

Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen (Stand Juli 2002)*

Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
(in Anlehnung an „Updated Consensus Statement on Biologic Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Other Rheumatic Diseases“, Ann Rheum Dis, 2002, in press)

I. Voraussetzungen für die Therapie mit TNF-hemmenden Substanzen*:

1.		Gesicherte Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, einer polyartikulären Form der juvenilen chronischen Arthritis, einer ankylosierende Spondylitis oder Psoriasis-Arthropathie .
2.	RA, juvenile chronische Arthritis, Psoriasisarthropathie (polyartikuläre Verlaufsformen)	Trotz entsprechender Behandlung aktive Erkrankung, d.h. Versagen zumindest zweier konventioneller Basistherapeutika, eines davon Methotrexat; die Therapie hiermit sollte allein oder in Kombination in adäquater Dosis über einen ausreichend langen Zeitraum (in der Regel insgesamt 6 Monate) erfolgt sein.
	ankylosierenden Spondylitis	Im diesem Falle sollte mindestens ein halbes Jahr bestehen und es sollten ein erhöhter Aktivitätsindex (BASDAI>4) über mindestens 2 Monate sowie erhöhte Entzündungsparameter unter einer maximal dosierten Therapie mit mindestens zwei konsekutiv verabreichten nichtsteroidalen Antiphlogistika dokumentiert sein.
3.		Kontinuierliche Mitbetreuung und Dokumentation unter Verwendung validierter Messinstrumente (z.B. Disease Activity Score (DAS), HAQ oder FFbH, visuelle Analogskalen, BASDAI, serologische Entzündungsparameter) durch einen internistischen Rheumatologen oder eine internistisch-rheumatologische Abteilung bzw. einen rheumatologisch qualifizierten Pädater.

II. Hintergrund

Rheumatoide Arthritis (RA, chronische Polyarthritits), juvenile chronische Arthritis und Spondylarthropathien (ankylosierende Spondylitis, Psoriasisarthropathie) sind schwerwiegende Erkrankungen, die mit anhaltenden Schmerzen einhergehen, zu Gelenkdestruktionen, Minderung der Lebensqualität, Funktionsverlusten, Arbeitsunfähigkeiten und Verkürzung des Lebens führen können. Sie verursachen erhebliche direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft.

Es gibt heute eine Reihe wirksamer Medikamente (sog. Basistherapeutika), die allein oder in Kombinationen die Symptome der Erkrankung lindern, Gelenkdestruktion und Funktionsverlust verzögern oder aufhalten und die Lebensqualität verbessern können. Da diese Medikamente bei vielen Patienten nicht ausreichend wirksam sind und nicht selten wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen, sind neue Therapieformen mit geprüfter Wirksamkeit als Alternative wünschenswert.

Die neu entwickelten „biologischen“ Hemmstoffe des Tumornekrosefaktor (TNF) stellen eine Bereicherung unserer Behandlungsmöglichkeiten dar. Sie führen in vielen Fällen zu einer deutlichen Besserung der Krankheitssymptome, einem Abfall der labormedizinischen Parameter der Krankheitsaktivität und einer Verbesserung der Lebensqualität. Dies trifft auch auf Patienten zu, die auf die konventionellen Basistherapeutika nicht angesprochen hatten. Die vorliegenden Daten zeigen auch eine Verlangsamung, bei einem Teil der Patienten bis hin zum Stillstand der im Röntgenbild erkennbaren Destruktionen bei rheumatoider Arthritis. Im Vergleich zu konventionellen Basistherapeutika ist der Wirkungseintritt bei der spezifischen TNF-Hemmung rasch. Die Therapie ist bei der Mehrheit der Kranken gut wirksam.

Kurz- und mittelfristig sind Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen gering. Wie bei allen neuen Medikamenten liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Langzeitverträglichkeit und Langzeitwirksamkeit vor. Bei einer langfristigen Hemmung des TNF könnten vermehrt Infekte auftreten, da TNF an der Infektabwehr beteiligt ist.

Wegen der differenzierten Indikationsstellung und der Notwendigkeit der kompetenten Überwachung von Wirksamkeit und Verträglichkeit sollte die Behandlung mit derartigen Wirkstoffen durch Ärzte eingeleitet werden, die eigene umfangreiche Erfahrungen in der Diagnostik, klinischen Untersuchung, Langzeitdokumentation und Behandlung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, insbesondere auch mit immunmodulierenden Wirkstoffen, besitzen. Das ist bei Erwachsenen in der Regel ein internistischer Rheumatologe oder eine internistisch-rheumatologische Abteilung.

III. Dosierung:

Die Dosierung (ggf. in Kombination mit Methotrexat) erfolgt nach den Richtlinien der jeweiligen Fachinformationen.

