

## **Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Stand März 2006)**

Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J und die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

### **I. Voraussetzungen für die Therapie mit TNF-Blockern:**

Gesicherte Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, einer polyartikulären Form der juvenilen idiopathischen Arthritis, einer ankylosierenden Spondylitis oder Psoriasisarthritis.

#### a) Rheumatoide Arthritis:

Das Ziel der Behandlung der RA ist es, die Erkrankung in eine dauerhafte Remission zu bringen. Wesentlich ist dafür eine frühzeitige und intensive krankheitsmodifizierende Therapie, die im Rahmen engmaschiger rheumatologische Kontrolluntersuchungen in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität regelmäßig angepasst wird. Krankheitsaktivität und Remission werden anhand validierter Instrumente erfasst und dokumentiert.

Sollte trotz konsequenter Therapie mit konventionellen Basistherapeutika (in der Regel mit zwei Basistherapeutika - eines davon Methotrexat - alleine oder in Kombination) nach 6 Monaten weiterhin eine aktive Erkrankung bestehen, ist der Einsatz von TNF-Blockern gerechtfertigt. Individuelle Besonderheiten (z.B. Kontraindikationen gegen Basistherapeutika, hohe Krankheitsprogression) können einen früheren (< 2 Basistherapeutika, < 6 Monate) Einsatz von TNF-Blockern erforderlich machen.

#### b) Juvenile idiopathische Arthritis (juvenile chronische Arthritis):

Von den TNF-Blockern ist bislang allein Etanercept zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) zugelassen (Stand Januar 2006). Etanercept ist zur Behandlung aktiver polyartikulärer Verläufe der JIA ab einem Alter von 4 Jahren nach Versagen einer Therapie mit Methotrexat (MTX) oder bei MTX-Unverträglichkeit indiziert. Bei Kindern unter 4 Jahren kann der Einsatz von Etanercept unter Einhaltung besonderer Sorgfalt vertreten werden, wenn es sich um aktive therapierefraktäre Polyarthritiden handelt.

#### c) Ankylosierende Spondylitis:

Die Diagnose muss gesichert sein, die Erkrankung sollte mindestens ein halbes Jahr symptomatisch sein und ein erhöhter Krankheitsaktivitätsindex (BASDAI  $\geq$  4) über mindestens einen Monat bestehen. Zusätzlich zu einer erhöhten Krankheitsaktivität sollte ein positives Votum eines mit der Erkrankung und mit der TNF $\alpha$ -Blocker-Therapie vertrauten Experten, in der Regel eines Rheumatologen, vorliegen, dass eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Blocker indiziert ist. Diese Expertenmeinung sollte auf objektiven Zeichen einer Entzündung wie klinische Parameter, erhöhte akute Phase-Parameter, akut entzündliche Veränderungen im MRT oder einer raschen radiologischen Progression basieren.

Bei vorherrschender axialer Manifestation ist eine vorherige Behandlung mit konventionellen Basistherapeutika nicht erforderlich, Patienten sollten jedoch mit mindestens zwei nicht-steroidalen Antirheumatika in der höchsten zugelassenen und tolerierten Dosis behandelt sein, es sei denn, es liegen Kontraindikationen für eine solche Therapie vor.

Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis und im Vordergrund stehender symptomatischer peripherer Arthritis sollten bei Stellung einer Therapieindikation trotz mindestens einer lokalen intraartikulären Glukokortikoidinjektion und einem Therapieversuch

mit Sulfasalazin über mindestens 4 Monate in der maximal tolerierten Dosis symptomatisch sein, außer wenn diese Therapie kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird.

d) Psoriasisarthritis:

Bei Vorliegen einer polyartikulären peripheren Arthritis sollte ein adäquater Versuch einer Basistherapie in der Regel über 6 Monate vorausgegangen sein. Die Indikation zum Einsatz von TNF-Blockern ist bei unzureichendem Ansprechen auf diese Therapie gegeben, insbesondere bei weiter  $\geq 3$  druckschmerzhaften und  $\geq 3$  geschwollenen Gelenken oder auch bei schweren therapierefraktären Mon-/Oligoarthritisiden oder Enthesitiden. Der Einsatz von TNF-Blockern bei axialem Befall im Rahmen einer Psoriasisarthritis sollte entsprechend der Empfehlungen bei der ankylosierenden Spondylitis erfolgen (siehe unter c).

