

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Praxis der Biologikatherapie in
der Rheumatologie**

Oswald P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (3), 124-129

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Praxis der Biologikatherapie in der Rheumatologie

P. Oswald

Kurzfassung: Die Medikamentengruppe der Biologika hat seit den späten 1990er-Jahren zu einem wesentlichen Fortschritt in der Therapie rheumatischer Erkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis und der seronegativen Spondylarthropathien geführt. Dieser Artikel soll einen Überblick über die derzeit in Österreich

zugelassenen Biologika (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Rituximab, Abatacept) und deren praktischen Einsatz geben.

Abstract: Biologicals in Rheumatologic Practice. Since the late 1990s biologic agents have altered the therapeutic approach in rheumatic

diseases, especially the treatment of rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. This is a review of the currently in Austria approved biologic drugs (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, abatacept) with a special focus on daily practice. **J Miner Stoffwechs 2009; 16 (3): 124–9.**

■ Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit 0,5–1 % der Weltbevölkerung sicherlich die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Frühe Diagnose und aggressive Therapie sind Eckpfeiler aktueller Therapiekonzepte. Zielpunkt ist die Remission, sowohl in klinischen Scores als auch in der Lebensqualität und radiologischen Parametern. Basistherapeutika, (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) wie Methotrexat waren lange Zeit die Standardtherapie der rheumatoiden Arthritis oder chronischen Polyarthritis. Seit den späten 1990er-Jahren hat eine neue Gruppe von Medikamenten das Armamentarium wesentlich erweitert: Gegen Entzündungsmediatoren direkt gerichtete, gezielte Therapien, die sogenannten Biologika. Die erste Generation der Biologika waren Medikamente, die gegen die proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor- α (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) sowie gegen Interleukin-1 (Anakinra) gerichtet waren. Seit 2007 sind zusätzlich B-Zell-gerichtete Therapien mit Rituximab sowie mit Abatacept ein Kostimulationshemmer der T-Zelle in Österreich zugelassen. Nach erfolgreichen Therapiestudien bei rheumatoider Arthritis konnte gezeigt werden, dass auch andere chronisch-rheumatische Entzündungen trotz unterschiedlicher Pathogenese klinisch gut auf Biologika ansprechen, wie zum Beispiel die Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), die Psoriasisarthritis sowie einige Autoimmunerkrankungen wie der Lupus erythematoses.

■ Die Substanzen

Eine Übersicht der in Österreich zugelassenen Biologika und ihrer Dosierungen gibt Tabelle 1.

Der humane Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra (Kineret®) konnte in mehrfachen Studien sein klinisches Ansprechen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis im Vergleich zu Placebo dokumentieren [1]. Die Ansprechraten in serologischen und auch klinischen Parametern waren deutlich besser im Vergleich zu Placebo, wenn auch nicht so stark wie bei den TNF- α -Blockern. Auch eine radiologische Progressionshemmung ist nachgewiesen [2]. Anakinra ist in einer Dosierung von 100 mg täglich subkutan sowohl als Monotherapie als

auch in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Aufgrund einer erhöhten Infektionsrate sollte keine Kombinationstherapie mit TNF- α -Blockern durchgeführt werden. Die Nachteile der Therapie liegen in der etwas geringeren symptomatischen Wirksamkeit im Vergleich zu TNF- α -Blockern und den relativ häufig auftretenden lokalen Hautirritationen in bis zu 80 %, welche auch zu Therapieabbrüchen führen.

Anakinra hat sich somit eher als Ausweichpräparat sowie in einzelnen Nischenindikationen etabliert, wie zum Beispiel beim Still-Syndrom des Erwachsenen und bei einzelnen seltenen hereditären Fiebersyndromen. Zuletzt sind Studien zur Therapie refraktärer Gichtverläufe berichtet worden [3].

