

Z Rheumatol

<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0498-2>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim



CrossMark

C. Kneitz¹ · C. Fiehn²¹ Rheumatologische Facharztpraxis Schwerin, Schwerin, Deutschland² Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie und Belegarztpraxis der ViDia-Kliniken Karlsruhe, Medical Center Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland

In-label-Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen

Der zulassungsgemäße Einsatz von immunmodulierenden Substanzen (hier als In-label-Therapie dargestellt) ist die Basis der medikamentösen Therapie von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen. Der Zulassung von biologischen DMARDs („biological disease-modifying antirheumatic drugs“) liegen in allen Fällen eine Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfung in Form von kontrollierten Studien zugrunde. Dies gilt nicht zwangsläufig für die älteren Basistherapeutika, wie z. B. Gold oder auch Methotrexat (MTX). Gerade zum Einsatz von MTX wurden wichtige Erfahrungen erst durch den Einsatz der Substanz in zur Zulassung von bDMARDs durchgeführten kontrollierten Studien gewonnen. Die jeweiligen Fachinformationen, welche die Zulassungen beschreiben, erhalten deswegen wichtige Ergänzungen durch Leitlinien und Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) oder multinationaler Projekte wie z. B. der 3e-Initiative [10]. Diese beschreiben den Einsatz der Substanzen in der klinischen Praxis oft sehr viel besser als die eigentlichen Zulassungstexte.

In-label-Therapie

Im Folgenden soll eine Darstellung der für die einzelnen entzündlichen Gelenkerkrankungen bei Erwachsenen zugelassenen Substanzen, aufgliedert nach csDMARDs („conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs“), bDMARDs („biological disease-modifying antirheumatic drugs“; Biologika) und tsDMARDs („targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs“), erfolgen, wobei die bDMARDs

nochmals entsprechend den verschiedenen Erkrankungsgruppen differenziert werden. Da sich Biosimilars im Zulassungstext grundsätzlich nicht von den Originalsubstanzen unterscheiden, wird auf diese nicht gesondert eingegangen werden. In **Tab. 1** findet sich eine Zusammenstellung der derzeit zur Therapie entzündlich rheumatischer Systemerkrankungen zugelassenen bDMARDs sowie deren Zulassung für die wichtigsten Erkrankungen. Da die Bedingungen für einen zulassungsgemäßen Gebrauch noch einer weiteren Differenzierung bedürfen, wird hierauf gesondert eingegangen. Alle Angaben beruhen auf dem veröffentlichten Zulassungstext auf der Basis der Produktinformationen (Quelle: „Rote Liste“), wobei an vielen Stellen eine wertende Zusammenfassung der Autoren vorgenommen werden musste. Wir verweisen an dieser Stelle ausdrücklich darauf, dass die hier erfolgte Darstellung lediglich eine Orientierung geben kann und eine Überprüfung der Medikation im Einzelfall nicht ersetzt.

Zulassungsgemäßer Einsatz von cs- und bDMARDs

„Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs“

Sowohl nach der alten S1-Leitlinie von 2012 [6] als auch der neuen, derzeit in Druck befindlichen S2e-Leitlinie [4] und auch der EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlung [8] zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) mit DMARD wird MTX ab Diagnosestellung als erstes DMARD empfohlen. Leflunomid (LEF) ist bei

evtl. Kontraindikationen gegen MTX in diesem Stadium die primäre Alternative. Im weiteren Verlauf der RA spielen dann das Antimalariamedikament Hydroxychloroquin (HCQ) sowie Sulfasalazin (SSZ), die wie auch LEF als Kombinationspartner von MTX eingesetzt werden können, eine Rolle.

» Zur Behandlung der RA mit DMARDs wird MTX ab Diagnosestellung als erstes DMARD empfohlen

Zur Kombination mehrerer DMARDs, aber auch von DMARDs mit anderen Substanzen ist zu sagen, dass Zulassungen prinzipiell Kombinationen nicht einschränken. In einem Zeitalter der Polypharmazie muss der Arzt entscheiden, welche Kombinationen von Medikamenten medizinisch, pharmakologisch und ökonomisch vertretbar und sinnvoll sind. Der Zulassungstext ist also zu trennen von Empfehlungen der Kombination z. B. von MTX und LEF und v. a. auch Empfehlungen und Vorgaben zur Wirtschaftlichkeit von Kombinationen. Die Kombination von LEF mit einem bDMARD kann also u. U. Regresse nach sich ziehen, da sie als unwirtschaftlich eingestuft wurde [1], sie ist aber nicht „off-label“. Umgekehrt gibt es Substanzen, die lediglich in Kombination mit einer anderen Substanz zugelassen wurden. Dies betrifft z. B. die bDMARDs Infliximab, Golimumab, Rituximab und Abatacept, die bei der RA nur in Kombination mit einer Therapie mit MTX zugelassen sind. Der Verzicht auf diese Kombination, der zumindest

