

Biologika in der Therapie rheumatischer Erkrankungen

Ein aktualisiertes Konsensusstatement

Neue Erkenntnisse untermauern zum einen die positive Wirkung von Biologika bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen und vermitteln zum anderen vertieftes Wissen zu unerwünschten Nebenwirkungen. Auf der Grundlage aktueller Informationen erstellten Rheumatologen und Biowissenschaftler ein Update früherer Konsensusstatements.

Annals of Rheumatic Diseases

Wie in früheren Jahren arbeiteten in der Konsensusgruppe zur Beurteilung des klinischen Nutzens von Biologika Rheumatologen und Biowissenschaftler der Universitäten Erlangen, Leiden und Wien sowie verschiedener Universitäten der USA, Kanadas und weiterer Universitäten in Europa zusammen. Insgesamt nahmen 143 Experten aus 21 Ländern daran teil.

Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unterscheiden sich individuell in Art und Ausprägung ihrer Krankheit sowie in der Suszeptibilität gegenüber Medikamenten und dem Auftreten von Nebenwirkungen. Diese Faktoren müssen vor einer Behandlung mit Biologika in Betracht gezogen werden. Ebenso müssen Toxizitäten vorangegangener oder alternativer DMARDs (engl.: disease modifying antirheumatic drug) bei der Medikamentenwahl berücksichtigt werden.

TNF-Blocker

TNF-Blocker (TNF = Tumornekrosefaktor) unterscheiden sich in der Zusammensetzung, im Wirkmechanismus, in der Pharmakokinetik sowie in biopharmazeutischen und weiteren Eigenschaften. Das Konsensusstatement thematisiert jedoch hauptsächlich die Gemeinsamkeiten dieser Medikamentenklasse.

Indikationen

Rheumatoide Arthritis: Zur Therapie von rheumatoider Arthritis werden TNF-Blocker allgemein nach einem Behandlungsversuch mit einem anderen wirksamen DMARD, meist Methotrexat (MTX), Methotrexat Wyeth® und Generika) empfohlen. TNF-Blocker wurden aber auch bereits erfolgreich in Kombination mit anderen DMARDs wie Sulfasalazin (Salazopyrin®) oder Leflunomid (Arava®) angewendet. TNF-Blocker können sowohl eine Therapie ergänzen als auch die vorherige Medikation ersetzen. Bei manchen Patienten können sie als First-Line-Therapie angewendet werden.

Adalimumab (Humira®) und Etanercept (Enbrel®) sind zur Monotherapie von rheumatoider Arthritis zugelassen. Infliximab (Remicade®) erhielt die Zulassung zur Therapie der rheumatoiden Arthritis in Kombination mit MTX. Einige randomisierte kontrollierte Studien zeigten überlegene klinische Ergebnisse der

Kombination von TNF-Blockern und MTX im Vergleich zur Monotherapie.

Psoriatische Arthritis: Etanercept, Adalimumab und Infliximab sind in den USA und in Europa zur Therapie der psoriatischen Arthritis zugelassen. Sie sind sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen DMARDs wirksam. Konventionelle DMARDs wie MTX, Sulfasalazin und Ciclosporin (Ciclosol®, Sandimmun®) wirken bei psoriatischer Arthritis oft unzureichend als First-Line-Therapie.

Ankylosierende Spondylitis: Etanercept, Adalimumab und Infliximab sind sowohl in den USA als auch in Europa zur Therapie von schwerer aktiver ankylosierender Spondylitis (M. Bechterew) zugelassen. Etanercept wurde von der Food and

Drug Administration (FDA) auch zur Therapie der polyartikulären Formen juveniler idiopathischer Arthritis zugelassen.

Infliximab erhielt zudem die Zulassung der FDA zur Therapie von lumenalem und fistulierendem Morbus Crohn. In Europa erhielt Infliximab die Zulassung zur Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), ebenso in der Schweiz.

Unter TNF-Blockern wurde eine erhöhte Inzidenz von Lymphomen beobachtet, die jedoch möglicherweise auf die auch ohne TNF-Blocker erhöhte Inzidenz bei



rheumatoider Arthritis oder ankylosierender Spondylitis zurückgeführt werden kann. Eine erhöhte Inzidenz anderer Malignome oder von Rezidiven solider Tumoren ist nicht erwiesen.