## II. Hintergrund

Rheumatoide Arthritis (RA, chronische Polyarthritis), juvenile idiopathische Arthritis und Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis, Psoriasisarthritis) sind schwerwiegende Erkrankungen, die mit anhaltenden Schmerzen einhergehen und zu Gelenkdestruktionen, Minderung der Lebensqualität, Funktionsverlusten, Arbeitsunfähigkeit 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 „biologischen“ Hemmstoffe des Tumornekrosefaktors (TNF) stellen eine Bereicherung der 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 RA und Psoriasisarthritis. Im Vergleich zu konventionellen Basistherapeutika ist der Wirkungseintritt bei der spezifischen TNF-Hemmung rasch. Ist innerhalb von 3 Monaten kein Ansprechen der Therapie zu dokumentieren, sollte die Behandlung nicht fortgesetzt werden.

Kurz- und mittelfristig sind Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen gering. Wie bei allen neuen Medikamenten liegen noch keine umfassenden Erfahrungen zur Langzeitverträglichkeit und Langzeitwirksamkeit vor, wenngleich in ständig wachsendem Umfang Erfahrungen hierzu in nationalen und internationalen Registern zusammengetragen werden.

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 bei Kindern ein in der Kinder- und Jugendrheumatologie erfahrener Arzt.

### **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).

#### Verlaufparameter:

Sicherheits- und Aktivitätsparameter nach 1, 2 und 3 Monaten, danach vierteljährlich, im übrigen orientieren sich die Sicherheitskontrollen auch an der Begleitmedikation.

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

Röntgenbilder relevanter Gelenke mindestens jährlich.

### **V. Kontraindikationen und Abbruchgründe:**

Schwere bakterielle Infekte unter TNF-Blockern einschließlich opportunistischer Infektionen wurden beobachtet. Eine TNF-Blocker-Therapie 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 adäquater erfolgreicher Behandlung der jeweiligen Infektion wieder aufgenommen werden.

Die Reaktivierung latenter Tuberkulosen und wohl auch eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber Neuinfektionen ist als Klasseneffekt der TNF-Blocker anzusehen. Das klinische Bild einer Tuberkulose ist oft atypisch (miliare und extrapulmonale Verläufe). Bevor ein konsequentes Tuberkulosescreening eingeführt worden war, kam es bei 0,05% der Patienten zu Reaktivierungen einer latenten Tuberkulose unter Infliximab-Therapie. 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 TNF-Blocker-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 (DGPI) für abwehrgeschwächte Kinder (Handbuch für Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 3. Auflage, Futuramed, München, S. 638-640).

Eine Vakzination mit Lebendimpfstoffen während der Therapie sollte nicht erfolgen. Die Effizienz einer Pneumokokken- oder Influenzaimpfung kann unter TNF-Blocker-Therapie leicht abgeschwächt sein. Erforderliche Impfungen sollten daher nach Möglichkeit vor Therapiebeginn durchgeführt werden.

Obwohl erste Daten vorliegen, dass TNF-Blocker nicht zu einer Erhöhung der Viruslast bei chronischer Hepatitis C Infektion führen, sollte ihr Einsatz weiterhin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Ein Einsatz bei chronischer Hepatitis B Infektion wird nicht empfohlen.

Sehr seltene Fälle von Lebersversagen unter Infliximab-Therapie ohne vorherige Zeichen einer Leberfunktionsstörung wurden beobachtet. Erhöhungen von Leberwerten im Serum können bei allen TNF-Blockern auftreten und sind individuell abzuklären (z. B. Komedikation, Komorbidität).

Unter TNF-Blockern wurden Verschlechterungen einer vorbestehenden Herzinsuffizienz berichtet. Bei Herzinsuffizienz sollten deshalb TNF-Blocker mit Vorsicht eingesetzt werden.

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

Bei Auftreten von Symptomen eines medikamenteninduzierten Lupus erythematodes sollte eine TNF-Blocker-Therapie abgebrochen werden. Das Auftreten von antinukleären Antikörpern oder Antikörpern gegen dsDNA oder Cardiolipin erhöht nicht das Risiko für die Entwicklung eines medikamenteninduzierten Lupus erythematodes.