Tab. 1 Biologika und „targeted synthetic DMARDs“ (tsDMARDs)

	Struktur	Target	Rheumatoide Arthritis	Psoriasis-arthritis	Spondylitis ankylosans	nr-axSPA	Darreichung
Adalimumab (Humira®)	mAb	TNF-α	+	+	+	+	s.c.
Certolizumab (Cimzia®)	PEGyliertes Fab-Fragment	TNF-α	+	+	+	+	s.c.
Etanercept (Benepali®, Enbrel®, Erelzi®)	Fusionsprotein	TNF-α	+	+	+	+	s.c.
Golimumab (Simponi®)	mAb	TNF-α	+	+	+	+	s.c.
Infliximab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®, Flixabi®)	Chimärer mAb	TNF-α	+	+	+	-	i.v.
Anakinra (Kineret®)	R-Antagonist	IL-1	+	-	-	-	s.c.
Abatacept (Orencia®)	Fusionsprotein	CD-28	+	+	-	-	s.c./i.v.
Rituximab (MabThera®)	mAb	CD-20	+	-	-	-	i.v.
Tocilizumab (RoActemra®)	mAb	IL-6R	+	-	-	-	s.c./i.v.
Sarilumab (Kevzara®)	mAb	IL-6R	+	-	-	-	s.c.
Baricitinib (Olumiant®)	„Small molecule“	JAK (Spezifität für JAK 1–3, Tyk2)	+	-	-	-	p.o.
Tofacitinib (Xeljanz®)	„Small molecule“	JAK (Spezifität für JAK 1 und 2)	+	-	-	-	p.o.
Ustekinumab (Stelara®)	mAb	IL-12/IL-23	-	+	-	-	s.c.
Secukinumab (Cosentyx®)	mAb	IL-17	-	+	+	-	s.c.
Ixekizumab (Talz®)	mAb	IL-17a	-	+	-	-	s.c.
Apremilast (Otezla®)	„Small molecule“	PDE-4-Inhibitor	-	+	-	-	p.o.

nr-axSPA nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, mAb monoklonaler Antikörper, TNF Tumor-Nekrose-Faktor, IL Interleukin, CD „cluster of differentiation“, JAK Janus-Kinase-Inhibitor, PDE Phosphodiesterase

Tab. 2 „Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs“ (csDMARDs)

	Methotrexat	Leflunomid	Sulfasalazin	Antimalaria	Cyclosporin	Azathioprin	Gold
RA	+	+	+	+	+	+	+
PsA	+	+	-	-	-	-	+
SpA/nr-axSpA	-	-	-	-	-	-	-

RA rheumatoide Arthritis, PsA Psoriasisarthritis, SpA/nr-axSpA Spondyloarthritis/nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

im Falle der ersten 3 genannten Substanzen nach der Studienlage auch zu einem stärkeren Wirkverlust führt, würde diese Therapie also zur Off-label-Therapie machen.

Zum Einsatz von Antimalariamedikamenten ist zu sagen, dass in Deutschland sowohl HCQ (Quensyl®) wie auch Chloroquin (Resochin®) zur Behandlung der RA zugelassen sind. CQ hat jedoch gegenüber HCQ eine höhere Rate an Makulopathien [7], ohne dass dem Hinweis für eine bessere Wirksamkeit entgegenstehen. HCQ sollte daher CQ vorge-

zogen werden. Die entsprechenden Behandlungsempfehlungen für Antimalariamittel der Kommission Pharmakotherapie der DGRh werden derzeit überarbeitet.

Während MTX, HCQ, SSZ und LEF bei der RA alle noch angewendet werden, gerät die Zulassung für Substanzen wie Cyclosporin A, Azathioprin und Gold mehr und mehr in Vergessenheit, da effektivere Alternativen zur Verfügung stehen (Tab. 2). Intramuskuläres Gold steht inzwischen in Deutschland auch nicht mehr zur Verfügung.

