

Auch Komorbiditäten bestimmen die Wahl der Biologika

Wie Begleiterkrankungen und medikamentöse Nebenwirkungen die Therapieentscheide beeinflussen

Patienten mit rheumatoider Arthritis leiden nicht nur unter ihren Gelenkbeschwerden. Es sind auf lange Sicht die Begleiterkrankungen, die den Krankheitsverlauf und die Prognose entscheidend beeinflussen. Komorbiditäten müssen auch beim Einsatz und bei der Auswahl der modernen Biologika berücksichtigt werden. Worauf dabei zu achten ist, erläuterte Prof. Dr. Michael Seitz, Rheumatologe an der Universität Bern.

Biologika haben die Behandlung rheumatischer Krankheiten erheblich bereichert, der therapeutische Gewinn ist für die Patienten enorm: Gelenkschwellungen gehen zurück, die Funktion und die Beweglichkeit der Gelenke nehmen meist so rasch zu, wie das sonst nur nach Steroidstößen der Fall ist, wie Seitz sagte. Die Lebensqualität steigt nachweislich, insbesondere bei Spondarthritis und peripheren, stammnahen Arthritiden. Die Behandlungserfolge sind laut Seitz vor allem mit den Zytokininhibitoren zu erreichen, etwas weniger ausgeprägt mit den B-Zell-depletierenden Ansätzen und der T-Zell-Co-Stimulationshemmung (Tabelle). Biologika wirken zudem strukturerhaltend, bei manchen Patienten gelingt sogar eine Reparation von Strukturschäden – ein Effekt, der vor allem für die TNF-alpha-Blocker umfassend dokumentiert ist.



Michael Seitz

Unterschiede im Sicherheitsprofil

Im Allgemeinen geht man heute davon aus, dass die Wirksamkeit der verschiedenen Biologika weitgehend identisch ist. Im Sicherheitsprofil lassen sich laut Seitz aber Unterschiede erkennen, die dann im Einzelfall berücksichtigt werden müssten, vor allem mit Blick auf allfällige Komorbiditäten. Bei jedem Patienten gilt es zunächst, potenzielle Wirkung und Nebenwirkungen abzuwägen. Auch wenn der Nutzen den Schaden generell weit überwiegt, gibt es doch potenzielle Risiken und Nebenwirkungen, die der Patient in Kauf nehmen muss. Zu den ungefährlichen, aber lästigen Nebenwirkungen gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, besonders bei den subkutan verabreichten TNF-alpha-Blockern der ersten oder zweiten Generation. Meist handelt es sich um juckende Erytheme, die seltenere Pannikulitis kann ausserdem sehr schmerzhaft sein.

Erhöhte Infektneigung unter Biologika

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Biologika gehört die erhöhte Infektneigung. «Wenn ein Patient bereits unter Methotrexat (MTX) wiederkehrende Zosterinfektionen hatte oder Sinusitiden, Bronchitiden oder Harnwegsinfekte aufgetreten sind, dann tun wir uns schwer mit der Entscheidung, ob wir dem Patienten ein Biologikum zukommen lassen und wenn ja, welches», meinte Seitz. Hinweise aus randomisierten Studien und einer Registerstudie belegten eindeutig, dass «wir in diesen Fällen mit IL-1, IL-6 und TNF-alpha-Blockern äusserst zurückhaltend sein sollten. Hier können wir potenziell grossen Schaden anrichten, bis hin zur Sepsis», sagte Seitz warnend. Sofern eine klare Indikation für Biologika bestehe, könnten jedoch etwa bei der rheumatoiden Arthritis oder dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) Rituximab und Abatacept versucht werden, da mit diesen beiden Substanzen «eindeutig weniger Infektionskomplikationen zu erwarten sind als unter TNF-alpha-Blockern».

Unter den TNF-alpha-Blockern kommt laut Seitz am ehesten Etanercept in Betracht, da diese Substanz die kürzeste Halbwertszeit aufweist und «wir mit der Therapie schnell wieder draussen sind», so der Experte.