Zahlreiche Zytokine sind in die Pathogenese der RA involviert, als der zentrale proinflammatorische Faktor ist seit vielen Jahren der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) bekannt. Derzeit sind in Österreich 3 TNF- α -blockierende Substanzen zugelassen:

- Etanercept (Enbrel®) ist ein sogenanntes dimeres Fusionsprotein, in dem 2 extrazelluläre Bindungsdomänen des p75-Anteils des TNF-Rezeptors an den Fc-Anteil des menschlichen IgG1-Moleküls angekoppelt sind. Etanercept steht derzeit in einer 25-mg- bzw. 50-mg-Fertigspritze für die 1-/2-mal wöchentliche Applikation zur Verfügung. Etanercept ist als Monotherapie sowie auch als Kombinationstherapie mit Methotrexat in der Behandlung der RA, Psoriasisarthritis, der ankylosierenden Spondylitis und der juvenilen idiopathischen Arthritis vom polyartikulären Typ zugelassen.
- Infliximab (Remicade®) ist ein chimärer human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den TNF- α . Infliximab wird bei der RA in einer Dosis von 3 mg/kg KG als Infusion über 2 Stunden verabreicht, in Woche 0, 2, 6 sowie anschließend alle 8 Wochen. Nach der Infusion sollte aufgrund von möglichen Infusionsreaktionen eine Nachbeobachtung von 1–2 Stunden erfolgen. Infliximab ist nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Bei zu geringem Ansprechen ist eine Steigerung der Dosierung bis auf 7,5 mg/kg KG bzw. eine Reduktion des Infusionsintervalls möglich. Weitere zugelassene Indikationen sind die Psoriasisarthritis, die ankylosierende Spondylitis sowie der Mb. Crohn und die Colitis ulcerosa, wobei hierbei die Initialdosis bereits 5 mg/kg KG beträgt und eine Monotherapie möglich ist.
- Adalimumab (Humira®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Er wird subkutan verabreicht

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Peter Oswald, Interne Abteilung, A. ö. Bezirkskrankenhaus Kufstein, A-6330 Kufstein, Endach 27; E-Mail: peter.oswald@bkh-kufstein.at

Tabelle 1: In Österreich zugelassene Biologika

Substanz/Handelsname	Dosis	Halbwertszeit	Wirkungseintritt
Anakinra (Kineret®)	100 mg s.c. tgl.	4–6 Stunden	7–14 Tage
Etanercept (Enbrel®)	25 mg s.c. 2-mal wöchentlich; 50 mg s.c. 1-mal wöchentlich	4,8 Tage	1–28 Tage
Infliximab (Remicade®)	3 mg/kg Körpergewicht als Infusion über mind. 2 Stunden Woche 0, 2, 6 alle 8 Wochen	9,8 Tage	1–14 Tage
Adalimumab (Humira®)	40 mg s.c. alle 14 Tage	10–18 Tage	1–14 Tage
Rituximab (Mabthera®)	1000 mg 2-mal in 14-tägigem Abstand	3–4 Tage	7–21 Tage
Abatacept (Orencia®)	500/750/1200 mg je nach Körpergewicht als Infusion alle 4 Wochen	8–25 Tage	ab 14 Tage

und ist als Fertigspritze bzw. als Pen erhältlich. Die Dosierung beträgt 40 mg alle 14 Tage, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat. Neben der Behandlung der RA ist Adalimumab zur Therapie der Psoriasisarthritis, der ankylosierenden Spondylitis, der Psoriasis und des Mb. Crohn etabliert.

Die Wirksamkeit dieser 3 Substanzen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist in mehreren Multicenterstudien vergleichbar gut [4–6], direkte Vergleichsstudien liegen nicht vor. Bei ca. 25 % der Patienten ist eine vollständige Remission zu erreichen, bei ca. 50 % kann ein gutes Ansprechen mit deutlicher Besserung der Krankheitsaktivitätsscores und auch der radiologischen Scores verzeichnet werden, allerdings ist auch ein fehlendes Ansprechen bei ca. 25 % dokumentiert.

Immer noch gültig ist die Indikationsstellung bei gesicherter Diagnose einer RA und unzureichendem Ansprechen auf DMARDs einschließlich Methotrexat. Mehrere Studien zeigen jedoch die Sinnhaftigkeit eines früheren Einsatzes im Krankheitsverlauf mit entsprechender Besserung des langfristigen Outcomes: BeSt-Studie [7] (Infliximab), PREMIER-Trial [8] (Adalimumab), COMET-Trial [9] (Etanercept).

