

Internist

<https://doi.org/10.1007/s00108-021-01248-x>

Angenommen: 16. Dezember 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion

Michael Hallek, Köln

Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden



Biologikatherapie von rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis

Christoph Fiehn

Rheumatologie Baden-Baden, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie und Belegarztseinheit Rheumatologie an den ViDia-Kliniken Karlsruhe, Baden-Baden, Deutschland

In diesem Beitrag

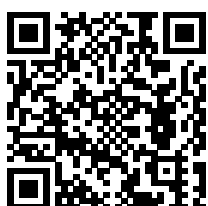
- Pathophysiologische und pharmakologische Grundlagen
- Indikationen zur bDMARD-Therapie bei rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis
- Tumor-Nekrose-Faktor- α - und Interleukin-1-Inhibitoren
- Weitere bDMARD
Interleukin-6-Inhibitoren • Abatacept • Rituximab • Interleukin-17-Inhibitoren • Interleukin-12- und Interleukin-23-Inhibitoren
- Therapieziele
- Sicherheitsaspekte der Therapie mit bDMARD
Infektionsrisiko • Kardiovaskuläre Protektion • Malignome
- Diskussion

Zusammenfassung

Biologika sind ein wichtiger Bestandteil moderner Therapiestrategien zur Behandlung von rheumatoider Arthritis (RA) und Spondyloarthritis (SpA) inklusive der Psoriasisarthritis (PsA). Biologika sind biotechnologisch hergestellte Proteine, die inhibitorische Wirkungen auf humorale und zelluläre Komponenten der rheumatischen Entzündung haben. In der Rheumatologie eingesetzte Substanzklassen sind die gegen Zytokine gerichteten Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α -, Interleukin(IL)-1-, IL-6-, IL-12-, IL-17- und IL-23-Inhibitoren sowie der Hemmer der T-Lymphozyten-Aktivierung Abatacept und das B-Lymphozyten-depletierende Rituximab. Für den Einsatz von Biologika existieren Empfehlungen, die bei der RA das inadäquate Ansprechen auf ein oder mehrere konventionelle synthetische „disease-modifying antirheumatic drugs“ und bei der ankylosierenden Spondylitis und der nichtröntgenologischen axialen SpA das inadäquate Ansprechen auf mindestens 2 nichtsteroidale Antirheumatika vorsehen. Bei der PsA hängt der empfohlene Einsatz von der jeweiligen im Vordergrund stehenden Manifestation ab. Eine Biologikatherapie sollte nach dem Treat-to-target-Prinzip erfolgen, also mit einem definierten und validierten Therapieziel. Dies ist bei der RA und den SpA jeweils entweder die Remission oder aber die niedrige bzw. minimale Krankheitsaktivität. Die Sicherheit der Biologikatherapie wurde intensiv untersucht. Für die einzelnen Substanzklassen existieren sehr spezifische Kontraindikationen mit dem Fokus auf einem erhöhten Infektionsrisiko. Der Ausschluss einer latenten Tuberkulose wie auch einer Hepatitis B gehört zum Standard vor Beginn einer Biologikatherapie. TNF- α -Hemmer haben einen protektiven Effekt in Bezug auf Myokardinfarkt, Schlaganfall und venöse Thromboembolien.

Schlüsselwörter

Antirheumatika · Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren · Interleukininhibitoren · Psoriasisarthritis · Ankylosierende Spondylitis



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

In der Rheumatologie haben Biologika ungefähr seit dem Jahr 1999 nach und nach Fortschritte in der Behandlung bewirkt, die vorher kaum für möglich gehalten wurden. Dies betraf als Erstes die rheumatoide Arthritis (RA). Im Weiteren wurden Biologika jedoch auch bei den Spondyloarthritis (SpA) erprobt und zugelassen, zu denen man nicht nur die ankylosierende Spondylitis (AS), sondern auch die davon abgegrenzte nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA)

sowie die Psoriasisarthritis (PsA) zählt. Bei der RA und der SpA werden die Biologika zu den krankheitsmodifizierenden Medikamenten („disease-modifying antirheumatic drugs“ [DMARD]) gerechnet. Im Gegensatz zu den konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) wie Methotrexat (MTX), Leflunomid und Sulfasalazin (SSZ) werden diese als biologische DMARD (bDMARD) bezeichnet. Die Bezeichnung bDMARD wird daher in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Tab. 1 Zulassungen und Empfehlungen zum Einsatz von bDMARD bei rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis, nichtröntgenologischer axialer Spondyloarthritis und ankylosierender Spondylitis im Therapiealgorithmus