Für die Behandlung der Psoriasisarthritis (PsA) sind MTX, LEF und Gold als csDMARD zugelassen. Der PDE(Phosphodiesterase)-IV-Inhibitor Apremilast kommt noch dazu, der aber je nach Definition auch zu den tsDMARDs gezählt wird. Nach den Empfehlungen der GRAPPA [3] ist MTX weiterhin das DMARD der ersten Wahl zur Behandlung der PsA, auch wenn die Studienlage für MTX in dieser Indikation tatsächlich schlecht ist [5]. MTX hat jedoch im Gegensatz zu anderen DMARDs eine gute Wirkung auf die Psoriasis der Haut. In den aktuellen Empfehlungen zur Behandlung der PsA werden die Kategorien der Erkrankung, d. h. ob z. B. eine Enthesitis, Daktylitis, Arthritis, eine Haut- oder Nagelpsoriasis oder eine Wirbelsäulenbeteiligung besteht, sehr stark gewertet. MTX ist hier primär nur für die Arthritis und als Zweitlinientherapie auch für die Haut, die Nägel

und die Daktylitis vorgesehen. Bei der Enthesitis und der Wirbelsäulenbeteiligung sollte es nicht gegeben werden, da keine Hinweise auf eine Wirksamkeit existieren.

Für die ankylosierende Spondylitis (AS) ist kein csDMARD zur Therapie zugelassen. SSZ hat jedoch eine erwiesene Wirkung zur Behandlung von peripheren Arthritiden im Rahmen von axialen Spondyloarthritiden (axSpA). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass SSZ schubverhindernd bei rezidivierenden anterioren Uveitiden im Rahmen einer axSpA wirkt. Der Einsatz von SSZ kann deshalb bei den Spondyloarthritiden durchaus sinnvoll und indiziert sein [9]. Dies entspricht dann aber einer Off-label-Therapie.

Bei den insgesamt verhältnismäßig niedrigpreisigen csDMARDs sind die wissenschaftliche Datenlage, die jeweils aktuellen Empfehlungen und die medizinische Vernunft daher in der Regel wichtiger als der konkrete Zulassungstatus bzw. der Text der Fachinformation. Dies liegt auch daran, dass die Zulassungstexte oft viele Jahrzehnte alt sind und inzwischen sehr viel mehr Erkenntnisse zu dem sachgemäßen Einsatz der Substanzen existieren. So ist z. B. die Therapie der RA gemäß Zulassungstext nur dann indiziert „wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder NSAR nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird oder bei primär besonders aggressiv („maligne“) verlaufenden Formen der RA“. Darüber hinaus wird Frauen empfohlen „... möglichst vor Beginn der Behandlung eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen. Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit der Spermakonservierung beraten lassen“ (Fachinformation Metex 15 mg PEN®). All dies entspricht weder der aktuellen Empfehlungslage noch dem wissenschaftlichen Stand.

Bei den csDMARD müssen also veraltete Zulassungstexte im Sinne einer modernen und dem Patienten gemäßen Medizin interpretiert werden. Tatsächlich spielt die In-label- und Off-label-Diskussion bei den csDMARDs im Gegensatz zu den bDMARDs auch nur eine untergeordnete Rolle. Hiervon unabhängig

Z Rheumatol <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0498-2>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

C. Kneitz · C. Fiehn

In-label-Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen

Zusammenfassung

Der zulassungsgemäße Gebrauch von medikamentösen Substanzen ist eine Grundvoraussetzung für eine sichere Therapie und wird oft auch mit der Erstattungsfähigkeit verknüpft. Dabei ist die Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung (Off-label-Therapie) eine in der Rheumatologie häufig geübte Praxis, da gerade für seltene Erkrankungen oft keine ausreichende Prüfung im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen kann. Diese Übersicht soll einen Überblick über den zulassungsgemäßen Gebrauch von krankheitsmodifizierenden Medikamenten („disease-modifying antirheumatic drugs“ [DMARDs]) geben. Es ist zu beachten, dass es hiervon abweichende Behandlungsrichtlinien gibt, die auf Leitlinien oder Empfehlungen

von Behörden wie dem Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) beruhen. Ein weiteres Beispiel ist, dass eine Anpassung der Dosis nach Erreichen des Therapieziels nur für einen Teil der Substanzen im Krankheitsverlauf vorgesehen ist. Hier wäre es wünschenswert, durch Studien, welche die entsprechenden Fragen adressieren, eine Anpassung oder Ergänzung des jeweiligen Labels zu erreichen, wie es jetzt beispielsweise für die Therapie mit Certolizumab in der Schwangerschaft gelungen ist.

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Psoriasisarthritis · Axiale Spondyloarthritis · „Disease-modifying antirheumatic drugs“ · Rheumatologie

In-label treatment of inflammatory joint diseases

Abstract

The correct use of therapeutic agents in accordance with their approved label is a requirement for a safe therapy and is often linked to the possibility of reimbursement; however, the use of drugs outside the label approval (off-label treatment) is a commonly used practice in rheumatology. This occurs because sufficient clinical trials are often lacking, particularly for rare diseases. This overview gives an insight into the correct use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). It should be noted that there are divergent treatment guidelines that are based on guidelines or recommendations

from public authorities, such as the Federal Joint Committee (GBA). A further example is that modifying the dose when the treatment goal is reached is only intended for some of the drugs in the course of the disease. Clinical trials which address such questions could help to modify or add to the label, as for example has now been successfully achieved for the treatment with certolizumab in pregnancy.

