

Biologica in der Rheumatologie

Prof. Dr. med. Peter M. Villiger

Klinikdirektor und Chefarzt der Universitätsklinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie
Inselspital Bern

Résumé

Les agents biologiques (ou biothérapies) représentent un tournant dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. Leur importance est tout à fait comparable à la découverte des effets de la cortisone dans les années 50 ou à l'introduction du méthotrexate dans les années 80. Contrairement à ces premiers jalons, le développement des biothérapies se base sur les connaissances récentes dans le domaine de la physiologie de l'inflammation et de l'immunologie. Les interventions thérapeutiques sont donc très ciblées et par conséquent puissantes. Les agents biologiques peuvent être divisés en anti-cytokines et immunosuppresseurs. Les inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs (Tumour Necrosis Factor ou TNF) et de l'interleukine IL-1 et IL-6 font partie des anti-cytokines; parmi les immunosuppresseurs, on compte les anticorps anti-CD20, un marqueur des lymphocytes B et un inhi-

biteur de la costimulation des lymphocytes T. Dans la pratique clinique, l'emploi de ces substances fait l'objet d'une surveillance dans le cadre de registres nationaux: ceux-ci servent à recueillir des informations importantes sur les effets secondaires rares et/ou tardifs, à mesurer le gain en termes de qualité de vie et aussi surtout à évaluer le comportement des médecins prescripteurs. On manque actuellement de paramètres cliniques fiables pour prédire l'efficacité des différentes biothérapies chez un individu donné. Dans ces conditions, l'indication se base pour l'essentiel sur le profil des effets secondaires et sur les considérations générales relatives au suivi des patients (par ex. observance du traitement, disponibilité de systèmes de perfusion).

Zusammenfassung

Biologica stellen einen Meilenstein in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen dar. Ihre Bedeutung ist durchaus der Entdeckung der Cortisonwirkung in den 50er Jahren und der Einführung von Methotrexat in den 80er Jahren zu vergleichen. Im Gegensatz zu diesen Etappenzielen basiert die Ent-

wicklung der Biologica auf rezenten Erkenntnissen der Entzündungsphysiologie und der Immunologie. Die therapeutischen Interventionen sind daher sehr gezielt und entsprechend potent. Biologica können in Antizytokine und Immunosuppressiva unterteilt werden. Zu den Antizytokinen gehören die Tumornekrosefaktor- (TNF) und die Interleukin- (IL-) 1- und IL-6-Hemmer, zu den Immunosuppressiva zählt man den Antikörper gegen CD20, einen B-Lymphozytenmarker und ein Hemmer der T-Lymphozyten-Kostimulation. Der Gebrauch dieser Substanzen wird im klinischen Alltag durch landesweite Patientenregister monitort, welche wichtige Informationen über seltene und/oder spät auftretende Nebenwirkungen erfassen, die gewonnene Lebensqualität messen und nicht zuletzt auch das Verhalten der verschreibenden Ärzte evaluieren. Derzeit fehlen zuverlässige klinische Parameter zur Voraussage der Wirksamkeit der einzelnen Biologica beim individuellen Patienten. Die differenzierte Indikation basiert daher im Wesentlichen auf den Nebenwirkungsprofilen und Überlegungen des Patientenmanagements (e.g. Patientencompliance, Verfügbarkeit von Infusionseinrichtungen).

1. Einleitung

Dem Terminus «Biologica» kann man verschiedene Bedeutungen zuordnen. Für viele Patienten implizieren sie eine natürliche, biologische Wirkung neuer Medikamente. Der Forscher versteht darunter Moleküle, die aus wissenschaftlichen Erkenntnissen der Entzündungsphysiologie abgeleitet und gentechnologisch hergestellt werden, und die meisten Rheumatologen brauchen den Begriff, um die neuen Medikamente von den klassischen Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), beispielsweise dem Methotrexat, abzugrenzen.

Im Gegensatz zu den klassischen Antirheumatica sind Biologica Proteine. Sie müssen daher parenteral verabreicht werden. Biologica greifen sehr zielgerichtet in entzündliche und/oder immunologische Prozesse ein. Viele Biologica sind eine Reproduktion körpereigener Substanzen. Dies erklärt die Tatsache, dass Biologica kaum Nebenwirkungen auf körpereigene Zellen und Organe haben. Man kann Biologica, welche zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eingesetzt werden, grob in Antizytokine und Immunosuppressiva einteilen.