Diagnose	Zulassungstext	Empfohlener Einsatz nach Leitlinien und Empfehlungen	Referenz
Rheumatoide Arthritis	Zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben	Fehlendes Ansprechen nach 12 Wochen oder fehlendes Erreichen des Therapieziels nach 24 Wochen einer oder mehrerer csDMARD-Therapien (bei Vorhandensein bzw. Fehlen prognostisch ungünstiger Faktoren)	[5]
Psoriasisarthritis	Bei Patienten, die unzureichend auf eine vorherige konventionelle Basistherapie angesprochen haben	<i>Arthritis:</i> Bei unzureichendem Ansprechen auf ≥ 1 csDMARD sollte eine Therapie mit bDMARD begonnen werden; bei einer relevanten Hautbeteiligung kann ein IL-17- oder IL-12/23-Inhibitor präferiert werden <i>Eindeutige Enthesitis:</i> Bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR oder lokale Glukokortikoidinjektionen sollte ein bDMARD erwogen werden. <i>Axiale Manifestation (nach GRAPPA-Empfehlung 2021 [9] auch bei Daktylitis):</i> Bei unzureichendem Ansprechen auf NSAR sollte ein bDMARD erwogen werden	[8–10]
Nichtröntgenologische axiale Spondyloarthritis	Zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes C-reaktives Protein und/oder Magnetresonanztomographie bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf NSAR angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt	Eine Therapie mit bDMARD soll bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität (BASDAI > 4) und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie (2 verschiedene NSAR in maximaler Dosis) oder Unverträglichkeit von NSAR begonnen werden	[11]
Ankylosierende Spondylitis	Zur Behandlung der schweren aktiven AS bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben	Eine Therapie mit bDMARD soll bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität (BASDAI > 4) und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie (2 verschiedene NSAR in maximaler Dosis) oder Unverträglichkeit von NSAR begonnen werden	[11]

AS ankylosierende Spondylitis, *BASDAI* Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, *bDMARD* biologische DMARD, *csDMARD* konventionelle synthetische DMARD, *DMARD* „disease-modifying antirheumatic drugs“ (krankheitsmodifizierende Antirheumatika), *GRAPPA* Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, *IL* Interleukin, *NSAR* nichtsteroidale Antirheumatika, *PsA* Psoriasisarthritis, *RA* rheumatoide Arthritis

Pathophysiologische und pharmakologische Grundlagen

Grundlage der Therapie mit bDMARD ist die Erkenntnis, dass dem Pathomechanismus der rheumatischen Entzündung eine Aktivierung von komplexen zellulären und humoralen Mediatoren zugrunde liegt [1]. Zellen des spezifischen wie unspezifischen Immunsystems werden aktiviert und die Bildung von Zytokinen induziert. Die Muster der Aktivierung unterscheiden sich allerdings bei den verschiedenen Krankheitsbildern [2]. Es ist möglich, durch bDMARD an verschiedenen Stellen der Entzündungskaskade einzugreifen und starke und anhaltende therapeutische Effekte zu erreichen. Dies ist die Grundlage der verschiedenen Biologikaklassen, die gegen zelluläre oder auch humorale Zielstrukturen gerichtet sind; an zellulären Strukturen setzen beispielsweise das B-Lymphozyten-depletierende Rituximab und der T-Lymphozyten-Kostimulations-Hemmer Abata-

cept an, auf humoraler Ebene wirken alle Zytokininhibitoren [3].