Die Indikationsstellung zur Therapie der Psoriasisarthritis ist ebenfalls ein unzureichendes Ansprechen einer vorherigen Basistherapie bei dokumentierter Krankheitsaktivität. Da in der Therapie der ankylosierenden Spondylitis keine Basistherapie etabliert ist, wurden folgende 3 Parameter zur Therapieentscheidung definiert: nicht ausreichende Schmerztherapie trotz entsprechend dosierter NSAR, eine Krankheitsaktivität mit BASDAI über 4 sowie erhöhte laborchemische Entzündungsparameter mit BSG oder CRP über der Norm.

■ Voruntersuchungen

Vor Therapieeinleitung mit einem TNF- α -Blocker ist eine gesicherte Diagnosestellung sowie dokumentierte Krankheitsaktivität notwendig. Die Therapiemodalitäten müssen ausführlich mit dem Patienten diskutiert werden. Dies ist auch schriftlich zu dokumentieren. Um auch im Verlauf ein Ansprechen der Therapie überprüfen zu können, sollte ein validierter Score zur Aktivitätsbestimmung herangezogen werden: zum Beispiel DAS28 bei der rheumatoiden Arthritis oder BASDAI bei der Spondylitis. Sinnvoll zu Therapiebeginn ist auch eine radiologische Dokumentation der Hände, der Füße bzw. der entsprechenden befallenen Gelenksregionen.

Zum Ausschluss von Kontraindikationen sollte eine gründliche Anamnese zur Erfassung von Begleiterkrankungen erfolgen, eine ausführliche Laboruntersuchung sowie Bestimmung von antinukleären Antikörpern als Ausgangsbefund.

Wesentlich ist auch der Ausschluss latenter/florider Infektionen, vor allem der Tuberkulose. Hierzu werden derzeit noch neben der Anamnese (Risikokontakt!) ein Tuberkulin-Hauttest (PPD 10 IE intrakutan) sowie ein Thoraxröntgen empfohlen. Der positive Vorhersagewert des Hauttests ist neben der Spezifität (Impfung? atypische Mykobakterien?) auch von der Prävalenz der Tuberkulose in der entsprechenden Bevölkerungsgruppe abhängig. Ebenso wird die Wertigkeit des Hauttests unter laufender immunsuppressiver Therapie diskutiert. Eine Hautreaktion > 5 mm ist als positiv anzusehen, eine prophylaktische Therapie mit Isoniazid (INH) über 9 Monate wird empfohlen. Zur weiteren Differenzierung und auch Reduktion einer oft nebenwirkungsreichen präventiven Tuberkulosetherapie stehen in den vergangenen Jahren Interferon- α -Release-Assays zur Verfügung: T-SPOT®-Tb sowie der QuantiFERON®-TB Gold. Diese Tests wurden bereits in einigen Ländern in die Leitlinien aufgenommen, allerdings sind noch einige Fragen offen, wie die Validität bei Patienten mit Immunsuppression [10] oder auch die praktische Verfügbarkeit in Österreich.

Weiters sollte eine serologische Untersuchung zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B, Hepatitis C und einer HIV-Infektion vorliegen. Sonstige chronische Infektionen (z. B. Osteomyelitis) oder auch Malignome in den vergangenen 5 Jahren können meist bereits in der Anamnese ausgeschlossen werden.

Patienten mit RA haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, insbesondere jene mit hoch aktiver Erkrankung [11]. Durch die effektive Therapie mit TNF- α -Blockern kann dieses Risiko längerfristig gesenkt werden, akut sind jedoch Verschlechterungen einer bestehenden kardialen Insuffizienz möglich. Insgesamt ist eine Anamnese der kardialen Risikofaktoren zu empfehlen und eine Herzinsuffizienz höheren Grades auszuschließen [12].