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

Es gibt keine Hinweise für eine erhöhte Inzidenz von soliden Tumoren unter TNF-Blocker-Therapie. In Studien findet sich eine um das 2- bis 6-fache erhöhte Inzidenz von Lymphomen (insbesondere Non-Hodgkin Lymphomen) unter TNF-Blockern. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, inwieweit dies auf die ohnehin bei lange bestehender und aktiver RA erhöhte Lymphominzidenz zurückzuführen ist.

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 nur wenige Daten vor; bisher gibt es keine eindeutigen Hinweise aus der Literatur darauf, dass das Fortsetzen einer anti-TNF Therapie mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einhergeht. Bei einer Unterbrechung der Therapie aus Sicherheitsüberlegungen, wird ein Absetzen des verwendeten TNF-Blockers zwei Halbwertszeiten vor der geplanten Operation empfohlen.

Infusionsreaktionen (Infliximab) und Reaktionen an der Injektionsstelle (Etanercept, Adalimumab) sind in Studien gegenüber Placebo signifikant gehäuft, jedoch meist mild bis mäßig ausgeprägt. Die Voraussetzungen zur Intervention bei seltenen anaphylaktoiden Infusionsreaktionen müssen gegeben sein.

#### **VI. Weitere Indikationen:**

Zu anderen Indikationen sind Beobachtungen an kleinen Patientenzahlen publiziert worden oder es laufen derzeit klinische Studien (u. a. Adulter M. Still, Amyloidose, M. Behçet, Uveitis, Dermato-/Polymyositis, M. Wegener, familiäres Mittelmeerfieber, M. Kawasaki, multizentrische Histiozytose, periodische Fiebersyndrome, pigmentierte villonoduläre Synovitis, Polychondritis, SAPHO-Syndrom, Sarkoidose, Sklerodermie, systemischer Lupus erythematodes, Riesenzellerarteriitis, Takayasu-Arteriitis).

In kontrollierten Studien konnte keine Wirksamkeit belegt werden für die Therapie mit Infliximab bei Sjögren-Syndrom und die Therapie mit Etanercept zur Remissionserhaltung bei M. Wegener.

#### **VII. Literatur:**

1. Braun J, [Davis J](#), [Dougados M](#), [Sieper J](#), [van der Linden S](#), [van der Heijde D](#) (2005) First update of the International ASAS Consensus Statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, Epub doi:10.1136/ard.2005.040758
2. Furst DE, [Breedveld FC](#), [Kalden JR](#), [Smolen JS](#), [Burmester GR](#), [Bijlsma JW](#), [Dougados M](#), [Emery P](#), [Keystone EC](#), [Klareskog L](#), [Mease PJ](#). (2005) Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 64:iv2-iv14
3. Horneff G (2005) Einsatz von Biologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis. Konsensus-Statement des 7. Wörlitzer Expertengesprächs 2004 für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. *Z Rheumatol* Epub doi:10.1007/s00393-005-0002-7
4. Kyle S, Chandler D, Griffiths CEM, Helliwell P, Lewis J, McInnes I, Oliver S, Symmons D, McHugh N on behalf of the British Society for Rheumatology (2005) Guideline for anti-TNF- $\alpha$  therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 44:390-397

5. Sagebiel D, Hauer B, Haas W, Magdorf K, Priwitzer M, Loddenkemper R (2005) Zukünftige Tuberkulinversorgung in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 4(4):477-482
6. Schaberg T, Hauer B, Haas WH, Hohlfeld J, Kropp R, Loddenkemper R, Loytved G, Magdorf K, Rieder HL, Sagebiel D (2004) Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. Pneumologie 58: 255-70.
7. Therapieüberwachungsbögen der Arbeitsgemeinschaft Diagnose und Therapierichtlinien der DGRh.  
<http://www.rheumanet.org/content/m2/k3/k31/index.aspx>

## Appendix:

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

#### **Paul-Ehrlich-Institut und 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  $\geq 5$  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 ( $\geq 5$  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.