» Inzwischen sind Biosimilars einiger Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren und von Rituximab zugelassen

Die bDMARD sind Proteine, und zwar überwiegend monoklonale Antikörper, aber auch Fusionsproteine, die inhibitorisch auf Zytokine und Rezeptoren wirken oder Zellen depletieren. Sie müssen daher parenteral (meist subkutan, seltener intravenös) gegeben werden. Für einen Teil der Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α -Inhibitoren sind inzwischen Biosimilars zugelassen, so auch zu Rituximab (■ Tab. 2). Bisher gibt es weder aus klinischen Studien noch aus Registern Hinweise darauf, dass diese Substanzen sich bezüglich ihrer Wirksamkeit oder Sicherheit von den Originalpräparaten unterscheiden [4, 5].

Indikationen zur bDMARD-Therapie bei rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis

bDMARD sind wichtige, aber auch hochpreisige Ergänzungen der konventionellen Therapien. Unter anderem existieren daher für alle oben genannten Erkrankungen klare Empfehlungen, wann diese eingesetzt werden sollen (■ Tab. 1).

» Die Gabe von bDMARD schon zu Beginn der Therapie einer rheumatoiden Arthritis wird nicht empfohlen

Bei der RA ist der leitliniengemäße Einsatz von bDMARD möglich und empfohlen, wenn nach ungenügendem Ansprechen auf eine, beim Fehlen von prognostisch ungünstigen Faktoren auch auf zwei Therapiestrategien mit csDMARD eine Therapieänderung indiziert ist [5, 6]. Das csDMARD der ersten Wahl ist dabei MTX, das

Tab. 2 In Deutschland zugelassene Biologika (bDMARD) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, Psoriasisarthritis, nichtröntgenologischen axialen Spondyloarthritis und ankylosierenden Spondylitis

Substanz	Applikation	Zugelassene Indikationen ^a	Originalpräparat	Biosimilars	Besonderes
<i>TNF-α-Inhibitoren</i>					
Adalimumab	40 mg s.c. alle 2 Wochen	RA, PsA, nr-ax-SpA, AS	Humira	Hyrimoz Amgevita Hulio Imraldi Idacio Yuflyma	–
Certolizumab pegol	400 mg s.c. Woche 0/2/4, dann 200 mg alle 2 Wochen	RA, PsA, nr-ax-SpA, AS	Cimzia	–	Bei klinischer Indikation in der Schwangerschaft anwendbar
Etanercept	50 mg s.c. wöchentlich oder 25 mg s.c. 2-mal/Woche	RA, PsA, nr-ax-SpA, AS	Etanercept	Benepali Erelzi Nepexto	–
Golimumab	50 mg s.c. monatlich, bei ≥ 100 kg KG 100 mg s.c., falls 50 mg unzureichend	RA, PsA, nr-ax-SpA, AS	Simponi	–	Bei RA nur in Kombination mit MTX
Infliximab	3 mg/kg i.v. Woche 0/2/6, dann alle 8 Wochen bei unzureichender Wirkung Aufdosierung bis 7,5 mg/kg KG möglich – alternativ 120 mg 2-wöchentlich s.c. nach initialer i.v.-Gabe	RA, PsA, AS	Remicade	Inflectra Remsima Flixabi, Zessly	Bei RA nur in Kombination mit MTX
<i>T-Lymphozyten-Kostimulations-Hemmer</i>					
Abatacept	125 mg s.c. wöchentlich oder 10 mg/kg KG i.v. alle 4 Wochen nach Aufdosierung	RA, PsA	Orencia	–	Bei RA nur in Kombination mit MTX
<i>B-Lymphozyten-depletierender Wirkstoff</i>					
Rituximab	1000 mg i.v. Tag 0/14, Wiederholung alle 6 Monate	RA	MabThera	Truxima Rixathon Ruxience	Bei RA nur in Kombination mit MTX, nicht als Erstlinien-bDMARD
<i>Interleukin-6-Hemmer</i>					
Sarilumab	200 mg s.c. alle 2 Wochen	RA	Kevzara	–	–
Tocilizumab	162 mg s.c. wöchentlich oder 8 mg/kg KG i.v. alle 4 Wochen	RA, RZA	RoActemra	–	–
<i>Interleukin-1-Hemmer</i>					
Anakinra	100 mg s.c. täglich	RA, Morbus Still des Erwachsenen	Kineret	–	Bei RA nur Kombination mit MTX Bei RA wegen geringerer Wirksamkeit kaum eingesetzt
<i>Interleukin-17-Hemmer</i>					
Secukinumab	PsA: 150 mg s.c. (TNF- α -Inhibitor-naiv) bzw. 300 mg s.c. (inadäquates Ansprechen auf TNF- α -Inhibitoren oder Plaquesoriasis) Woche 0, 1, 2, 3, 4, dann alle 4 Wochen AS und nr-axSpA: 150 mg s.c. Woche 0, 1, 2, 3, 4, dann alle 4 Wochen	PsA, nr-axSpA, AS	Cosentyx	–	Überlegene Wirkung auf Psoriasis
Ixekizumab	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	PsA, nr-axSpA, AS	Taltz	–	Überlegene Wirkung auf Psoriasis
<i>Interleukin-12- und Interleukin-23-Hemmer</i>					
Ustekinumab	45 mg s.c. Woche 0 und 4, dann alle 3 Monate Bei > 100 kg KG Dosissteigerung auf 90 mg s.c.	PsA	Stelara	–	–