Biologica sind heute in den meisten Ländern für Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritiden (M. Bechterew), Psoriasis und Psoriasisarthropathie sowie für entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn) zugelassen. Es gibt aber auch eine Reihe von Konnektivitiden und Vasculitiden, welche hervorragend auf Biologica ansprechen. Da es sich dabei um Orphan Diseases respektive Orphan Indications (Definition: seltener als 1:10 000) handelt, ist es nicht möglich, grössere Zulassungsstudien durchzuführen. Vor wenigen Jahren wurde schliesslich die zentrale Rolle von Interleukin-1 in autoinflammatorischen Syndromen und der Gicht entdeckt, was neue therapeutische Ansätze gibt.

2. Geschichtliches

Bereits Ende der 80er Jahre war viel bekannt über Mechanismen und Substanzen, die Entzündungsprozesse im menschlichen Körper auslösen, verstärken und chronifizieren. Beispielsweise wusste man, dass Lipopolysaccharide Entzündungen auslösen und dass der Rheumafaktor eine Arthritis verstärkt und chronifiziert. Man wusste ferner um die entzündungshemmende Wirkung

von Cortisol und Aspirin respektive den daraus abgeleiteten Nicht-Steroidalen Anti-Rheumatica (NSAR). Ende der 90er Jahre waren Interleukin-1 IL-1 und Tumornekrose-Faktor (TNF) identifiziert und sequenziert, und man erkannte, dass diese Zytokine verantwortlich sind für Fieber, CRP-Erhöhung und Leukozytose. Mit anderen Worten wurde damals klar, dass Bakterien nicht selbst systemische Entzündung auslösen, sondern dazu Mediatoren notwendig sind. Da diese letztlich der Verständigung und Koordination der verschiedenen Leukozyten-Populationen dienen, wurden und werden sie auch Interleukine genannt.

3. Durchbruch

1985 erschien eine bahnbrechende Publikation in Science, welche belegte, dass Antikörper gegen TNF (damals auch Cachectin genannt) in der Maus die systemische Entzündung blockiert und das Überleben bei Sepsis verbessert (1). Wenig später wurde ein chimärer monoklonaler Antikörper (cA2) bei der Rheumatoiden Arthritis erfolgreich getestet; mit dem Namen Infliximab wird er heute im Arzneimittelkompendium geführt (2). Etwa zeitgleich zu den neutralisierenden Anti-

körpern entdeckte man den natürlichen Rezeptor-Antagonist gegen IL-1 und belegte, dass lösliche TNF-Rezeptoren eine antiinflammatorische Wirkung entfalten. Diese Erkenntnisse läuteten ein neues Zeitalter in der Therapie der entzündlich-rheumatischen Erkrankung ein.

4. Wirkung

Wie erwähnt können die heute verwendeten Biologica grob in Antizytokine und Immunsuppressiva eingeteilt werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:

Antizytokine		
Anti-TNF	Infliximab	chimärer Antikörper gegen TNF α
	Etanercept	TNF Rezeptor 2, gekoppelt an ein Fc eines humanen IgG $_1$
	Adalimumab	Antikörper gegen TNF α
	Certolizumab	pegyliertes Fab Fragment gegen TNF α
	Golimumab	Antikörper gegen TNF α
Anti-IL-1	Anakinra	(natürlicher) IL-1 Rezeptor Antagonist
	Canakinumab	Antikörper gegen IL-1 β
Anti-IL-6	Tocilizumab	Antikörper gegen die IL-6 Rezeptor α -Kette
Immunsuppressiva		
B-Lymphozyten	Rituximab	chimärer Antikörper gegen CD20 (exprimiert durch B-Lymphozyten)
Co-Stimulation	Abatacept	CTLA-Ig, verhindert Co-Stimulation der T-Lymphozyten

4.1. Antizytokine

Infliximab (Remicade) und Etanercept (Enbrel) sind verantwortlich für den Durchbruch der Biologica und waren während Jahren die einzigen im klinischen Alltag überzeugenden Substanzen. Obwohl IL-1 im Forschungslabor ähnlich wichtig war wie der TNF konnte der Rezeptor-Antagonist Anakinra (Kineret) bei den Autoimmunerkrankungen nie überzeugen. Erst mit der Entdeckung der zentralen Rolle von IL-1 bei autoinflammatorischen Syndromen kam für Anakinra eine Renaissance.