IV. Untersuchungen:

Eingangsuntersuchung:

Allgemeinstatus

Gelenk- und Wirbelsäulenstatus: insbesondere Lokalisation und Zahl der geschwollenen und druckdolenten Gelenke (Erhebung der relevanten validierten Aktivitäts- und Funktionsscores)

Laboruntersuchungen: BSG, C-reaktives Protein, großes Blutbild, SGOT, AP, Kreatinin

Zeitnahe Röntgenaufnahmen relevanter Gelenke bzw. Wirbelsäulenabschnitte (z.B. Hände/Füße bei RA innerhalb der letzten 3 Monate vor Behandlungsbeginn).

Röntgenbild des Thorax (falls nicht innerhalb der letzten 3 Monate erfolgt), insbesondere zum Ausschluß einer durchgemachten Tuberkulose

Tuberkulinhauttest (siehe Appendix)

Verlaufsparameter:

Laboruntersuchungen: Sicherheits- und Aktivitätsparameter nach 2 und 4 Wochen, nach 2 und 3 Monaten, danach vierteljährlich

Klinisch-rheumatologische Dokumentation (mit validierten Aktivitätsscores) in der Regel nach 3, 6 und 12 Monaten, danach jährlich

Röntgenbilder relevanter Gelenke jährlich

V. Kontraindikationen und Abbruchgründe:

Eine Behandlung sollte nicht begonnen bzw. eine laufende Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn ernste lokalisierte oder allgemeine, akute oder chronisch-aktive Infektionen vorliegen oder auftreten. Die Therapie sollte erst nach Remission der jeweiligen Infektion wieder aufgenommen werden.

Unter TNF-Blocker-Therapie wurden in ca. 0,05% der behandelten Patienten Tuberkulosen beobachtet. Daher müssen alle Patienten vor Beginn einer Therapie hinsichtlich einer aktiven oder latenten Tuberkulose beurteilt werden. Dies umfasst eine detaillierte Anamnese in Hinblick auf Tuberkulosevorerkrankung oder –kontakt und immunsuppressive Therapien, sowie eine klinische Untersuchung, Thoraxröntgenaufnahme und Tuberkulinhauttest. Eine aktive Tuberkulose ist eine Kontraindikation gegen TNF-Blocker, bei latenter (inaktiver) Tuberkulose kann unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine anti-TNF-Therapie unter begleitender präventiver Tuberkulose-Therapie begonnen werden (siehe Appendix).

Bei Varizellenexposition von Kindern, die mit TNF-Blockern behandelt werden, gelten die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DPGI) für abwehrgeschwächte Kinder (Handbuch für Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 3. Auflage, Futuramed, München, S. 638-640).

Unter TNF-Blockern wurden Verschlechterungen einer vorbestehenden Herzinsuffizienz berichtet. Bei höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA 3 oder 4) sollten deshalb TNF-Blocker nicht eingesetzt werden.

Seltene Fälle von demyelinisierenden Erkrankungen wurden unter einer Therapie mit TNF-Blockern berichtet. Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen in der Vorgeschichte sollten keine TNF-Blocker erhalten. Bei Auftreten entsprechender Symptome ist die Therapie zu beenden.

Einzelne Fälle von Panzytopenien unter TNF-Blockade wurden berichtet. Werden derartige Blutbildveränderungen beobachtet, sind TNF-Blocker abzusetzen und die Veränderungen weiter abzuklären.

Eine Vakzination mit Lebendimpfstoffen während der Therapie sollte nicht erfolgen.

Bei Auftreten einer „Lupus-like disease“ sollte die TNF-Blocker Therapie abgebrochen werden.

Ob die durch TNF gewährleistete Tumorabwehr durch TNF-Blocker geschwächt wird, ist nicht bekannt. Besondere Vorsicht ist geboten bei (1) Lymphomen, lymphoproliferativen

Erkrankungen und möglicherweise anderen Tumoren. In diesen Fällen sind die Auswirkungen der TNF-Inhibition nicht bekannt.

Bisherige Erfahrungen mit Schwangerschaften unter der Therapie mit TNF-Blockern haben keine erhöhte Rate von Komplikationen gezeigt. Die Daten reichen jedoch nicht aus, um die Fortsetzung einer anti-TNF-Therapie während einer Schwangerschaft empfehlen zu können. Zur Therapie während der Laktation liegen keine Daten vor.

Zum Einsatz von TNF-Blockern vor, während und nach operativen Eingriffen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor; im Falle einer geplanten Operation sollten die behandelnden Ärzten miteinander Kontakt aufnehmen.

Wegen der noch unbekannt langfristigen Auswirkungen der anti-TNF-Therapie ist eine systematische Sammlung von Langzeitdaten und deren Analyse erforderlich. Hierzu wurden nationale und internationale Register etabliert.