Die Rate der Infekte des oberen Respirationstraktes ist mit durchschnittlich 15 % angegeben und somit klinisch eine der häufigsten Nebenwirkungen. Aus diesem Grund ist zu Therapiebeginn auch eine Pneumokokken-Schutzimpfung anzuraten sowie Impfungen für Influenza entsprechend der Jahreszeit. Lebendimpfungen sind unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern zu vermeiden.

Tabelle 2: Die NNT zur Erreichung eines ACR-50-Response nach 52 Wochen [13]

	Number needed to treat
Adalimumab	4 (3–6)
Etanercept	4 (3–6)
Infliximab 3 mg/kg KG	8 (4–66)
Infliximab 5 mg/kg KG	4 (3–11)

■ Die Substanzauswahl

Ein direkter Vergleich der 3 TNF- α -blockierenden Substanzen in Studienform liegt nicht vor. Entsprechend der Datenlage und der täglichen klinischen Praxis ist die Effizienz vergleichbar. Die anhand einer Literatursuche kalkulierte „number needed to treat“ ist äquivalent [13] (Tab. 2).

Die Auswahl der Substanz ergibt sich somit aus den Vortherapien, der notwendigen weiteren immunsuppressiven Therapie, insbesondere der Verträglichkeit von Methotrexat und auch der Applikationsform: Ist dem Patienten eine subkutane Applikation zuzumuten, ist im Sinne einer überwachten Compliance die intravenöse Gabe vorzuziehen.

■ Sicherheit der Therapie mit TNF- α -Antikörpern

Infektion

Das Risiko für schwere bakterielle Infektionen ist in placebo-kontrollierten Studien oft recht unterschiedlich, bedingt durch unterschiedliche Definitionen und relativ kurze Beobachtungszeiträume. In Metaanalysen [14] bzw. den großen Therapieüberwachungsregistern [15, 16] lässt sich im Vergleich zur Therapie mit konventionellen DMARDs eine Verdoppelung schwerer Infektionen festhalten. Neben dem klassischen Erregerspektrum ist vor allem mit atypischen intrazellulären oder opportunistischen Infektionen zu rechnen, wie z. B. Legionella, Listeria, Tuberkulose und atypischen Mykobakterien, aber auch Salmonellen. Bei notwendigen Krankenhausaufnahmen sollte gezielt danach gesucht werden. In der Post-Marketing-Überwachung zeigte sich im Laufe der Therapie einerseits eine Abnahme des Infektionsrisikos [17], andererseits über lange Zeiträume wie 10 Jahre keine Infektionszunahme [18] (Tab. 3).

Neben pulmonalen Infekten sind auch vermehrte Weichteilinfektionen dokumentiert. Die meisten retrospektiv durchgeführten Arbeiten zum perioperativen Management der TNF- α -Blocker-Therapie zeigen keine erhöhten postoperativen Infektionsraten [19]; die Datenlage ist jedoch nicht konklusiv und in den meisten Richtlinien wird eine Therapiepause empfohlen (entsprechend z. B. der Deutschen Gesellschaft für

Tabelle 3: Das relative Infektionsrisiko im Verlauf der Therapie [17]

1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
1,43 (CI 1,18–1,73)	1,15 (CI 0,88–1,51)	0,82 (CI 0,62–1,08)

Rheumatologie eine Therapiepause von 2–3 Halbwertszeiten des verwendeten Biologikums).

Die Datenlage zu viralen Infektionen ist weniger einheitlich, Reaktivierungen einer chronischen Hepatitis B sind berichtet worden [20], Hepatitis-C-Aktivierungen sind unwahrscheinlich (Etanercept wurde sogar als Adjuvans in der Hepatitis-C-Therapie geprüft [21]). Sonstige virale Infektionen wie Varicella, Cytomegalievirus und Herpesviren wurden in Einzelfällen berichtet, die Frage nach einer erhöhten Inzidenz ist allerdings noch nicht geklärt. Die Studienlage zur Therapie HIV-infizierter Patienten mit TNF- α -Blockern ist begrenzt.

