risiko für schwere Infektionen in anderen Untersuchungen um das Doppelte. Man gehe heute davon aus, dass das Risiko in der Tat erhöht sei, aber nur moderat, maximal um das Doppelte, so Kyburz. Das relative Risiko liege im Allgemeinen in einem Bereich von 1,2 bis 1,5 gegenüber Patienten unter konventioneller Rheumatherapie. Dies gilt jedoch nur für die Betrachtung aller Infektionen zusammen. Anders sieht es bei der Tuberkulose aus. Hier ist das Risiko für Patienten unter Biologikatherapie deutlich erhöht, nämlich um das Vier- bis Fünffache. In Ländern mit einer hohen Tuberkuloseinzidenz kann dies zu noch wesentlich höheren relativen Risiken führen. Dies zeigen beispielsweise Daten aus Spanien: Hier betrug die Tuberkuloseinzidenz in der Allgemeinbevölkerung um die Jahrtausendwende 21 pro 100 000 Patienten. Unter Patienten mit Infliximab betrug sie im gleichen Zeitraum hochgerechnet 1113 pro 100 000 Patienten, was einem 53-fach erhöhten Risiko entspricht.

Das Screening auf Tuberkulose muss darum vor dem Beginn einer Behandlung mit Biologika stehen. Die Erfah-

rung zeigt, dass dies zu einer normalen Tuberkuloseinzidenz bei den behandelten Patienten führt: «Das Screening ist eine effektive Massnahme, Tuberkulose zu verhüten», sagte Kyburz. In der Praxis bedeutet dies eine Röntgenthoraxaufnahme sowie einen Test. Dies kann entweder ein Hauttest sein (Mantoux-Test) oder ein Bluttest, wie der Interferon-gamma-Freisetzungstest (QUANTIFERON-Tb) oder der T-Spot-Test (ELISPOT), ein In-vitro-Verfahren, bei dem die Reaktivität der Immunzellen auf Tuberkuloseantigen gemessen wird.

## Vorläufige Entwarnung für Krebsrisiko

Elf Jahre seit Einführung der Biologika in die Therapie der rheumatoiden Arthritis sind zwar ein stattlicher Zeitraum, für die Beurteilung eines allfälligen Krebsrisikos ist das jedoch immer noch relativ kurz. Für Aufregung sorgte 2007 eine Studie von Tim Bongartz, der aus den Daten randomisierter Studien ein dreifach erhöhtes Krebsrisiko unter Biologika errechnete. Kritiker gaben zu bedenken, dass hier nur sehr kurze Zeiträume von sechs Monaten bis zu einem Jahr betrachtet wurden, sodass dies auch nur Zufall gewesen sein könnte.

Spätere Studien konnten ein erhöhtes Krebsrisiko für Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Biologika weder ausschliessen noch bestätigen. Für Lymphome fand sich sogar ein niedrigeres relatives Risiko mit den Biologika. Im vergangenen Jahr wurde eine Studie publiziert, in welcher man bei Rheumapatienten mit einem Tumor in der Vergangenheit das Rezidivrisiko unter konventioneller Therapie mit und ohne Biologika verglich. Man fand keinen Unterschied. Die Fallzahlen waren aber sehr klein (9 von 117 und 11 von 177), sodass dieses Resultat zwar beruhigend ist, aber keine weitreichenden Schlüsse erlaubt. Aussagekräftiger sind Registerdaten. Hier zeigte sich bis anhin kein erhöhtes Krebsrisiko. Man dürfe zurzeit also davon ausgehen, dass weder das generelle Krebsrisiko noch das Tumorrezidivrisiko bei Rheumapatienten unter Biologika erhöht sei, sagte Kyburz. ❖

Renate Bonifer