Keywords

Rheumatoid arthritis · Psoriatic arthritis · Axial spondyloarthritis · Disease-modifying antirheumatic drugs · Rheumatology

besteht die Notwendigkeit einer detaillierten Aufklärung über einen evtl. Off-label-Gebrauch, da Haftungsfragen dadurch durchaus berührt sein können.

„Biological disease-modifying antirheumatic drugs“

Rheumatoide Arthritis

Besonders bei der Zulassung der einzelnen bDMARDs zur Therapie der RA lohnt eine differenzierte Betrachtung. Hier muss zwischen verschiedenen Zulassungsformen unterschieden werden (Tab. 3):

- „naive“ Patienten (hatten vorher noch keine Basistherapie erhalten),
- Kombination mit MTX zwingend,
- Monotherapie bei Versagen oder Unverträglichkeit von MTX möglich,
- Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Versagen,
- Zulassung auch in der Schwangerschaft.

Diese unterschiedlichen und nicht in allen Fällen medizinisch vollständig nachvollziehbaren Unterschiede basieren auf dem Vorliegen oder Fehlen entsprechender Zulassungsstudien und schließen daher nicht zwangsläufig aus, dass ein nicht

Tab. 3 Zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassene Biologika

	Naive RA (ohne MTX-Vorthherapie) ^a	Kombination mit MTX	Mono-therapie ^a	Nur TNF-Versager	Schwangerschaft
Adalimumab (Humira®)	+	+	+	-	-
Certolizumab (Cimzia®)	+	+	+	-	+
Etanercept (Benepali®, Enbrel®, Erelzi®)	+	+	+	-	-
Golimumab (Simponi®)	+	+	-	-	-
Infliximab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®, Flixabi®)	+	+	-	-	-
Anakinra (Kineret®)	-	+	-	-	-
Abatacept (Orencia®)	+ ^a	+	-	-	-
Rituximab (MabThera®)	-	+	-	+	-
Tocilizumab (RoActemra®)	+ ^b	+	+	-	-
Sarilumab (Kevzara®)	-	+	+	-	-
Baricitinib (Olumiant®)	-	+	+ ^c	-	-
Tofacitinib (Xeljanz®)	-	+	+ ^d	-	-

MTX Methotrexat, TNF Tumor-Nekrose-Faktor

^aTherapie der hochaktiven und progressiven RA bei Erwachsenen (Abatacept)

^bTherapie bei der schweren, aktiven und progressiven RA bei Erwachsenen (Tocilizumab)

^cMonotherapie oder in Kombination mit MTX (Baricitinib)

^dKann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (Tofacitinib)

Tab. 4 Rheumatoide Arthritis: zulassungsgemäßer Einsatz von DMARD^a („disease-modifying antirheumatic drug“) – csDMARD („conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug“)

Medikament	Dosierung	Zu beachten
MTX ^b	15–30 mg 1-mal/Woche p. o. oder s. c	Dosisanpassung und relative Kontraindikation bei Niereninsuffizienz Die Gabe von Folat 5–10 mg p. o. 24 h nach MTX-Gabe wird zur Verhinderung von Transaminasenanstieg empfohlen
Leflunomid	1-mal 10–20 mg täglich p. o.	Initial 3 Tage je 100 mg möglich Cave: RR- oder Transaminasenanstieg, Polyneuropathien möglich
Sulfasalazin	2-mal 1 g täglich p. o.	Initial allmähliche Dosissteigerung der Tagesdosis um 1 Tbl./Woche, ggf. Dosissteigerung auf 3-mal 1 g tgl.
Hydroxychloroquin	200–400 mg täglich	Körpergewichtsadaptierte Dosis: 30–49 kgKG: 200 mg/Tag 50–64 kgKG: 200 mg/400 mg im Wechsel Ab 65 kgKG: 400 mg/Tag

MTX Methotrexat, RR Blutdruck nach Riva-Rocci, KG Körpergewicht

^abasierend auf der Fachinformation

^bText der Fachinformation angepasst an Konsens- und evidenzbasierte Empfehlungen [3, 8]

zulassungskonformer Einsatz einzelner Substanzen unwirksam wäre. Anzumerken ist weiterhin, dass die Formulierungen im Zulassungstext oft leicht abweichen und somit einen gewissen Raum für Interpretationen zulassen. So ist eine Monotherapie mit einem bDMARD oder tsDMARD dann möglich, wenn eine Kombination mit MTX

- „nicht sinnvoll ist“ (Adalimumab),
- „ungeeignet ist“ (Certolizumab),
- „nicht möglich ist“ (Etanercept),
- „eine MTX-Unverträglichkeit besteht oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX als unangemessen erscheint“ (Tocilizumab),

- „nicht vertragen wird oder eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist“ (Tofacitinib).