Maligne Erkrankungen

Große Bedenken bestanden bei Einführung der TNF- α -Blocker in Hinblick auf eine erhöhte Rate an malignen Neoplasien, vor allem bei Langzeittherapien. Berichte aus der Post-Marketing-Überwachung konnten diese Befürchtung entkräften, Daten aus dem schwedischen Early-Arthritis-Register zeigen gleiche Inzidenzen für solide Tumoren wie in der entsprechenden Vergleichsbevölkerung. Einzig für nicht melanotische Hauttumoren könnte ein erhöhtes Risiko bestehen [22, 23].

Bei Patienten mit RA besteht im Vergleich zur Normalbevölkerung ein doppelt erhöhtes Risiko für maligne Lymphome, im Speziellen bei Patienten mit deutlich erhöhter Erkrankungsaktivität – gerade jener Patientengruppe, die typischerweise eine TNF- α -Blocker-Therapie erhält [24]. Diesen Bias vorausgesetzt, wurde auch unter TNF- α -Blocker-Therapie eine erhöhte Lymphomrate diskutiert.

Demyelinisierende Erkrankungen

Es wurden mehrfach Fallberichte zu demyelinisierenden Erkrankungen in zeitlichem Zusammenhang mit TNF- α -Blockern publiziert, das Spektrum reicht von passageren Ataxien, peripheren Fazialisparesen, Optikusneuritis bis zu aufsteigenden Neuropathien, vereinbar mit einem Guillain-Barré-Syndrom [25]. Die umgehende weitere Abklärung mittels Magnetresonanztomographie, natürlich eine neurologische Vorstellung und die Einleitung einer hochdosierten Kortisonpulstherapie werden empfohlen.

Injektions-/Infusionsreaktionen

Hautreaktionen an der Injektionsstelle sind ein häufiges Problem in der Therapie mit Etanercept bzw. Adalimumab mit einer Inzidenz von bis zu 37 % der behandelten Patienten. Allerdings sind diese Läsionen typischerweise nur zu Therapiebeginn vorhanden und vorübergehend, sodass nur selten ein Therapieabbruch notwendig wird.

Es gibt 2 Arten von Infusionsreaktionen auf Infliximab: die akute, IgE-medierte Reaktion innerhalb von einigen Minuten bis zu 4 Stunden nach Infusion sowie die Reaktionen vom verzögerten Typ im Sinne einer Immunkomplex-getriggerten Typ-III-Reaktion. Häufig wird deshalb vor Infusion eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Antipyretikum gegeben, bei der Anamnese anaphylaktischer Reaktionen bei früheren Infusionen ist zusätzlich ein Kortisonpräparat empfohlen.

Induktion von Autoimmunität

Die Bildung neutralisierender Antikörper kann zu allergischen Reaktionen und auch dem Verlust von Therapieeffizienz führen. Antikörperbildungen sind bei allen 3 TNF- α -Blockern beschrieben (neutralisierende Antikörper bei Infliximab und Adalimumab). Aufgrund der chimären Struktur konnten bei Infliximab in der Monotherapie mit 3 mg/kg KG bis zu 40 % humane antichimäre Antikörper gemessen werden, signifikant reduziert unter der Begleitmedikation mit Methotrexat oder in höherer Dosierung, wodurch auch klinisch die Wirkungsdauer erhöht werden konnte [26]. In der klinischen Praxis bedeutet dies, dass nach 3 Jahren noch 42 % der Patienten mit dem ursprünglichen Regime behandelt werden [27].

Auch eine erhöhte Inzidenz zur Entwicklung von antinukleären Autoantikörpern ist unter Therapie dokumentiert, bei einzelnen Patienten wurden ein „Lupus-like-Syndrom“ bzw. Vaskulitidfälle beschrieben [28], welche nach Therapieende wiederum verschwanden.