Wichtig sei es, gefährdete Patienten dafür zu sensibilisieren, sich rasch beim Arzt zu melden, wenn Infektsymptome wie Halsweh, Fieber, eitriges Sputum aufträten, damit unverzüglich mit einer Antibiotikatherapie begonnen werden könne. Der Rheumatologe erinnerte auch daran, vor dem Therapiebeginn gegebenenfalls die Zähne zu sanieren, was oft vergessen werde. Eine Kombination von Biologika sollte – auch unter dem Aspekt des Infektionsrisikos – unbedingt vermieden werden, von sehr seltenen Ausnahmen abgesehen.

Der Berner Rheumatologe machte auch darauf aufmerksam, dass unter Tocilizumab ein erhöhtes Infektionsrisiko für eine Divertikulitis besteht. Es häuften sich Berichte

über diese potenziell schwerwiegende Komplikation, die bis zu einer Darmperforation mit Todesfolge führen könne. Die Inzidenz ist unter Tocilizumab (0,39%) etwa 3-fach höher als unter Steroiden (0,13%). Ist anamnestisch eine Divertikulitis bekannt, bedeutet das definitiv ein Ausschlusskriterium für diese Substanz.

Biologika vor OP absetzen

Eine besondere Situation ist gegeben, wenn ein Infekt vor einem geplanten operativen Eingriff eintritt. Bei jedem akuten fieberhaften Infekt sind TNF-alpha-Blocker und IL-6-Blocker abzusetzen, bis die Infektion ausgestanden ist. Die Zeitdauer entspricht der Plasmahalbwertszeit. Meist sind die Medikamente 2 Wochen präoperativ abzusetzen. Es empfiehlt sich laut Seitz, einen operativen Eingriff möglichst in der Mitte eines Therapieintervalls anzusetzen.

Wenn sich die rheumatische Erkrankung postoperativ verschlechtert, können anstelle des Biologikums Steroide aushelfen. Die Biologikatherapie sollte erst wieder aufgenommen werden, wenn die Wundheilung abgeschlossen sei, riet Seitz.

Eine Besonderheit ist bei Rituximab zu beachten. Tritt unter der Therapie eine (medikamentös induzierte) Hypogammaglobulinämie auf, ist eine IgG-Substitution erforderlich. Unter einem IgG-Spiegel von 5 g/l steigt das Infektionsrisiko.

TB-Screening erforderlich

TNF-alpha-Blocker können eine latente Tuberkulose (TB) reaktivieren. Deshalb ist vor Behandlungsbeginn ein TB-Screening mit Expositionsanamnese, Röntgen-Thorax und einem immunologischen Test wie Quantiferon® oder T-Spot® erforderlich. Diese Tests zeigen eine Sensibilisierung gegen spezifische Tuberkuloseantigene an. Wenn Hinweise auf eine latente TB vorliegen, muss eine INH-Prophylaxe über 9 Monate erfolgen. Die TNF-alpha-Blockade kann aber bereits 2 Wochen nach Beginn der Prophylaxe begonnen werden.

Seitz machte darauf aufmerksam, dass nach Abschluss der Prophylaxe keine lebenslange Sicherheit besteht. Zu einem späteren Zeitpunkt ist also eine TB-Reaktivierung grundsätzlich möglich.

Das erhöhte Risiko für eine TB-Reaktivierung scheint übrigens ein exklusiver Nachteil der TNF-alpha-Blocker zu sein. Unter den anderen Biologika ist bisher kein erhöhtes Risiko beobachtet worden.

PcP-Risiko bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Pneumocystis-carinii-Pneumonien (PCP) können unter Biologika bei bestimmten Komorbiditäten vermehrt auftreten, etwa bei Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung, bei Systemsklerose oder bei primärem Sjögren-Syndrom (SS). Das gilt für jede Art der Immunsuppression, vor allem aber bei TNF-alpha- und IL-6-Blockern

sollte in diesen Fällen deshalb eine Dauerprophylaxe mit Cotrimoxazol (Bactrim forte®) jeden 2. Tag verabreicht werden.