Den TNF-Hemmern ist eine sehr rasche und potente Wirkung eigen. In der Regel spüren Patienten innert wenigen Tagen eine substantielle Besserung der systemischen und lokalen Beschwerden, das Krankheitsgefühl verschwindet, die Steifigkeit bessert und die Arthritis klingt ab. Die Wahrscheinlichkeit einer wesentlichen Besserung oder Beschwerdefreiheit beträgt etwa $\frac{1}{3}$, eine mässiggradige Besserung tritt in einem weiteren Drittel ein und in einem Drittel profitieren die Patienten nicht von dieser biologischen Intervention. Je nach Halbwertszeit der Substanzen müssen TNF-Hemmer wöchentlich (Etanercept),

zweiwöchentlich (Adalimumab und Certolizumab), vierwöchentlich (Golimumab) oder achtwöchentlich (Infliximab) verabreicht werden, wobei Infliximab infundiert wird, während die anderen Klassenvertreter subkutan verabreicht werden.

IL-1 spielt neben den autoinflammatorischen Syndromen bei den Kristallarthropathien (Gicht) eine zentrale Rolle. Leider ist Anakinra in der Schweiz nicht auf dem Markt und Canakinumab kann wegen exzessiver Kosten nur bei genetisch determinierten autoinflammatorischen Syndromen therapeutisch eingesetzt werden. Studien zum Einsatz bei Gicht laufen derzeit.

IL-6 trug früher den Namen Hepatocyte-Growth Factor, B Cell Stimulating Factor und war auch eines der sogenannten endogenen Pyrogene. Wir wissen heute, dass die Produktion der Akut-Phaseproteine durch die Leber direkt durch IL-6 induziert wird. Mit anderen Worten führt ein Antagonismus von IL-6 plausiblerweise zu einer profunden Hemmung der systemischen Entzündung, und es ist keine Ausnahme, dass die Transaminasen unter einer Behandlung mit Toci-

lizumab (wenigstens vorübergehend) etwas ansteigen. Die klinische Wirkung auf B-Lymphozyten wird derzeit in Studien zum Systemischen Lupus Erythematosus getestet. Bei Rheumatoider Arthritis ist der Wirkungseintritt von Tocilizumab vergleichbar mit dem Wirkungseintritt bei TNF-Hemmung.

4.2. Immunosuppressiva

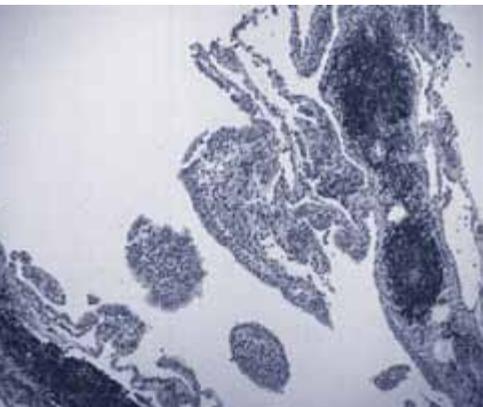
CD20 wird fast ausschliesslich durch B-Lymphozyten exprimiert. Rituximab bindet mit hoher Affinität an dieses Oberflächenmolekül und löst eine rasche Elimination der Zielzellen aus. Untersuchungen am Tage nach Infusion zeigen eine komplette Depletion. Da CD20 weder von den Vorläuferzellen noch von den protektiven Plasmazellen exprimiert wird, kommt es über Monate zu einer Regeneration der B-Lymphozytenpools und tritt keine humorale Immundefizienz ein. Rituximab wird heute in der Regel in Form von zwei Infusionen zu 1 g im Abstand von 2 Wochen infundiert. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass der klinische Effekt einer B-Zelldepletion erst nach Monaten eintritt und der maximale Benefit in der Regel nach 6 Monaten fassbar wird. Es wird derzeit debattiert, ob man aus Kosten-

gründen «on demand» oder im Hinblick auf eine kontinuierliche Wirkung in regelmässigen Abständen (z. B. 6-monatlich) Infusionen wiederholen soll. Neuere Daten über Therapien von Kleingefässvaskulitiden lassen vermuten, dass man bei Verabreichung regelmässiger Infusionen die Dosis auf 500 mg reduzieren kann.