Tab. 2 (Fortsetzung)					
Substanz	Applikation	Zugelassene Indikationen ^a	Originalpräparat	Biosimilars	Besonderes
<i>Interleukin-23-Hemmer</i>					
Guselkumab	100 mg s.c. Woche 0 und 4, danach alle 8 Wochen (eine Gabe alle 4 Wochen kann bei hohem Risiko von Gelenkschäden erwogen werden)	PsA	Tremfya	–	–
<i>AS</i> ankylosierende Spondylitis, <i>bDMARD</i> „biological disease-modifying antirheumatic drugs“ (biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika), <i>MTX</i> Methotrexat, <i>nr-axSpA</i> nicht-röntgenologische axiale SpA, <i>PsA</i> Psoriasisarthritis, <i>RA</i> rheumatoide Arthritis, <i>RZA</i> Riesenzellarteriitis, <i>TNF-α</i> Tumor-Nekrose-Faktor α ^a Dargestellt sind nur rheumatologische Indikationen im Erwachsenenalter					

in der Regel initial und auf 3–6 Monate zeitlich befristet mit niedrig dosierten Glukokortikoiden kombiniert wird. Die neueren Januskinase(JAK)-Inhibitoren („targeted synthetic DMARD“ [tsDMARD]) werden nach der Leitlinie gleichwertig wie die bDMARD eingesetzt. Teilweise sind sie in ihrer Wirkung den bDMARD sogar überlegen [5]; die tsDMARD sind jedoch nicht Thema dieser Arbeit. Die Gabe von bDMARD schon zu Beginn des Therapiealgorithmus hat sich in Studien als nicht besser als die initiale MTX-Therapie plus Prednisolon gezeigt [7] und wird daher nicht empfohlen.

Bei der entzündlich-aktiven PsA mit im Vordergrund stehender Arthritis wird ebenfalls mindestens eine csDMARD-Therapie vor Beginn der bDMARD-Therapie empfohlen [8, 9]. Auch hier wird meist MTX gegeben, wobei die Datenlage dafür weniger solide als bei der RA ist [8–10]. Ausnahme davon sind jedoch Patienten mit im Vordergrund stehender Enthesitis oder axialem Befall [8] und in den ganz neuen Empfehlungen der Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) auch Patienten mit Daktylitis [9]. Hier sind csDMARD unwirksam und die Gabe von bDMARD ist bereits möglich, wenn nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder im Fall der Enthesitis unter Umständen eine lokale Glukokortikoidinjektion therapeutisch nicht ausreichen [8–10]. Ähnlich ist es bei der schweren und aktiven nr-axSpA oder AS. Hier sollten 2 NSAR in ausreichender Dosis gegeben worden sein. Die csDMARD, und dann auch nur SSZ, spielen hier nur bei der peripheren Arthritis eine Rolle [11].