Antivirale Therapie bei Hepatitis-B-Komorbidität

Bei Rheumapatienten, die an einer virusreplikativen chronischen Hepatitis B leiden, können TNF-alpha-Blocker und Rituximab eingesetzt werden, sofern keine anderen therapeutischen Optionen bestehen, allerdings nur unter gleichzeitiger antiviraler Therapie (z.B. Lamivudin 100 mg/Tag), die bis 3 Monate nach Absetzen des Biologikums erfolgen sollte. Vor und während der Therapie sollte bei den Patienten der RNA-Virusload bestimmt werden. Weniger problematisch ist die Situation bei Patienten mit virusreplikativer Hepatitis C. Bei ihnen reicht es, vor und während der Therapie den Virusload zu kontrollieren.

Kardiovaskuläre Erkrankungen beachten!

Patienten mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes (SLE) haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Es ist deshalb zu beachten, dass insbesondere unter Adalimumab eine Hyperlipidämie auftreten kann, vorübergehend zu Therapiebeginn auch unter Tocilizumab. Grundsätzlich sollte bei allen Patienten, die mit TNF-alpha-Blockern und IL-6-Blockern behandelt werden, ein Lipidmonitoring erfolgen. Keinen Einfluss auf Lipidparameter haben Rituximab und Abatacept. Seitz mahnte einen frühzeitigen Einsatz von Statinen bei jeder Dyslipidämie an, ein Versuch mit diätetischen Massnahmen sei nicht angemessen. Zu bedenken ist bei Patienten mit metabolischem Syndrom, dass TNF-alpha-Blocker zur Gewichtszunahme führen können. Bei stark übergewichtigen Patienten können deshalb laut Seitz eventuell Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab vorgezogen werden. Bei höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) seien TNF-Blocker kontraindiziert, aber auch bei geringgradiger Herzinsuffizienz sei Vorsicht geboten, da diese Substanzen einen ungünstigen Effekt auf die Physiologie des lin-

Tabelle 1:
Aktuell eingesetzte Biologika

| Wirkmechanismus | Substanzen |
|---------------------------------------|---|
| TNF-alpha-Blocker | z.B. Adalimumab (Humira®) Infliximab (Remicade®) Golimumab (Simponi®) Certolizumab (Cimzia®) Etanercept (Enbrel®) |
| IL-1-Rezeptorantagonist | Anakinra (Kineret® - in der Schweiz nicht zugelassen) |
| IL-6-Rezeptorantagonist | Tocilizumab (Actemra®) |
| B-Zell-Inhibitoren | Rituximab (MabThera®, Ristova®) |
| Inhibitoren der T-Zell-Co-Stimulation | Abatacept (Orencia®) |

Tabelle 2:

Biologika und kardiovaskuläre Komorbidität – Fazit für die Praxis

- Kein Einsatz von TNF-Blockern mit Ausnahme von Etanercept bei Herzinsuffizienz
- Vor Beginn einer TNF-Blockade Herz-Echo zur Bestimmung der LV-Auswurfraction
- Frühzeitiger Statineinsatz und regelmässiges Lipidmonitoring bei TNF-Blockern und IL-6-Blockern
- Stopp der TNF-Blockade bei neu aufgetretener Herzinsuffizienz
- Möglicher günstiger Effekt der TNF-Blocker auf kardiovaskuläre Mortalität

ken Ventrikels hätten, erklärte Seitz. Bei jedem Patienten, bei dem ein Verdacht auf eine Herzinsuffizienz besteht, sollte deshalb vor Therapiebeginn eine Echokardiografie durchgeführt werden. Lediglich Etanercept hat offenbar keinen nachteiligen Effekt auf das Herz. Tritt eine Herzinsuffizienz neu auf, muss die Behandlung mit TNF-alpha-Blockern abgebrochen werden.

Die Frage, ob die kardiovaskuläre Mortalität bei Rheumapatienten gesenkt werden kann, ist nicht abschliessend geklärt. Als günstige Effekte wären etwa durch die Entzündungshemmung (auch in Gefässen) und der steroidsparende Effekt der Biologika denkbar. Die Datenlage ist aber noch widersprüchlich. Es gibt einzelne Studien, die eine zum Teil deutliche Reduktion der kardiovaskulären Mortalität unter Biologika ausweisen, jüngste Daten aus einem schwedischen Biologika-Register konnten das aber nicht bestätigen.