Herzinsuffizienz

Bereits bei den Voruntersuchungen diskutiert wurde die Frage der Induktion und Verschlechterung einer vorbestehenden kardialen Insuffizienz; hierzu sind ergänzend noch 2 Studien anzuführen, welche die Hypothese überprüften, dass TNF-Inhibition zu einer Verbesserung der kardialen Insuffizienz führen kann:

- RENEWAL-Studie: Etanercept zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz [29]. Etanercept zeigte keinen Effekt auf die Endpunkte Tod oder Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz, daneben ergaben sich Hinweise für eine mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz unter Therapie bei schwerer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV.
- Diese Ergebnisse wurden durch die ATTACH-Studie mit Infliximab bestätigt [30]: Insbesondere in der hoch dosierten Gruppe mit Infliximab 10 mg/kg KG kam es zu 16 % Todesfällen im Vergleich zu 8 % in der 5 mg/kg/KG- und Placebogruppe.

In den klinischen Verlaufskontrollen unter Therapie muss besonders auf Zeichen der kardialen Insuffizienz geachtet werden, bei einem Stadium NYHA III besteht die Indikation zum Therapieabbruch.

■ Therapieversagen der Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörper

Studien haben gezeigt, dass es durchaus Sinn macht, bei fehlendem Therapieerfolg auf einen anderen TNF- α -Blocker zu wechseln [31], seit 2007 stehen aber auch 2 neue Medikamente mit unterschiedlichen Therapiekonzepten zur Behandlung von Therapieversagern zur Verfügung:

- Rituximab (MabThera®) ist ein seit Längerem in der Hämatologie bekannter Antikörper gegen das auf B-Lymphozyten vorkommende Oberflächenmolekül CD 20. Der B-Lymphozyt hat sich in der Pathogenese nicht nur als Produktionsstätte der Autoantikörper gezeigt, vielmehr spielt er eine zentrale Rolle als antigenpräsentierende Zelle in der Akti-

vierung der T-Lymphozyten. Rituximab wird im Abstand von 14 Tagen mit einer Dosis von 500–1000 mg in Infusionsform verabreicht. Eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum sowie 100 mg Methylprednisolon intravenös 30 Minuten vor Therapiebeginn wird empfohlen. Häufig ist mit Infusionsreaktionen bei der Erstgabe zu rechnen, weshalb auch eine anfangs reduzierte Infusionsgeschwindigkeit anzuraten ist. Der Behandlungszyklus wird nach 6–12 Monaten wiederholt, begleitend fortgeführt eine orale Methotrexattherapie. In klinischen Studien konnte ein Ansprechen auch bei jenen Patienten gezeigt werden, welche nur unzureichend auf TNF- α -Blocker angesprochen haben [32]. Ob zuerst ein zweiter TNF- α -Blocker gegeben oder gleich auf Rituximab gewechselt werden sollte, ist bisher noch nicht geklärt [33]. Weiters offen ist auch die Frage des Zeitpunktes der Therapiewiederholung, ob nach klinischen Aspekten oder nach der neuerlichen Zunahme der B-Zell-Anzahl. Gesichert ist jedoch die Wirksamkeit eines neuerlichen Therapiezyklus [34]. Aufgrund des pharmakologischen Ansatzpunktes an der B-Zelle wurde Rituximab in mehreren therapierefraktären Autoimmunerkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden) mit Erfolg getestet, die Gabe ist jedoch spezialisierten Zentren vorbehalten.

- Abatacept (Orencia®) ist ein rekombinantes Fusionsprotein in CTLA4 und IgG1 mit hoher Bindungsaffinität an CD 80/86, wodurch die Kostimulation der T-Zelle inhibiert wird. Abatacept wird gewichtsadaptiert als 30-minütige Infusion initial in 14-tägigem Abstand, anschließend alle 4 Wochen gegeben, begleitet von einer Methotrexat-Basistherapie. Eine Prämedikation ist nicht notwendig, auch werden infusionsbedingte Ereignisse nur sehr selten berichtet. Eine den TNF- α -Blockern äquivalente Effektivität ist sowohl bei mit DMARDs Vorbehandelten [35] als auch bei TNF- α -Blocker-Versagern dokumentiert [36], bei insgesamt tendenziell etwas langsamer einsetzender Wirkung. Es zeigte sich auch ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil mit z. B. nur 1,9 % schwerwiegenden Infektionen in 12 Monaten im Vergleich zu 8,5 % unter Infliximab [37].