Baricitinib kann demgegenüber als Monotherapie oder in Kombination mit MTX eingesetzt werden.

Schließlich galt bislang eine Therapie mit bDMARDs in der Schwangerschaft als kontraindiziert. Erst kürzlich erfolgte eine Ausweitung des Labels von Certolizumab, was jetzt eine Therapie auch in der Schwangerschaft und Stillzeit ermöglicht.

Psoriasisarthritis

Hier erfolgt die Zulassung der Substanzen in der Regel zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasisarthritis (PsA) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben, wobei anders als bei der RA zumeist keine Begleittherapie mit MTX gefordert wird. Für Infliximab und Certolizumab wird allerdings explizit formuliert, dass die Therapie in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist, verabreicht werden sollte. Im Zulassungstext für Certolizumab findet sich die Anmerkung, dass MTX weiter verabreicht werden sollte. Die Zulassungstexte der anderen TNF-Blocker sowie von Secukinumab, Ustekinumab, Ixekizumab, Abatacept und Apremilast unterscheiden sich hiervon nicht wesentlich. Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass bei der PsA eine Monotherapie unter den genannten Bedingungen für alle erwähnten Substanzen möglich ist.

Spondylitis ankylosans, axiale Spondyloarthritis und nichtröntgenologische Spondyloarthritis

Die zur Zulassung der TNF-Blocker und von Secukinumab führenden Studien wiesen ein relativ einheitliches Design auf, sodass die genannten Substanzen alle zur Behandlung der schweren, aktiven Spondylitis ankylosans (AS) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben, zugelassen worden

Tab. 5 Rheumatoide Arthritis: zulassungsgemäßer Einsatz von DMARD^a („disease-modifying antirheumatic drug“) – bDMARD („biological disease-modifying anti-rheumatic drug“)

Wirkstoff/Wirkmechanismus	Dosierung	Bemerkungen
Adalimumab (Humira®) TNF-Inhibitor	40 mg s. c. alle 2 Wochen	Biosimilars in Zulassung (Amgevita® und Solymbic®)
Certolizumab-pegol (Cimzia®) TNF-Inhibitor	400 mg s. c. in Woche 0, 2, 4, dann 200 mg s. c. alle 2 Wochen	In Schwangerschaft zugelassen wegen nur minimaler Plazenta- gängigkeit
Etanercept (Enbrel®) TNF-Inhibitor	50 mg s. c. 1-mal/Woche oder 2-mal 25 mg/Woche s. c.	Biosimilars zugelassen oder in Zulassung (Benepali®, Erelzi®)
Golimumab (Simponi®) TNF-Inhibitor	50 mg s. c. 1-mal/Monat	Bei RA nur in Kombination mit, bei AS und PsA auch ohne MTX zugelassen Bei >100 kg Körpergewicht Dosissteigerung auf 100 mg möglich
Infliximab (Remicade®) TNF-Inhibitor	RA: 3 mg/kg als Infusion in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen PsA: 5 mg/kg als Infusion in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen AS: 5 mg/kg als Infusion in Woche 0, 2, 6, dann alle 6 bis 8 Wochen	Bei RA nur in Kombination mit MTX, bei AS und PsA auch ohne MTX zugelassen Schrittweise Dosiserhöhung bis maximal 7,5 mg/kg möglich Biosimilars zugelassen (Inflectra®, Remsima®)
Abatacept (Orencia®) Hemmstoff der T-Zell-Aktivierung (CTLA-4-Ig)	125 mg s. c./Woche oder 10 mg/kg als Infusion Woche 0, 2, 4, dann 4-wöchentlich	Bei RA nur in Kombination mit MTX, bei PsA auch ohne MTX zugelassen (PsA nur s. c.)
Rituximab (MabThera®) B-Lymphozyten-Depletor Anti-CD20	Infusion mit 1000 mg i. v. an Tag 0 und 14	Bei RA nur in Kombination mit MTX und nach Versagen eines TNF-Inhibitors zugelassen Prämedikation vor Infusion mit 100 mg Methylprednison Biosimilars zugelassen (Rixathon®, Truxima®) Wiederholung der Zyklen alle 6 Monate empfohlen [2], laut Fachinfo dagegen bei Zunahme der Krankheitsaktivität
Tocilizumab (RoActemra®) Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitor	162 mg s. c./Woche oder 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen	Präferiert als bDMARD, wenn MTX nicht gegeben werden kann
Sarilumab (Kevzara®) Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitor	200 mg s. c. alle 2 Wochen	Präferiert als bDMARD, wenn MTX nicht gegeben werden kann
Anakinra (Kineret®) Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist	100 mg s. c. täglich	Bei RA wegen geringerer Wirksamkeit nur noch selten einge- setzt

TNF Tumor-Nekrose-Faktor, PsA Psoriasisarthritis, AS Spondylitis ankylosans, MTX Methotrexat

^abasierend auf der Fachinformation

sind. Die Unterschiede liegen hier eher in der klinischen Wirksamkeit als im Label. Zu beachten ist, dass Infliximab und Secukinumab nicht zur Therapie der nichtröntgenologischen Spondyloarthritis (SpA) zugelassen sind.

