

FORTBILDUNG

Meilensteine für viele Rheumatiker

Biologika in der Rheumatologie

Als Biologika werden Medikamente resp. therapeutisch aktive Substanzen bezeichnet, die durch lebende Zellen hergestellt werden. Es handelt sich dabei um rekombinante Eiweisse, die durch gentechnisch modifizierte Bakterien oder immortalisierte eukaryote Zellen (sog. Zelllinien) synthetisiert und anschliessend für den therapeutischen Gebrauch aufgereinigt werden. Aktuell sind dreizehn Biologika zur Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen zugelassen. In diesem Artikel werden die verschiedenen Substanzen mit ihren spezifischen Indikationen vorgestellt und auf die Besonderheiten im klinischen Umgang mit Patienten unter immunsuppressiven Biologika eingegangen.

Definition und Eigenschaften von Biologika

Die Eiweiss-Eigenschaften der Biologika bestimmen und limitieren die Applikationsformen und therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten. Da sie bei oraler Aufnahme im Gastrointestinaltrakt denaturiert und in Aminosäuren aufgespalten würden, müssen Biologika intravenös oder subkutan verabreicht werden. Biologika werden ausschliesslich durch Zellen des Immunsystems abgebaut und unterliegen somit weder einem hepatischen noch einem renalen Metabolismus. Entsprechend ist der Abbau von Biologika unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion und sie können selbst bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz in normaler Dosierung eingesetzt werden. Durch ihre Grösse sind Biologika nicht Zellmembran-gängig und können somit ihre therapeutische Wirkung nur an der Oberfläche von Zellen oder im Extrazellulärraum entfalten (Abb. 1). Die Wirkung von Biologika lässt sich am besten als «spezifisch-unselektiv» bezeichnen. Sie binden zwar mit hoher Spezifität an ihr Zielmolekül (Target), blockieren aber dessen Wirkung unselektiv. Biologika sind somit Zielmolekül- aber nicht Wirkungs-spezifisch, was für das Verständnis der Wirkung aber auch der Nebenwirkungen von Bedeutung ist.

In der Rheumatologie eingesetzte Biologika

Aktuell sind dreizehn Biologika zur Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen zugelassen. Für einige ist der Patentschutz aus-



Dr. med. Stefan Kuchen
Bern

gelaufen oder wird demnächst auslaufen, so dass bereits zahlreiche Nachahmerprodukte, sogenannte Biosimilars, auf dem Markt sind oder in absehbarer Zeit auf den Markt kommen werden. Zehn der dreizehn Biologika mit Therapie-Indikationen in der Rheumatologie sind monoklonale Antikörper oder Rezeptor-Fusionsproteine die gegen Zytokine gerichtet sind. Folgende Entzündungsbotenstoffe (Zytokine) werden durch Biologika mit therapeutischer Indikation bei rheumatologischen Erkrankungen blockiert: TNF-alpha, IL-1beta, IL-17A, IL-12/IL-23, BAFF und RANKL. Mit Ausnahme von RANKL, das Membran-gebunden ist, handelt es sich um sezernierte resp. lösliche Zytokine (Abb. 2). Die drei nicht direkt gegen Zytokine gerichteten Biologika sind Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper der den Interleukin-6 Rezeptor blockiert, Abatacept, ein Fusionsprotein das die Kontakt-abhängige Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen unterdrückt, und Rituximab, das gegen das B-Zell-spezifische Oberflächenmolekül CD20 gerichtet ist (Abb. 2). Struktur, Applikationsformen, Zielmoleküle, Wirkmechanismus und rheumatologische Behandlungsindikationen der verschiedenen Biologika sind in einer Tabelle zusammengefasst. Ergänzend sei erwähnt, dass einige der in der Rheumatologie eingesetzten Biologika zusätzliche Behandlungs-Indikationen ausserhalb der Rheumatologie besitzen.

Biologika werden bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingesetzt, wenn das Ansprechen auf konventionelle Basistherapeutika (sog. cDMARDs, siehe Abb. 1) ungenügend ist oder diese nicht vertragen werden. Aus Effizienz- und Kostengründen sowie zur Reduktion des Risikos von «Anti-Drug Antibodies» (ADA), die zu einem Wirkungsverlust führen können, werden Biologika wenn möglich in Kombination mit konventionellen Basistherapeutika eingesetzt. Durch den Einsatz von Biologika gelingt es bei