Tumor-Nekrose-Faktor-α- und Interleukin-1-Inhibitoren

TNF-α-Inhibitoren waren die ersten und sind heute immer noch die am häufigsten gegebenen bDMARD in der Rheumatologie. Fünf Substanzen sind zugelassen, davon 4 monoklonale Antikörper (Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab und Infliximab) und ein lösliches Rezeptorkonstrukt (Etanercept; **Tab. 2**). Pharmakologisch nimmt Certolizumab pegol eine Sonderstellung ein, da die Pegylierung die Plazentagängigkeit stark reduziert. Deswegen wird dieses Präparat bei Kinderwunsch oder Schwangerschaft präferenziell angewendet. Golimumab und Infliximab sind bei der RA nur in Kombination mit MTX zugelassen.

» Bei der rheumatoiden Arthritis sollten DMARD möglichst mit Methotrexat kombiniert werden

Bei der RA werden in einer höheren Rate als bei der SpA Anti-drug-Antikörper gegen die bDMARD gebildet [12]. Die Rate unterscheidet sich bei den verschiedenen Anti-TNF-α-Therapien, wobei sie bei Adalimumab und Infliximab am höchsten ist [12]. In der Leitlinie zur Behandlung der RA mit DMARD wird daher wann immer möglich die Kombination mit MTX empfohlen [5]. Dies reduziert die Anti-drug-Antikörper-Bildung signifikant, dafür sind 10 mg MTX pro Woche ausreichend [13]. Bei der PsA, nr-axSpA und AS hat die Kombination der bDMARD mit MTX keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gezeigt und wird daher nicht allgemein empfohlen [8–11].

Der Interleukin(IL)-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra ist zur Behandlung der RA zugelassen. Wegen einer im Verhältnis schwächeren Wirkung wird er jedoch

nicht mehr empfohlen [5]. Er hat in der Rheumatologie jedoch beim Morbus Still des Erwachsenen und beim familiären Mittelmeerfieber als zugelassene Indikation einen festen Stellenwert, der IL-1-Inhibitor Canakinumab zusätzlich auch noch bei der Arthritis urica.

Weitere bDMARD

Interleukin-6-Inhibitoren

Die Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab und Sarilumab sind beide zur Behandlung der RA zugelassen und effektiv. Klinische Studien haben für die Monotherapie ohne den Kombinationspartner MTX eine gute Wirksamkeit gezeigt [14, 15], sodass eine Kombination mit MTX bei den IL-6-Inhibitoren nicht notwendig ist [5]. Für Tocilizumab existiert in der Rheumatologie außerdem eine Zulassung zur Behandlung der Riesenzellarteriitis, nicht jedoch für die SpA inklusive der PsA.

Abatacept

Abatacept ist ein Hemmer der T-Lymphozyten-Kostimulation und ein Fusionsprotein aus „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA-4) und einem Immunglobulinanteil. Es ist für die Behandlung der RA in Kombination mit MTX zugelassen und wird in dieser Indikation breit eingesetzt. Kürzlich erfolgte auch eine Zulassung für die PsA, Abatacept wird aber wegen seiner allenfalls minimalen Wirkung auf die kutane Psoriasis oder axiale Manifestationen bisher nur selten bei PsA eingesetzt.

Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper mit depletierender Wirkung auf