Dosierung

Eine Übersicht über die laut Fachinformation vorgesehenen Dosierungen und Applikationsformen von cs-, b- und tsDMARD findet sich in [Tab. 4, 5 und 6](#) für die RA und [Tab. 7](#) für die PsA.

Grundsätzlich stellt auch jede Abweichung von der empfohlenen Dosierung bzw. dem angegebenen Therapieintervall eine Off-label-Therapie dar. Auch hier finden sich erhebliche Unterschiede zwischen den Substanzen, die auch die einzelnen Indikationen betroffen können.

„Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs“

Bei bereits seit Jahrzehnten zugelassenen Substanzen ergeben sich in der Praxis hier durchaus Widersprüche, da aktuelle Empfehlungen von der Produktinformation abweichen können. So beträgt die empfohlene Initialdosis von MTX zur Therapie der RA 7,5 mg/Woche (Fachinformation Metex 15 mg PEN). Hier wird ausgeführt, dass je nach Krankheitsaktivität bei guter Verträglichkeit eine schrittweise Steigerung der Initialdosis um 2,5 mg MTX möglich ist. Weiter wird darauf hingewiesen, dass alternativ auch ein Beginn mit einer höheren Dosis möglich ist, die Höchstdosis jedoch 20 mg/Woche beträgt. Bei der Therapie der PsA wird eine einmalige Testdosis (2,5–5 mg) zur Abschätzung der Toxizität

empfohlen. Hier kann bei unveränderten Laborwerten nach 1 Woche 7,5 mg MTX begonnen werden. Eine schrittweise Dosissteigerung um 5–7,5 mg/Woche unter Überwachung der Laborparameter bis zum optimalen Therapieergebnis ist möglich, die Maximaldosis beträgt hier 30 mg/Woche.

» Aktuelle Empfehlungen können von der Produktinformation abweichen

Bei Einleitung einer Therapie mit Leflunomid wird nach wie vor eine in der Praxis nur noch selten verwendete Initialdosis von 100 mg über 3 Tage und dann eine Erhaltungstherapie mit 10–20 mg/Tag empfohlen.

Tab. 6 Rheumatoide Arthritis (RA): zulassungsgemäßer Einsatz von DMARD^a („disease-modifying antirheumatic drug“) – tsDMARD („targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug“)

Substanz	Zugelassene Indikation	Kombination	Dosierung	Wichtige Kontraindikationen
Baricitinib (Olumiant®)	Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Als Monotherapie oder in Kombination mit MTX	4 mg p. o. 1-mal täglich	Krea-Clearance <30 ml/min Schwere Leberfunktionsstörung Zytopenie (Hb < 8 g/l, Lymphozyten < 0,5 × 10 ⁹ /l, Neutrophile < 1 × 10 ⁹ /l)
Tofacitinib (Xeljanz®)	Wie oben	In Kombination mit MTX Als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist	5 mg p. o. 2-mal täglich	Schwere Leberfunktionsstörung Zytopenie (Hb < 9 g/l, Lymphozyten < 0,75 × 10 ⁹ /l, Neutrophile < 1 × 10 ⁹ /l)

MTX Methotrexat

^abasierend auf der Fachinformation

Dosisanpassung: Baricitinib: 2 mg täglich bei Patienten über 75 Jahre, Krea-Clearance von 30–60 ml/min oder gleichzeitige Gabe von Probenecid; Tofacitinib: 5 mg 1-mal täglich bei Krea-Clearance <30 ml/min oder gleichzeitige Gabe von Medikamenten mit mittelstarker Hemmung des Cytochroms P450 3A4 oder starker Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol oder Ketoconazol)

Tab. 7 Psoriasisarthritis und Spondylitis ankylosans: bDMARD („biological disease-modifying antirheumatic drug“) – zusätzlich zu in Tab. 4, 5 und 6 aufgelisteten Substanzen mit Zulassung in dieser Indikation