Übersicht der zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen zugelassenen Biologika mit Angaben zu Wirkstoff, Produktname, Applikationsform, Struktur, Zielmolekül, Wirkmechanismus und Behandlungs-Indikationen (Stand Oktober 2017)					
Wirkstoff (Präparat)	Applikation	Struktur	Zielmolekül	Wirkmechanismus	Indikation(en) Rheumatologie*
Infliximab (Remicade®)	i.v.	Antikörper	TNF-alpha	Zytokin-Blockade	Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis
Adalimumab (Humira®)	s.c.	Antikörper	TNF-alpha	Zytokin-Blockade	Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
Etanercept (Enbrel®)	s.c.	Fusionsprotein (TNFRp55-Fc)	TNF-alpha	Zytokin-Blockade	Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis
Certolizumab pegol (Cimzia®)	s.c.	Pegyliertes Antikörperfragment	TNF-alpha	Zytokin-Blockade	Rheumatoide Arthritis, axiale Spondylarthritis, Psoriasis-Arthritis
Golimumab (Simponi®)	s.c.	Antikörper	TNF-alpha	Zytokin-Blockade	Rheumatoide Arthritis, axiale Spondylarthritis, Psoriasis-Arthritis
Abatacept (Orencia®)	i.v. oder s.c.	Fusionsprotein (CTLA-4-Fc)	CD28	Hemmung der Kontakt-abhängigen Zell-Aktivierung	Rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
Tocilizumab (Actemra®)	i.v. oder s.c.	Antikörper	IL-6 Rezeptor	Zytokin-Rezeptor Blockade	Rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, systemische juvenile idiopathische Arthritis
Ustekinumab (Stelara®)	i.v. oder s.c.	Antikörper	p40 Untereinheit von IL-12 und IL-23	Zytokin-Blockade	Psoriasis-Arthritis
Secukinumab (Cosentyx®)	s.c.	Antikörper	IL-17A	Zytokin-Blockade	Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis
Rituximab (MabThera®)	i.v.	Antikörper	CD20	B-Zell Depletion	Rheumatoide Arthritis, ANCA-assoziierte Vaskulitiden
Belimumab (Benslysta®)	i.v.	Antikörper	BAFF	Zytokin-Blockade	Systemischer Lupus Erythematodes
Canakinumab (Ilaris®)	s.c.	Antikörper	IL-1beta	Zytokin-Blockade	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome, TNF-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrome, Hyper-IgD Syndrom, familiäres Mittelmeerfieber, systemische juvenile idiopathische Arthritis
Denosumab (Prolia®)	s.c.	Antikörper	RANKL	Zytokin-Blockade	Osteoporose

* es gelten zusätzliche Krankheits- und Behandlungs-spezifische Limitationen

nahezu allen entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen, eine Remission oder zumindest eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität zu erreichen und damit längerfristig das Auftreten von Krankheitsschäden zu verzögern, zu reduzieren oder gar zu verhindern. Eine Ausnahme stellt die Spondylitis ankylosans dar, bei der zwar ein guter Effekt der TNF-alpha Inhibitoren auf die

Schmerzen, jedoch bis heute nicht auf den axialen Krankheitsverlauf, resp. die Ankylosierung nachgewiesen werden konnte. In den letzten Jahren sind neue Medikamente für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen zugelassen worden, die an spezifische Signalmoleküle oder Enzyme im Zellinnern binden und damit die Signalübertragung von Immunrezeptoren unterbinden. Diese sogenannten «small molecular compounds» sind in

Bezug auf Zielmolekül-Spezifität, Wirksamkeit und Kosten mit den Biologika vergleichbar und werden deshalb oft fälschlicherweise den Biologika zugerechnet. Korrekterweise sollten sie jedoch als «neue synthetische Target-spezifische DMARDs» (nDMARDs) bezeichnet werden.

Generell gelten für Biologika folgende Behandlungsgrundsätze: Verschiedene Biologika (bDMARDs) und nDMARDs sollten nicht miteinander kombiniert werden. Jedoch dürfen beide, bDMARDs und nDMARDs, mit cDMARDs kombiniert werden und die Kombination ist einer Monotherapie in Bezug auf Wirksamkeit und Risiko einer ADA-Bildung oft überlegen.