Nach antigener Aktivierung braucht es zusätzliche Signale um T-Lymphozyten zu Effektorzellen zu entwickeln. Abatacept unterbricht diesen co-stimulatorischen Mechanismus. Sekundär kommt es aber auch zu einer Herunterregulierung der Zytokine, z. B. von IL-6. Der Wirkungseintritt von Abatacept liegt zwischen den Antizytokinen und Rituximab. Die meisten Patienten spüren eine Besserung nach 3 bis 4 Infusionen (welche in vierwöchentlichen Abständen verabreicht werden).

5. Nebenwirkung

Eine Antizytokinwirkung ist zwar hoch gezielt, aber nicht spezifisch. Das heisst, jede Form der Entzündung, welche über den blockierten Weg in Gang gesetzt werden sollte, wird gehemmt. Im klini-



Synovialgewebe einer Patientin mit etablierter Rheumatoider Arthritis: verbreiterte Deckzellschicht und lymphozytäre Infiltrate. Die CD20-exprimierenden Zellen erscheinen rot (Immunhistochemie). Durch eine Rituximabtherapie werden diese Zellen eliminiert.

schon Alltag spielt das eine grosse Rolle, denn eine Antizytokinstrategie wird die Zeichen eines bakteriellen Infektes profund dämpfen. Eine Staphylokokkenarthritis kann anstatt mit hohem Fieber und starken Schmerzen mit leichtem Unwohlsein und leichten Bewegungsschmerzen einhergehen. Dies müssen sowohl Arzt wie auch Patient wissen. Im Falle einer IL-6-Hemmung kommt erschwerend dazu, dass auch die Synthese der Akut-Phasenproteine durch die Le-

ber gehemmt wird und deshalb das CRP normal sein kann. Bei TNF-Hemmern ist die Hemmung der Akutphase weniger ausgeprägt, vermutlich da IL-6 auch via IL-1 induziert werden kann.

TNF spielt bei der Granulombildung und der Elimination von intrazellulären Erregern eine wichtige Rolle, was erklärt, weshalb eine latente Tuberkulose durch TNF-Hemmung reaktiviert werden kann. Vor Beginn einer TNF-Hemmung gilt es eine latente Tbc auszuschliessen. Heute wird dies mit Anamnese und Tbc-spezifischem Immunnachweis, einem sogenannten Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) durchgeführt (3).

Anakinra als natürlicher IL-1-Rezeptor-Antagonist hat eine Wirkungsdauer von lediglich einem Tag. Die Infektproblematik ist wohl vor allem deshalb weniger vordergründig als bei TNF- und IL-6 Hemmung. Ob Canakinumab, ein neutralisierender Antikörper von IL-1, zu relevanten Infektproblemen führt, bleibt abzuwarten.

Wiederkehrend sind die Fragen nach Teratogenizität und Karzinogenizität der Antizytokine. Der TNF ist durch seinen

Namen vorbelastet (als Faktor, der für die Tumor-Nekrose zuständig ist). Daten aus verschiedenen Landesregistern und die Erfahrung bei über 2 Millionen Patienten haben aber bislang weder überzeugende Daten betreffend teratogener noch karzinogener Nebenwirkung gezeigt. In einer rezenten Studie über Spermio-genese konnten wir sogar nachweisen, dass die Qualität von Spermien unter TNF-Hemmung besser ist als bei florider Erkrankung (4). Diskutiert man die Frage der Karzinogenese, so sei darauf hingewiesen, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen im Schnitt eine dreimal höhere Lymphominzidenz haben als ein gesundes Kontrollkollektiv. Bei der Rheumatoiden Arthritis wurde bereits vor Jahren nachgewiesen, dass die Lymphominzidenz mit der Krankheitsaktivität korreliert (5). Es stellt sich daher vielmehr die Frage, ob durch Kontrolle der Krankheitsaktivität möglicherweise eine Reduktion der Lymphominzidenz erreicht werden könnte.

Die bisherigen Daten und die Erfahrung zeigen, dass die genannten immunosuppressiven Interventionen zu keiner wesentlichen Steigerung der Infektraten oder zu einer Zunahme von atypischen

Infekten führen. Dies hat naheliegenderweise einen Einfluss auf die Wahl eines Biologicum. Je nach Infektrisiken und Vorgeschichte wird der behandelnde Arzt eher eine Antizytokin-Strategie oder eine B-Zelldepletion respektive Hemmung der Co-Stimulation wählen. Ob die repetitive Gabe eines B-Lymphozytendepletierenden Antikörpers wie Rituximab langfristig doch Folgen hat, ist nicht schlüssig gezeigt. Zwar wird dieser Antikörper seit langem in der Onkologie verwendet. Die Erfahrungen an Lymphompatienten können aber naheliegenderweise nicht 1:1 auf Patienten mit Rheumatoider Arthritis übertragen werden. In unserem Kollektiv konnten wir eine signifikante und anhaltende Abnahme der protektiven Antikörper bei denjenigen Patienten nachweisen, die sehr gut auf die Therapie ansprachen.