Wirkstoff/Wirkmechanismus	Dosierung	Bemerkungen
Secukinumab (Cosentyx®) IL-17-Inhibitor	PsA: 150 mg s. c. (TNF-Inhibitor naiv) bzw. 300 mg s. c. (inadäquates Ansprechen von TNF-Inhibitoren) Woche 0, 1, 2, 3, 4, dann alle 4 Wochen AS: 150 mg s. c. Woche 0, 1, 2, 3, 4, dann alle 4 Wochen	–
Ixekizumab (Taltz®) IL-17-Inhibitor	PsA: 160 mg s. c. Woche 0, dann je 80 mg alle 4 Wochen Bei Plaquesoriasis: 160 mg s. c. Woche 0, dann 80 mg in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12, dann weiter alle 4 Wochen	–
Ustekinumab (Stelara®)	45 mg s. c. Woche 0, 4, dann alle 3 Monate	Bei >100 kgKG Dosissteigerung auf 90 mg s. c.
Apremilast (Otezla®) PDE-IV-Inhibitor	30 mg p. o. 2-mal 1	Initial über 6 Tage Dosisaufbau mit 10 mg beginnend in einem Starterpaket

PsA Psoriasisarthritis, AS Spondylitis ankylosans, IL Interleukin, PDE Phosphodiesterase, TNF Tumor-Nekrose-Faktor, KG Körpergewicht

Die Therapie mit Sulfasalazin wird eingeschlichen, hier ist darauf zu verweisen, dass bei ungenügendem Ansprechen die Tagesdosis auf 3-mal 1000 mg, maximal sogar bis auf 4000 mg/Tag gesteigert werden darf.

„Biological disease-modifying antirheumatic drugs“

Dosisanpassung laut Fachinformation (s. auch **Tab. 4, 5 und 6**):

- In Abhängigkeit von der Klinik:
Laut Fachinformation ist bei der Applikation von Infliximab zur Therapie der RA sowohl eine Steigerung der Dosis (um ca. 1,5 mg Infliximab/kgKG [Körpergewicht] 1-mal alle 8 Wochen bis auf maximal 7,5 mg/kgKG) wie auch eine Verkürzung des

Dosisintervalls (3 mg/kgKG/1-mal alle 4 Wochen) möglich, während bei der gleichen Substanz für die PsA eine Verträglichkeit und Wirksamkeit nur für Infusionen von 5 mg/kgKG 1-mal alle 8 Wochen, für die AS alle 6 bis 8 Wochen belegt ist.

- In Abhängigkeit vom Körpergewicht:
Die Dosis von Golimumab kann bei Patienten >100 kgKG, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erreichten, von 50 auf 100 mg monatlich gesteigert werden. Bei einer Therapie mit Ustekinumab wird für Patienten mit einem Gewicht über 100 kgKG alternativ eine höhere Dosierung (90 mg s. c. statt 45 mg s. c.) empfohlen.
- In Abhängigkeit von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten:

Bei einzelnen Substanzen fielen im Rahmen der Zulassungsstudien Nebenwirkungen, wie z. B. Leukopenien oder ein Anstieg der Leberwerte, auf, aus denen Empfehlungen zur Dosisanpassung der einzelnen Substanzen resultieren. Dies gilt z. B. für Baricitinib, Tofacitinib sowie für Sarilumab und Tocilizumab. Sollen Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion Apremilast erhalten, wird eine Dosisreduktion empfohlen.

- In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen:
Grundsätzlich gibt es für die meisten Substanzen in der Fachinformation keine Empfehlungen zur Therapie-deeskalation bei Erreichen einer Remission. Eine in diesem Sinn interpretierbare Empfehlung fin-

det sich nur bei Baricitinib. Hier wird eine Reduktion auf eine Tagesdosis von 2 mg empfohlen, wenn bei anhaltender Kontrolle über die Krankheitsaktivität eine Dosisreduktion infrage kommt. In der neuen S2e-Leitlinie zur Behandlung der RA mit DMARDs [4] werden bereits relativ detaillierte Empfehlungen zu den Möglichkeiten der Dosisreduktion bei Erreichen des Therapieziels („Deeskalation“) gegeben. Diese ökonomisch motivierte Modifikation der Therapie ist eine Form der Off-label-Therapie, die allmählich, von Studienergebnissen untermauert, die Realität der praktischen Anwendung von bDMARDs verändert.

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, dass bei anderen Indikationen, wie z. B. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, teilweise erhebliche Unterschiede bei der Dosierung bestehen. Für detaillierte Informationen zu den für die einzelnen Substanzen geltenden Dosierungsempfehlungen, v. a. bei Auftreten von Komplikationen oder Vorliegen von Komorbiditäten, wie z. B. einer Nierenfunktionseinschränkung, muss auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen werden.