■ Zusammenfassung

Die Medikamentengruppe der Biologika hat zu einer Änderung der Therapieziele sowohl in der RA als auch bei den seronegativen Spondylarthropathien geführt: Eine klinische Remission sowie ein radiologischer Progressionsstopp erscheinen möglich. Demgegenüber stehen hohe Medikamentenkosten, deren Kosteneffektivität jedoch in mehreren Arbeiten nachgewiesen werden konnte [38]. In der täglichen Praxis ist die Therapieüberwachung und damit auch Überwachung der potenziellen Nebenwirkungen ein wesentlicher Punkt: Regelmäßige klinische Visiten inklusive Dokumentation der Aktivitätsscores der Erkrankung führen zu zielgerichtetem Einsatz dieser neuen Medikamentengruppe.

■ Relevanz für die Praxis

- Patienten mit rheumatoider Arthritis sollten bei unzureichender Wirkung von DMARDs bezüglich TNF- α -Blocker-Therapie evaluiert werden.
- Die Psoriasisarthritis und ankylosierende Spondylarthritis stellen ebenso bei Versagen herkömmlicher Therapie eine etablierte Indikation dar.
- Nach entsprechenden Voruntersuchungen und unter regelmäßiger Kontrolle stellen die TNF- α -Blocker eine sehr wirkungsvolle und sichere Therapieoption dar.
- Bei Nichtansprechen ist der Umstieg auf einen zweiten TNF- α -Blocker oder Rituximab bzw. Abatacept sinnvoll.

Literatur:

1. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, Modafferi D, Poulakos J, Sun G, Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 927–36.
2. Bresnahan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman B, Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D, Musick P. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human IL-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196–206.
3. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R28.
4. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: a double blind randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 675–81.
5. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432–43.
6. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA Trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.
7. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwilerman AH, Ronday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendaal JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381–90.
8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate vs methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26–37.
9. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pederson RD, Koenig AS, Freundlich B. Remission rates in subjects with active early rheumatoid arthritis – 1 year results of the COMET trial: Combination of Methotrexate and Etanercept in active early Rheumatoid Arthritis. *ACR* 2007: Abstract 17.
10. Hauer B, Loddenkemper R, Detjen A, Forssbohm M, Haas W, Loytved G, Magdorf K, Mauch H, Nienhaus A, Rieder HL, Sagebiel D, Schaberg T. Interferon-gamma assays – description and assessment of a new tool in the diagnosis of tuberculosis. *Pneumologie* 2006; 60: 29–44.
11. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 36–40.
12. Listing J, Strangfeld A, Kewow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, Zink A. Does tumor necrosis factor inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58: 667–77.
13. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept and infliximab based on ACR 50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 411–7.
14. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–85.
15. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hüneberg U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kewow J, Schneider M, Zink A. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403–12.
16. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL; British Society for

- Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infections following antitumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2896–904.
17. Askling J, Foröd CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, van Vollenhoven RF, Klareskog L. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339–44.
18. Weinblatt ME, Genovese MC, Moreland LW, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Chon Y, Lin S-L, Baumgartner SW. Efficacy and safety of up to 10 years of Etanercept therapy in North American patients with early and long standing rheumatoid arthritis. *ACR* 2006; Abstract 75.
19. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, Bathon JM. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 333–40.
20. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686–90.
21. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin treatment naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double blind, placebo controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 315–22.
22. Askling J, Foröd CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421–9.
23. Wolfe W, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analysis from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886–94.
24. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekborn A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692–701.
25. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1429–37.
26. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–61.
27. Van Vollenhoven RF, Klareskog L. Infliximab dosage and infusion frequency in clinical practice: experiences in the Stockholm biologics registry STURE. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 418–23.
28. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242–50.
29. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEW-AL). *Circulation* 2004; 109: 1594–603.
30. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133–40.
31. Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab when etanercept has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1195–8.
32. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–802.
33. Finkh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, Revaz S, Dudler J, Gabay C; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis with inadequate response to anti tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417–23.
34. Keystone EC, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udeli J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896–902.
35. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865–72.
36. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Barbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114–21.
37. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1096–103.
38. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 939–46.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)