Da es sich bei allen Biologica um Proteine handelt, muss grundsätzlich mit immunologischen Reaktionen (des Empfängers) gerechnet werden. Nicht nur die chimären Moleküle (Infliximab und Rituximab) enthalten «fremde» Strukturanteile, sondern auch die humanen, nämlich in ihrer antigenerkennenden Domäne. Dementsprechend wurden von

den Herstellern für all diese Substanzen neutralisierende Antikörper im %-Bereich mitgeteilt. Eine immunologische Ausnahme bildet Etanercept, denn die Bindung von TNF erfolgt über die natürliche Rezeptordomäne. Von einem herstellerunabhängigen Forschungslabor, welches sich der Thematik neutralisierender Antikörper widmet, konnten bislang für Etanercept in keinem einzigen Falle neutralisierende Antikörper gefunden werden.

Die Immunreaktionen auf Biologica reichen von milden Infusionsreaktionen bis zum anaphylaktischen Schock (6). Obwohl die Frequenzen schwerer Nebenwirkungen auf die Biologica sehr unterschiedlich sind, muss jede Person bzw. jede Institution, welche Infusionen verabreicht, über eine adäquate Schulung und die notwendigen Notfallmedikamente verfügen. Auf Wunsch kann über den Autor ein Notfallfaltblatt in Taschenformat bezogen werden.

6. Kosten

Die Kosten für eine Biologictherapie belaufen sich auf Grössenordnung 15 000–20 000 CHF/Jahr. An dieser Stelle

sei daran erinnert, dass weder die Ärzte noch die Patienten für die Preisgestaltung zuständig sind. Der Autor ist nach wie vor beeindruckt, dass Infliximab als erster Antikörper im klinischen Einsatz etwa 10 CHF/mg kostet und Canakinumab, welches mehr als 10 Jahre später auf den Markt kam, mehr als 10-mal teurer ist. Entscheidend sind hier nicht einmal die nackten Kosten, sondern vielmehr die Tatsache, dass solche Preise die off-label Nutzung de facto verunmöglichen. Im Klartext heisst dies: Aus Kostengründen werden gewissen Patienten Biologica vorenthalten.

Der Nutzen der Biologica, eingesetzt im richtigen Zeitpunkt beim richtigen Patienten in der richtigen Dosierung, ist hoch und rechtfertigt die Kosten auch gemäss pharmakoökonomischen Berechnungen (7,8). Dies gilt insbesondere, wenn der Betroffene dadurch die Erwerbstätigkeit erhalten oder wiedererlangen kann. Was nach wie vor ein Problem darstellt, ist die Frage des Zuganges der Patienten zur Therapie. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Diagnosestellung beim Morbus Bechterew noch immer 5 bis 7 Jahre hinter dem Beschwerdebeginn hinterherhinkt. Ein weiterer Aspekt ist die

Frage der Therapiedauer. Wann kann eine Biologicatherapie ausgeschlichen werden und wodurch wird sie ersetzt? Solche Fragen können nur im Rahmen einer prospektiven Datenerhebung beantwortet werden. In der Rheumatologie besteht seit über 10 Jahren ein qualitätssicherndes Instrument, das sogenannte Swiss Clinical Quality Management (www.scqm.ch). Sämtliche Patienten, welche mit Biologica behandelt werden, sollten in diesem Register aufgenommen werden.

Literatur

1. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*. 1985 Aug 30;229(4716):869–71.
2. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994 Oct 22;344(8930):1105–10.
3. Villiger PM, Zellweger JP, Möller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend? *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):238–43. Review
4. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1842–4. Epub 2010 Jul 7.
5. Baecklund E, Ekblom A, Sparén P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ*. 1998 Jul 18;317:180–1.
6. Hausmann OV, Seitz M, Villiger PM, Pichler WJ. The complex clinical picture of side effects to biologicals. *Med Clin North Am*. 2010 Jul;94(4):791–804.
7. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006 Nov;10(42):1–229.
8. Lyseng-Williamson KA, Foster RH. Infliximab: a pharmaco-economic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2):107–32.