Schlussfolgerung

Eine der Zulassung gemäße Therapie von Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen lässt einen optimalen Therapieerfolg erwarten und vermindert das Risiko unerwarteter Nebenwirkungen. Gerade für länger zugelassene Substanzen wie MTX zeigt sich, dass die klinische Erfahrung teilweise überkommene Therapievorgaben obsolet gemacht hat. Nicht nur hier ergibt sich eine Diskrepanz zwischen den klinischen Erfordernissen einer optimalen Therapie und den Informationen in der Fachinformation der jeweiligen Substanz. Bei jeder Abweichung von einem bestimmungsgemäßen Gebrauch empfiehlt es sich, den Patienten über dieses Vorgehen ausführlich aufzuklären und ggf. das Vorgehen mit dem Kostenträger abzustimmen.

Dies gilt auch für die Erhöhung der Applikationsfrequenz bzw. die Dosisreduktion beim Erreichen des Therapieziels („Deeskalation“). So wie inzwischen bei den csDMARDs die Therapiewirklichkeit sich von den inzwischen überholten Zulassungstexten entfernt hat, so zeigt es sich, dass die starren Zulassungsregeln der in den Fachinformationen festgehaltenen Labels der Veränderungen der Therapiewirklichkeit nicht dauerhaft gerecht werden. Dies beruht nicht nur auf den sich allmählich ändernden Therapiegewohnheiten der Ärzte, die sich aus den Erfahrungen im klinischen Alltag speisen, sondern insbesondere auf immer neuen Daten aus wissenschaftlichen Untersuchungen, die es ermöglichen, die medikamentöse Therapie immer weiter zu optimieren.

» Eine rasche Anpassung des jeweiligen Labels an den aktuellsten Kenntnisstand sollte angestrebt werden

Bei Änderung von Dosierung oder Indikationsbereich auf der Basis wissenschaftlicher Evidenz sollte deswegen eine rasche und regelmäßige Anpassung des jeweiligen Labels an den aktuellsten Kenntnisstand angestrebt werden. Dies gilt auch für längst überholte Sicherheitsvorschriften, wie z. B. der oben genannten Empfehlung für eine humangenetische Beratung vor Therapiebeginn im Label von MTX. Die Therapie rheumatischer Erkrankungen unterliegt einer ständigen Optimierung, denn die wissenschaftliche Entwicklung ist im Fluss. Erlaubt man wie im Fall von MTX, dass sich die gut begründete medizinische Wirklichkeit immer mehr von dem Zulassungstext entfernt, gefährdet man u. U. die Umsetzung neuer und verbesserter therapeutischer Strategien für den Patienten. Außerdem mutet man es dem Arzt zu, moderne und patientengemäße Therapien nur noch in einem juristischen Graubereich vornehmen zu können.

Fazit für die Praxis

- Die Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung ist eine in der Rheumatologie häufig geübte Praxis.
- Für länger zugelassene Substanzen zeigt sich, dass die klinische Erfahrung teilweise überkommene Therapievorgaben obsolet gemacht hat.
- Eine rasche Anpassung des jeweiligen Labels an den aktuellsten Kenntnisstand sollte angestrebt werden
- Bei jeder Abweichung von einem bestimmungsgemäßen Gebrauch wird empfohlen, den Patienten über dieses Vorgehen ausführlich aufzuklären und ggf. das Vorgehen mit dem Kostenträger abzustimmen.

Korrespondenzadresse

C. Kneitz

Rheumatologische Facharztpraxis Schwerin
Beethovenstr. 3, 18053 Schwerin, Deutschland
christian.kneitz@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Kneitz weist auf folgende Beziehungen hin: Vortragshonorare und/oder Bera-
tertätigkeit: AbbVie, Berlin Chemie, BMS, Celgene,
Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche,
Sanofi, UCB. C. Fiehn weist auf folgende Beziehun-
gen hin: Vortrags- und Beraterhonorare für AbbVie,
BMS, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Medac, Pfizer, Roche,
Sanofi, UCB.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid vom 16. August 2007 (2018). Dtsch Arztebl 105(8)
2. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al (2011) Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 70:909–920
3. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al (2016) Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol 68:1060–1071
4. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>

5. Köhm M, Behrens F (2017) Psoriasisarthritis. Aktuelle therapeutische Standards. *Z Rheumatol* 76:495–503
6. Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al (2012) S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. *Z Rheumatol* 71:592–603
7. Marmor MF, Kellner U, Lai TY et al (2016) Recommendations on screening for chloroquine and Hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 123:1386–1394
8. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J et al (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 76:960–977
9. Smolen JS, Schöls M, Braun J et al (2018) Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 77:3–17
10. Tärner IH, Müller-Ladner U (2010) Evidenzbasierte Empfehlungen einer nationalen Expertenrunde zum Einsatz von Methotrexat bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 69:250–252