Biologika bei demyelinisierenden Erkrankungen kontraindiziert

Besonderen Respekt haben Rheumatologen vor dem Auftreten von Autoimmunphänomenen. Deshalb ist eine demyelinisierende Erkrankung in der Anamnese ein Ausschlusskriterium für Biologika. Sie können auch eine bis dahin nicht bekannte Multiple Sklerose (MS) demaskieren oder eine immunologische periphere Polyneuropathie massiv verschlimmern. Auch bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) dürfen TNF-alpha-Blocker nur mit grösster Vorsicht eingesetzt werden. Möglicherweise schneidet hier Rituximab günstiger ab, worauf bislang aber nur kleinere Fallserien hindeuten.

Biologika können gelegentlich ein Lupus-ähnliches Krankheitsbild auslösen, dessen Verlauf aber gutartig ist. Ein Anstieg von antinukleären Antikörpern (ANA) ohne klinische Autoimmunphänomene gilt aber auch als möglicher Surrogatparameter, der auf ein bevorstehendes sekundäres Therapieversagen hindeuten kann. Entsprechende Hinweise liegen laut Seitz insbesondere bei Patienten mit Psoriasisarthritis vor, bei denen oft eine Monotherapie mit Biologika ohne MTX durchgeführt wird. Bei Anstieg der

Antikörper sollte die Umstellung auf einen anderen TNF-Blocker (plus MTX) oder ein anderes Biologikum wie etwa Rituximab oder Abatacept erwogen werden.

Malignomrisiko erhöht?

Die Befürchtungen, Biologika könnten Malignome verursachen oder deren Entwicklung begünstigen, haben sich laut Seitz als weitgehend haltlos erwiesen – von wenigen Ausnahmen abgesehen. Sicher ist jedoch, dass die rheumatoide Arthritis selbst mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht. Das gilt insbesondere für Non-Hodgkin-Lymphome. Hier ist das Risiko bei rheumatoider Arthritis etwa 4-fach erhöht, beim SLE um das 7,4-Fache, beim Sjögren-Syndrom sogar um das 18,8-Fache. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter konventioneller Therapie ist das Risiko um das 2,5-Fache erhöht, unter Biologika steigt es deutlich auf das 11,5-Fache. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Lymphomrisiko mit der Aggressivität der Erkrankung und mit einer lange unkontrollierten Erkrankung ansteigt. Biologika sind ein Indikator für einen schwereren Krankheitsverlauf.

Auch solide Tumoren wie etwa das Lungenkarzinom kommt gehäuft bei Patienten mit rheumatoider Arthritis vor, während Kolonkarzinom und Mammakarzinom etwas seltener vorzukommen scheinen. Basaliome und bestimmte Melanome treten nur unter Biologika etwas häufiger auf.

Was tun bei Karzinom in der Anamnese?

Wie soll man nun therapieren, wenn ein Patient in der Vergangenheit eine Krebserkrankung durchgemacht hat? Hier gilt es abzuwägen. Laut Seitz sprechen folgende Kriterien eher für einen TNF-Blocker-Einsatz:

- lange Remissionszeit (> 5 Jahre)
- komplette chirurgische Resektion
- gute Prognose
- fehlende Alternativen bei hoher Krankheitsaktivität.

Gegen einen Einsatz sprechen:

- kurze Remissionszeit (< 5 Jahre)
- höhere Rezidiv- und Metastasierungsgefahr (z.B. Melanom, Mammakarzinom)
- Komorbiditäten (häufige Infekte, kardiale Erkrankungen)

Rituximab, Abatacept, Tocilizumab und IL-1-Antagonisten haben nach bisherigen Kenntnissen keinen nachteiligen Effekt bei anamnestischer Tumorkrankheit.

Uwe Beise

Quelle: Workshop «Therapieentscheide bei Co-Morbiditäten», Rheuma-Top 2013 am 22. August 2013 in Pfäffikon.