Klinische Wirksamkeit

TNF-Blocker führen bei rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis, ankylosierender Spondylitis und juveniler rheumatoider Arthritis meist innerhalb von 12 Wochen zu signifikanten Verbesserungen der Symptome und/oder Laborparameter und können die radiografische Progression verlangsamen. Patienten sprechen individuell unterschiedlich auf Medikamente dieser Klasse an, sodass bei mangelnder Wirksamkeit eines TNF-Blockers ein Wechsel zu einem anderen zum Erfolg führen kann.

Nebenwirkungen von TNF-Blockern

Eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber einer Neuinfektion mit Tuberkulose oder einer Reaktivierung einer latenten Tuberkulose kann als Charakteristikum aller TNF-Blocker gelten. Patienten sollten daher

vor der Anwendung auf Tuberkulose untersucht werden.

Die Inzidenz opportunistischer Infektionen ist unter TNF-Blockern extrem gering und nicht höher als bei anderen DMARDs oder Kortikosteroiden. Die Inzidenz ernster bakterieller Infektionen nimmt bei bestimmten Biologic-Kombinationen zu. Daher wird empfohlen, in Kombinationen nicht die höchste Dosierung aller Komponenten anzuwenden. Bei opportunistischen oder ernsten Infektionen sollte die Therapie mit TNF-Blockern abgebrochen oder nicht begonnen werden.

Unter TNF-Blockern wurde eine erhöhte Inzidenz von Lymphomen beobachtet, die jedoch möglicherweise auf die auch ohne TNF-Blocker erhöhte Inzidenz bei

IL-1-Blocker

Anakinra (in der Schweiz bisher nicht zugelassen) ist das einzige zugelassene

Key points

- Biologika bewirken bei vielen Patienten mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen signifikante Verbesserungen ihres Gesundheitszustands.
- Da in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen möglich sind, sollten Patienten sowohl über den Nutzen als auch über potenzielle Toxizitäten von Biologika informiert werden.

Medikament aus der Klasse der IL-1-Blocker (IL = Interleukin).

Indikationen

Anakinra kann allein oder in Kombination mit MTX zur Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis angewendet werden. Kombinationen mit anderen DMARDs sind zwar möglich, in Europa jedoch nicht zugelassen. Anakinra wurde auch bereits bei ankylosierender Spondylitis, Osteoarthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, pyogener Arthritis, Pyoderma gangraenosum (PAPA), beim Schnitzler-Syndrom und bei systemischem Lupus erythematoses angewendet.

Klinische Wirksamkeit

Anakinra kann innerhalb von 2 bis 16 Wochen zu signifikanten Verbesserungen der Symptome und/oder Laborparameter führen und die radiografische Progression verlangsamen. Bei bis zu 70 Prozent der Patienten wurden dosisabhängige lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle festgestellt, die jedoch meist nicht behandelt werden müssen.

Warnhinweise

Unter Anakinra wurden schwere Infektionen beobachtet, wobei jedoch nicht festgestellt werden konnte, ob die Inzidenz höher ist als bei anderen DMARDs. Die Therapie mit Anakinra sollte erst nach Ausheilung von Infektionen erfolgen. Da in Kombination mit TNF-Blockern häufig Infektionen und noch häufiger ernste Infektionen auftreten, sollte nicht von beiden Komponenten die volle Dosis angewendet werden. Die Sicherheit von Anakinra ist bei Lymphomen, lymphoproliferativen oder anderen Malignomen sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht bekannt oder nicht erwiesen.

Abatacept

Abatacept (bisher in der Schweiz nicht zugelassen) wurde als einzige kostimulierende blockierende Substanz von der FDA zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs zugelassen.

Indikationen

Abatacept wird zur Therapie der aktiven rheumatoiden Arthritis nach einer Behandlung mit anderen DMARDs oder nach einer fehlgeschlagenen Therapie mit TNF-alpha-Blockern empfohlen.

Klinische Wirksamkeit

Abatacept kann zu bedeutenden Verbesserungen des Gesundheitszustands

Biologika in der Therapie rheumatischer Erkrankungen

und/oder der Laborparameter innerhalb von 16 Wochen führen, weitere Besserungen können noch bis zu einem Jahr später erwartet werden. Zudem verlangsamt Abatacept die radiografische Progression bei rheumatoider Arthritis.