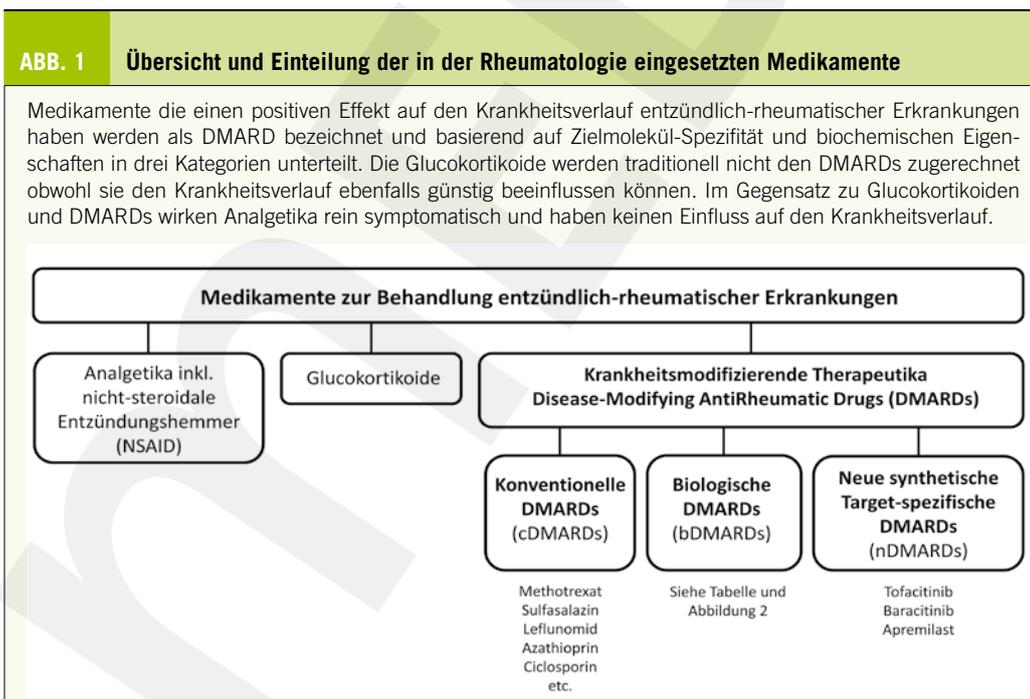
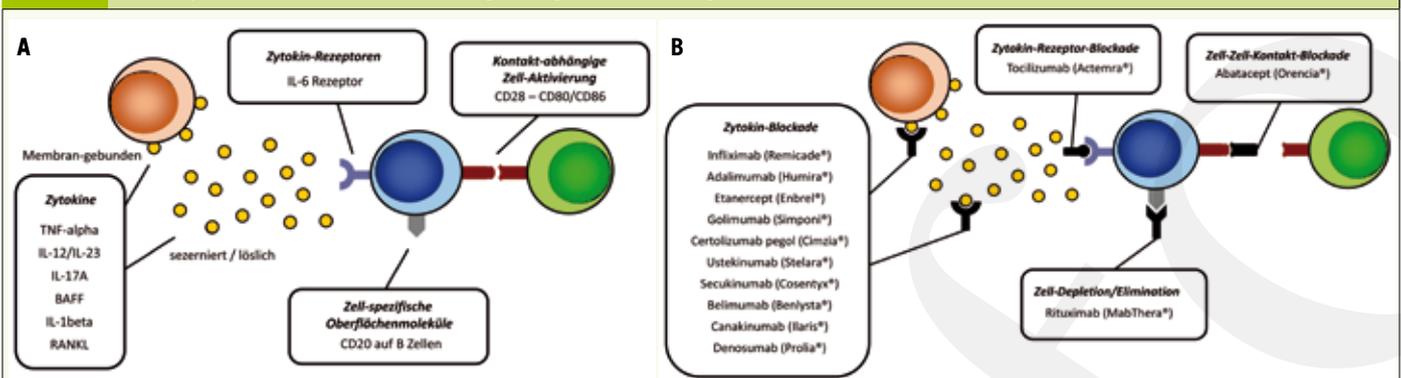


ABB. 2 Ansatzpunkte der in der Rheumatologie eingesetzten Biologika



Übersicht über die Zielmoleküle (A) und Wirkungsweise (B) der zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen zugelassenen Biologika.

Was muss bei der Betreuung von PatientInnen unter immunsuppressiven Biologika beachtet werden?

