

Rheumatische Erkrankungen

Woran beim Einsatz von Biologika zu denken ist

Vor etwa 20 Jahren wurden Biologika in der Rheumatologie eingeführt. Mittlerweile sind sie bei verschiedenen rheumatologischen Krankheitsbildern gut etabliert. Worauf bei Patienten unter dieser Therapie jedoch zu achten ist, erklärte Prof. Adrian Forster, Chefarzt Rheumatologie und Rehabilitation, Schulthess Klinik, Zürich, am KHM-Kongress in Luzern.



Prof. Adrian Forster

«In der Rheumatologie, im Gegensatz zur Onkologie, lässt sich zum Voraus leider nicht austesten, welches Medikament bei welchem Patienten wirkt. Es bleibt nichts anderes übrig, als eines nach dem anderen durchzuprobieren», erklärte Forster eingangs.

Herkömmliche Rheumatologika (*Tabelle*, «Synthetika») sind niedermolekular und greifen in den Zellstoffwechsel ein, was häufig mit subjektiven Nebenwirkungen verbunden ist. Methotrexat beispielsweise verursacht bei den

Patienten häufig Übelkeit wie neuropsychische Symptome nach der Injektion. Biologika dagegen interagieren an der Zelloberfläche mit Rezeptoren, oder sie neutralisieren einzelne Zytokine wie zum Beispiel die TNF-Hemmer. Sie haben dafür andere Nebenwirkungen wie etwa eine erhöhte Infektneigung. Beim Eingriff in das Zytokinnetzwerk können auch Autoimmunerkrankungen (z.B. lupusähnliche Syndrome, MS-ähnliche Syndrome), Herzinsuffizienz und möglicherweise Malignome induziert werden.

Durchgängige Kühlkette wichtig

In der Rheumatologie sind die TNF-Hemmer die am meisten verbreiteten Biologika. Wichtig ist, dass sie durchgehend kühl gelagert werden. Die Patienten, die selbst spritzen, müssen darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Medikamente auch auf Reisen auf 2 bis 8 Grad gekühlt bleiben müssen. Auf Flugreisen sind sie im Aufgabepäck nicht gut aufgehoben, weil die Temperaturen im Frachtraum auf 10 000 Metern zu tief sein können und die Gefahr besteht, dass die Substanzen denaturieren. Im Handgepäck können sie in einer kleinen Kühlbox mitgenommen werden, eine Zollbescheinigung, durch den Arzt auf Englisch ausgefüllt, ist den Patienten mitzugeben. Die Bescheinigung sollte die Notwendigkeit des gekühlten Transportes, eine Beschreibung des Inhalts (Spritze mit Flüssigkeit und Nadel) sowie die Verwendung zum Eigengebrauch enthalten.

Vorteile der Biologika sind ein schnelleres Ansprechen als unter Methotrexat (1), eine rasche Reduktion der humoralen

Entzündungsaktivität (2) sowie eine Bremsung des erosiven Prozesses an den Gelenken (3). Diese Wirkungen sind in Kombination mit Methotrexat noch stärker ausgeprägt. Deshalb werden Biologika zusammen mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von Rheumatologen auch so eingesetzt, so Forster. Seit der Einführung der Biologika in dieser Indikation sind Patienten, die sich infolge Krankheitsprogression in einem Rollstuhl fortbewegen müssen, aus dem gängigen Bild verschwunden, wie der Experte aus seiner Erfahrung berichtet.

Infektanamnese empfohlen

Kehrseite der Medaille sind die Nebenwirkungen, die TNF-Hemmer haben können. Die Infektneigung ist erhöht. Patienten haben laut Forster unter den Biologika fast doppelt so viele Infekte wie ohne. Die Infekte verlaufen schwerer und häufig auch atypisch. Opportunistische Infekte treten eher auf, und latente Infekte können reaktiviert werden. Reaktivierte Tuberkulosen beispielweise sind häufig extrapulmonal und disseminiert, das Risiko der Reaktivierung ist gemäss Forster dosisabhängig und unter TNF-Hemmern höher als unter Etanercept. Eine latente Tuberkulose flammt meist in den ersten Monaten einer TNF-Hemmer-Therapie wieder auf, sodass Patienten, die neu auf diese Substanzklasse eingestellt werden, vorher auf eine Tuberkulose gescreent werden sollten (4). Findet sich eine latente Tuberkulose, soll eine 9-monatige Isoniazidtherapie eingeleitet werden, und im ersten Monat soll mit dem Beginn einer Biologikatherapie abgewartet werden, so der Tipp von Forster.

Des Weiteren sollte eine Infektanamnese auch in Bezug auf Auslandsaufenthalte erhoben werden. Zwingend ist eine HIV- und Hepatitisserologie, dabei ist eine Hepatitis-C-Erkrankung nicht so problematisch wie eine Hepatitis-B-Infektion. Unter Biologika steigen bei Patienten mit chronischer Hepatitis B die pathologischen Leberwerte nicht an, doch das Virus repliziert sprunghaft. Stoppt man die Biologikatherapie und damit die Immunsuppression aus irgendeinem Grund, resultiert daraus eine fulminante Hepatitis. Bei Vorliegen chronischer Infektionen sollte daher vor Therapiebeginn mit