Warnhinweise

Gegenüber Plazebo wurde eine leicht erhöhte Inzidenz ernster Infektionen festgestellt, wobei das Risiko in Kombination mit anderen Biologika zunimmt. Biologika-Kombinationen mit Abatacept werden daher nicht empfohlen. Bei ernsten Infektionen sollte eine Behandlung mit Abatacept abgebrochen werden oder unterbleiben. Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden unter Abatacept im Vergleich mit Plazebo häufiger unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet. Das Medikament sollte daher bei COPD-Patienten nur unter regelmässiger Prüfung des respiratorischen Status angewendet werden. Daten von 3000 Patienten aus kontrollierten und offenen Studien weisen darauf hin, dass Abatacept möglicherweise das Risiko für Lungenkrebs erhöht, Beweise dafür stehen jedoch aus. Das Risiko der Aktivierung einer latenten Tuberkulose oder einer Neuentwicklung von Tuberkulose ist unbekannt. Patienten, für die Abatacept in Betracht kommt, sollten vorher auf Tuberkulose untersucht werden. Die Sicherheit von Abatacept bei Lymphomen, lymphoproliferativen oder anderen Neoplasien sowie während Schwangerschaft und Stillzeit ist nicht bekannt oder nicht erwiesen.

Rituximab

Rituximab (MabThera®) ist ein chimärer monoklonaler CD20-Antikörper, der 1997 zur Behandlung von indolentem CD20-B-Zellen-Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen wurde.

Indikationen

Rituximab wurde in den USA von der FDA – und auch in der Schweiz – zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Patienten zugelassen, die auf TNF-Blocker unzureichend ansprechen oder für die TNF-Blocker nicht geeignet sind. Bei rheumatoider Arthritis kann Rituximab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.

Klinische Wirksamkeit

In klinischen Studien resultiert die Anwendung von Rituximab bei Patienten, die auf MTX unzureichend ansprechen, in einer signifikanten Verbesserung von Symptomen und/oder Laborwerten innerhalb von 8 bis 16 Wochen. Ergebnisse kontrollierter Studien legen nahe, dass die Kombination von Rituximab mit MTX eine überlegene klinische Wirksamkeit im Vergleich zur Monotherapie erzielt. Weitere Daten weisen darauf hin, dass Rituximab die radiografische Progression verlangsamen kann.

Rituximab wurde auch bereits bei primärem Sjögren-Syndrom, systemischem Lupus erythematoses, Wegenerscher Granulomatose, Hepatitis-C-assoziiertes Kryoglobulinämie, Polyarteriitis nodosa, Dermatomyositis/Polymyositis, autoimmuner hämolytischer Anämie, idiopathischer Thrombozytopenie, Anti-

phospholipid-Syndrom und Sklerodermie angewendet.

Warnhinweise

Als häufigste Nebenwirkungen wurden Infusionsreaktionen beobachtet, die aber meist bereits beim zweiten Mal nachlassen. Intravenöse Kortikosteroide können die Inzidenz und Schwere der Infusionsreaktionen etwa um ein Drittel reduzieren, ohne die Wirksamkeit von Rituximab zu beeinträchtigen.

Die Inzidenz ernster Infektionen ist unter Rituximab leicht, jedoch nicht signifikant

erhöht gegenüber Plazebo. Bei ernsten oder opportunistischen Infektionen sollte Rituximab nicht gegeben werden. Das Risiko der Aktivierung einer latenten Tuberkulose oder einer Tuberkulose-neuerkrankung ist nicht bekannt, da Patienten in Phase-III-Studien auf Infektionskrankheiten untersucht und gegebenenfalls von der Behandlung ausgeschlossen wurden. Notwendige Impfungen sollten vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung während der Schwangerschaft unterblei-

ben. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Rituximab mit einer erhöhten Inzidenz von soliden Tumoren verbunden ist, eine entsprechende Aufmerksamkeit wird jedoch empfohlen. ♦

Petra Stölting

Quelle:

Furst D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R. et al.: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, Ann Rheum Dis, 2006; 65 (Suppl. III): 1112–1115.