Im Gegensatz zu konventionellen DMARDs ist eine Überwachung der Leber- und Nierenfunktion unter der Therapie mit Biologika nicht notwendig, da Biologika weder hepatisch noch renal metabolisiert oder ausgeschieden werden. Für die vor und während der Therapie mit einem spezifischen Biologikum durchzuführenden Untersuchungen wird auf die Merkblätter der schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) verwiesen, die unter www.rheuma-net.ch («Behandlungsempfehlungen») frei zugänglich sind. Das allgemeine Infektrisiko ist unter immunsuppressiven Biologika erhöht. Eine bestimmte Erreger- oder Organ-spezifische Anfälligkeit besteht dabei nicht. Da nicht nur eine erhöhte Anfälligkeit, sondern auch ein erhöhtes Risiko für einen schwerwiegenden Verlauf besteht, müssen PatientInnen bei Verdacht auf einen Infekt sorgfältig klinisch und laborchemisch abgeklärt und überwacht werden. Dabei sollte immer ein Erreger-Nachweis angestrebt werden, um bei Bedarf Erreger- und Resistenz-gerecht behandeln zu können. Von besonderer Bedeutung ist die Testung hinsichtlich einer latenten Tuberkulose vor Beginn einer Therapie mit einem TNF-alpha Inhibitor. Hierzu ist dem herkömmlichen Hauttest (Mantoux-Test) der neuere Interferon-gamma Release Assay (IGRA, Quantiferon-Test) vorzuziehen. Ist der Test positiv, liegt eine latente Tuberkulose vor und es muss eine Chemoprophylaxe durchgeführt und mindestens vier Wochen vor Beginn der anti-TNF-alpha Therapie begonnen werden. Ein initial negativer Test schliesst eine Ansteckung zu einem späteren Zeitpunkt nicht aus und PatientInnen sollten gegebenenfalls nach Reisen in Risikogebiete erneut getestet werden.

In Bezug auf die Infekt- resp. Entzündungsdiagnostik kommt Tocilizumab (Actemra®) eine besonders wichtige Rolle zu. Der Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum bei systemischen Entzündungsreaktionen und somit auch bei Infekten beruht auf einer IL-6-induzierten hepatischen CRP-Produktion und Sekretion. Durch Tocilizumab werden die IL-6 Rezeptoren auf den Hepatozyten und damit die Induktion der CRP-Produktion blockiert. Somit kann das CRP unter einer Therapie mit Tocilizumab nicht mehr oder nur noch sehr eingeschränkt als Entzündungsparameter verwendet werden. Diesem Umstand gilt es im klinischen Alltag Rechnung zu tragen, da oft aufgrund eines normalen CRPs eine frühzeitige und möglicherweise fatale Entwarnung hinsichtlich eines bakteriellen Infektes gegeben wird. Dies gilt insbesondere bei Divertikulitiden, die unter Tocilizumab oft oligosymptomatisch verlaufen und erst nach Perforation mit einem septischen Zustandsbild und entsprechend schlechter Prognose manifest werden. Deshalb sollten

PatientInnen die unter Tocilizumab Bauchbeschwerden entwickeln unabhängig vom CRP Wert und auch bei gutem Allgemeinzustand zur Beurteilung ans Zentrum überwiesen werden.

Wie bei vielen Immunsuppressiva ist auch bei immunsuppressiven Biologika das Risiko für die Entwicklung von nicht Melanom-artigen Hauttumoren erhöht. Es sollten deshalb regelmässige dermatologische Kontrollen durchgeführt werden.

Vor Beginn einer immunsuppressiven Basistherapie sollte der Impfstatus überprüft und gegebenenfalls die benötigten Basisimmunisierungen oder Auffrischimpfungen gemäss den Empfehlungen des BAG durchgeführt werden (www.rheuma-net.ch: Impfempfehlungen für PatientInnen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen). Unter der Therapie mit Immunsuppressiva dürfen nur Totimpfstoffe verabreicht werden. Obwohl die Effizienz der Impfung unter Immunsuppressiva vermindert sein kann, lässt sich in den meisten Fällen trotzdem ein Impfschutz erreichen (Grippeimpfung). Eine wichtige Ausnahme stellt die Behandlung mit Rituximab (MabThera®) dar. Nach Gabe von Rituximab, das zur B-Zell-Depletion führt, lässt sich über mehrere Monate bis Jahre kein Impfschutz mehr generieren.

Dr. med. Stefan Kuchen

Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie (RIA)
Inselspital, 3010 Bern
stefan.kuchen@insel.ch

➤ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Mehrheit der zur Behandlung von rheumatologischen Erkrankungen zugelassenen Biologika blockieren Zytokine oder Zytokin-Rezeptoren
- ◆ Wie alle DMARDs führen auch Biologika zu einem erhöhten Infekt-Risiko und Infektionen können unter Biologika schneller und aggressiver verlaufen. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung ist deshalb vordringlich
- ◆ Vor Beginn einer Therapie mit einem TNF-alpha Inhibitor muss eine latente Tuberkulose ausgeschlossen oder behandelt werden
- ◆ Vor jeder Biologika-Therapie sollte der Impfstatus überprüft und aktualisiert werden. Wie bei allen DMARD-Therapien dürfen unter Biologika nur Totimpfstoffe verabreicht werden
- ◆ Unter Tocilizumab (IL-6 Rezeptor Blockade) ist das CRP nicht mehr als Entzündungsparameter verwertbar und die klinischen Zeichen einer Infektion und insbesondere einer Divertikulitis können stark mitigiert sein