Die Behandlung ist wegen unzureichender Wirksamkeit abzubrechen, wenn es nicht innerhalb von 8-12 Wochen eine signifikante Besserung der klinischen und labormedizinischen Aktivitätsparameter dokumentiert werden kann.

VI. Weitere Indikationen:

Zu anderen Indikationen sind Beobachtungen an kleinen Patientenzahlen publiziert worden oder es laufen derzeit klinische Studien (u. a. M. Behçet, Uveitis, Wegenersche Granulomatose, Takayasu Arteriitis, Riesenzellerteriitis, Sjögren Syndrom, M. Still des Erwachsenen, Polymyositis, Sklerodermie)

VII. Literatur:

1. Bathon, J.M., et al., *A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2000. **343**(22): p. 1586-93.
2. Brandt, J., et al., *Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2936-7.
3. Braun, J., et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
4. Elliott, M.J., et al., *Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis*. Lancet, 1994. **344**(8930): p. 1105-10.
5. Lipsky, P.E., 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**(22): p. 1594-602.
6. Lovell, D.J., et al., *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med, 2000. **342**(11): p. 763-9.
7. Maini, R.N., et al., *Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1552-63.
8. Maini, R., et al., *Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant*

- methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet, 1999. 354(9194): p. 1932-9.*
9. Mease, P.J., et al., *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet, 2000. 356(9227): p. 385-90.*
 10. Moreland, L.W., et al., *Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 1999. 130(6): p. 478-86.*
 11. Ogilvie, A.L., et al., *Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. Br J Dermatol, 2001. 144(3): p. 587-9.*
 12. Weinblatt, M.E., et al., *A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med, 1999. 340(4): p. 253-9.*

* Zum Zeitpunkt der Erstellungen dieser Empfehlungen sind zwei TNF-inhibierende Wirkstoffe in Deutschland zugelassen (eine für die Therapie der RA, eine für die Therapie sowohl der RA als auch der juvenilen chronischen Arthritis). Mit der Zulassung weiterer TNF-Blocker und der Ausweitung auf weitere rheumatologische Indikationen ist in naher Zukunft zu rechnen. In den vorliegenden Empfehlungen werden diese absehbaren Entwicklungen miteinbezogen. Bezüglich der Problematik der „Off Label“-Nutzung von TNF-inhibierenden Substanzen wird auf die in dieser Zeitschrift an anderer Stelle erscheinende Übersicht von Prof. J. Sieper zu verwiesen.

Appendix:

Empfehlungen zur Diagnose und Prävention der latenten Tuberkulose bei Patienten vor Beginn der Behandlung mit Remicade (Infliximab)

Paul-Ehrlich-Institut und des Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (Februar 2002)

Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux:

- Der Tuberkulintest (Mendel-Mantoux-Test, 10 TE) wird als positiv bewertet, wenn die Induration ≥ 5 mm beträgt, da von einer immunsupprimierten Patientenpopulation auszugehen ist.
- Bei schwacher Reaktion des Tuberkulintests sollte ein zweiter Test am Ablesetag durchgeführt werden (am kontralateralen Arm). Das zweite Testergebnis ist dann als valide zu bewerten, da eine Boosterung das Testergebnis verstärken kann.

Latente Tuberkulose:

- Positiver Mendel-Mantoux (≥ 5 mm) in dem 1. (oder 2. Mendel-Mantoux bei initial schwacher Reaktion, siehe oben) mit 10 TE
- Ist das Tuberkulintest-Ergebnis nach Mendel-Mantoux 10 TE negativ, aber besteht im Röntgenthorax der Verdacht auf tuberkulöse Läsionen, so muss eine aktive Tuberkulose zunächst mikroskopisch und kulturell bzw. durch eine PCR ausgeschlossen werden, bevor man dies als inaktive fibrotische Läsion bewerten und nur präventiv behandeln darf

Prävention:

Die präventive Therapie mit Isoniazid bei bestehender Tuberkuloseinfektion sollte über 9 Monate durchgeführt werden. Die Behandlung mit Remicade ist ein Monat nach Beginn der prophylaktischen Behandlung der latenten TB mit INH zu beginnen.

Enger Kontakt zu einem ansteckungsfähigen Patienten mit Tuberkulose

Bei einem negativen Mantoux-Test, negativem Befund des Röntgen-Thorax, aber engem Kontakt zu ansteckungsfähigem (offenem) Patienten mit Tuberkulose besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Tuberkulose. Ein falsch-negatives Ergebnis des Tuberkulintests ist nicht auszuschließen. Hier kann eine Indikation zur prophylaktischen Behandlung mit Isoniazid vorliegen.