Vorsichtsmassnahmen vor einer Biologikatherapie

- Infektanamnese (Tuberkulose, Auslandsaufenthalte)
- HIV- und Hepatitisserologie
- Parodontitis (Zähne sanieren)
- Hautläsionen (Ulzera) behandeln
- Impfungen
- Tuberkulose-Screening

Vorsichtsmassnahmen während einer Biologikatherapie

- Therapieunterbruch bei Auftreten eines Infekts
- Prompte Behandlung von Hautläsionen
- Therapiepause vor Operationen
- Keine zusätzliche Immunsuppression
- Blutbild regelmässig kontrollieren
- Keine Lebendimpfstoffe

Rheumatologische Basismedikamente

	Handelsname	Wirkstoffklasse
Synthetika		
Methotrexat	Methotrexat®, Methrex®, Metoject®, Nordimet®	
Leflunomid	Arava®	
Aprelimast	Otezla®	
Sulfasalazin	Salazopyrin®	
Antimalarika	Plaquenil®, Resochin®	
Tofacitinib	Xeljanz®	
Baricitinib	Olumiant®	
Biologika		
Etanercept	Enbrel®	TNF-Hemmer
Infliximab	Remicade®, Remsima®, Inflectra®	TNF-Hemmer
Adalimumab	Humira®	TNF-Hemmer
Golimumab	Simponi®	TNF-Hemmer
Certolizumab	Cimzia®	TNF-Hemmer
Rituximab	MabThera®	Anti-CD-Antikörper
Abatacept	Orencia®	CTLA4-Immunglobulin-Fusionsprotein
Tocilizumab	Actemra®	Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper
Sarilumab	Kevzara®	Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper

Quelle: Prof. A. Forster, KHM 2018/www.swissmedinfo.ch

Biologika mit einem Infektiologen Rücksprache genommen werden. Bei Vorliegen einer Parodontitis empfiehlt sich eine vorgängige Gebissanierung. Hautläsionen, auch Ulzera, sollten erst abgeheilt sein, um foudroyanten Verläufen vorzubeugen. Der Impfstatus ist ebenfalls wichtig. Gegen Pneumokokken sollte vorzugsweise mit Prevenar 13® geimpft, gegen Influenza die jährliche Grippeimpfung verabreicht werden. Lebendimpfstoffe sollten unter Biologika nicht verabreicht werden, da die Immunsuppression zu einer überzogenen Reaktion führen kann.

Vorsichtsmassnahmen während der Therapie

Tritt während der Therapie mit Biologika ein Infekt auf, soll die Therapie unterbrochen und der Erreger gesucht und eli-

miniert werden. Bei Ansteigen des mittels Biologika normalisierten CRP (C-reaktives Protein), etwas verschlechtertem Allgemeinzustand und unklarem Infektfokus sollte der Patient zur forcierten Diagnostik hospitalisiert werden, um einem fulminanten Verlauf zuvorzukommen. Diesbezüglich mehr Aufmerksamkeit braucht es bei einer Therapie mit Tocilizumab, weil dieses das CRP so effizient senkt, dass es bei einem Infekt lange nicht ansteigt und so der Infekt zu spät angezeigt wird. Eine alleinige Beurteilung anhand des CRP reicht daher nicht, eine klinische Beurteilung muss immer erfolgen, so der Rat von Forster. Treten während einer Biologikatherapie Hautläsionen auf, sollen diese sofort unverzüglich behandelt werden.

Sind grössere Operationen geplant, die entweder steril sein müssen oder bei denen Metall implantiert wird, muss eine Therapiepause eingelegt werden. Diese kann mit zwei zusätzlichen Wochen zum normalen Intervall zwischen den Injektionen vor der Operation gut eingehalten werden, so der Tipp von Forster. Zwei Wochen nach der Operation kann bei guter Heilung die Therapie wieder fortgesetzt werden.

Während einer Biologikatherapie sollten keine zusätzlichen Immunsuppressiva verwendet werden, wie beispielsweise ein zweites Biologikum, auch Prednison > 15 bis 20 mg ist nicht angezeigt.

Andere Krankheitsbilder

Bei Spondylarthritiden sind Biologika die einzige Therapie, die die Entzündungsaktivität an Wirbelsäule und Sehnenansätzen supprimiert. Auch die humorale sowie die Entzündungsaktivität in peripheren Gelenken können damit gut unterdrückt werden. Der destruktive Prozess kann supprimiert werden, zumindest an den peripheren Gelenken. Auf Psoriasis vulgaris wirken sie ebenfalls. Eingesetzt werden hier TNF-Hemmer, alternativ dazu Secukinumab (Cosentyx®) oder Ustekinumab (Stelara®).

Polymyalgia rheumatica mit ihrer artikulären und periartikulären Entzündung spricht ebenfalls gut auf Biologika an. Wenn es darum geht, Steroide einzusparen, bringen sie mehr Effekt als Methotrexat plus Leflunomid.

Für Biologika, die auch für diese Krankheitsbilder eingesetzt werden, gelten dieselben Vorsichtsmassnahmen wie bei der rheumatoiden Arthritis, so Forster abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Biologicals in der Rheumatologie». 20. Fortbildungstagung des Kollegiums für Hausarztmedizin (KHM). 21. und 22. Juni 2018 in Luzern.

Referenzen:

1. Bathon JM et al.: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1586-1593.
2. Lipsky PE et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1594-1602.
3. Breedveld FC et al.: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006; 54: 26-37.
4. Keane J et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-1104.