Tab. 3 Definitionen der Behandlungsziele der Therapie mit biologischen (und „targeted synthetic“) DMARD nach dem Treat-to-target-Prinzip	
Rheumatoide Arthritis Behandlungsziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität [5]	
<i>Remission</i>	
<i>Kategorien</i>	1. Anzahl geschwollener Gelenke 2. Anzahl schmerzhafter Gelenke 3. Patientenurteil Krankheitsaktivität VAS 0–10 4. C-reaktives Protein (mg/dl)
Definition nach Boole-Kriterien	Kategorien 1–4 jeweils ≤ 1
Composite-Score-basierte Definition nach SDAI	Summe der Kategorien 1–4 $\leq 3,3$
Composite-Score-basierte Definition nach CDAI	Summe der Kategorien 1–3 $\leq 2,8$
<i>Niedrige Krankheitsaktivität</i>	
Composite-Score-basierte Definition	SDAI $> 3,3$ –11 CDAI $> 2,8$ –10 DAS28 $\geq 2,6$ – $< 3,2$
Psoriasisarthritis Behandlungsziel „minimal disease activity“ [8–10, 28]	
Erfüllt, wenn mindestens 5 der Kriterien erreicht werden	1. Höchstens 1 druckschmerzhaftes Gelenk 2. Höchstens 1 geschwollenes Gelenk 3. Die Haut sollte bezüglich Psoriasis erscheinungsfrei oder nahezu erscheinungsfrei sein (entspricht PASI ≤ 1). 4. Höchstens 1 druckschmerzhaftes Sehnenansatzstelle 5. Die Patienteneinschätzung auf der VAS für Schmerz sollte höchstens 15/100 betragen. 6. Die Patienteneinschätzung auf der VAS für Krankheitsaktivität sollte höchstens 20/100 betragen. 7. Die Funktionskapazität im HAQ sollte $\leq 0,5$ sein
Nichtröntgenologische axiale Spondyloarthritis/ankylosierende Spondylitis Behandlungsziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität [11]	
Remission	ASDAS $< 1,3$
Niedrige Krankheitsaktivität	ASDAS $< 2,1$
<i>Berechnung auf:</i>	https://www.asas-group.org/instruments/asdas-calculator/
Mit den Kategorien:	1. Rückenschmerz NRS 0–10 (BASDAI-Frage 2) 2. Schwellung und Schmerz periphere Gelenke NRS 0–10 (BASDAI-Frage 3) 3. Dauer Morgensteifigkeit NRS 0–10 (BASDAI-Frage 6) 4. Patienteneinschätzung Krankheitsaktivität NRS 0–10 5. C-reaktives Protein oder Blutsenkungsgeschwindigkeit
<i>ASDAS</i> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, <i>BASDAI</i> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, <i>CDAI</i> Clinical Disease Activity Index, <i>DAS28</i> Disease Activity Score 28 (28 Gelenke), <i>HAQ</i> Health Assessment Questionnaire, <i>NRS</i> numerische Rating-Skala, <i>PASO</i> Psoriasis Area and Severity Index, <i>SDAI</i> Simplified Disease Activity Index, <i>VAS</i> visuelle Analogskala	

B-Lymphozyten. Es ist in Kombination mit MTX zur Behandlung der RA zugelassen, und zwar als einziges bDMARD erst nach inadäquatem Ansprechen auf einen TNF- α -Inhibitor.

Interleukin-17-Inhibitoren

Secukinumab und Ixekizumab sind monoklonale Antikörper gegen IL-17A. Sie sind

beide für die PsA, nr-axSpA und auch die AS zugelassen, nicht aber für die RA. Sie haben eine vergleichbare Wirkung wie die TNF- α -Hemmer auf Manifestationen am Bewegungssystem, sind diesen aber bei der Wirkung auf die Plaquesoriasis der Haut überlegen.

Interleukin-12- und Interleukin-23-Inhibitoren

Ustekinumab ist ein IL-12/IL-23-Inhibitor, Guselkumab hemmt IL-23. Beide sind in der Behandlung der PsA wirksam und dafür zugelassen.

Therapieziele

Therapien mit bDMARD sollten nach dem Treat-to-target(T2T)-Prinzip erfolgen, also mit einem definierten Therapieziel, meist der Remission oder einer niedrigen bzw. minimalen Krankheitsaktivität. Dazu ist die Nutzung validierter Assessment-Scores notwendig. Für die entsprechenden Entitäten sind die Therapieziele und die mit den Scores erfassten Kategorien in **Tab. 3** aufgelistet. Wird das Therapieziel nicht erreicht, sollte die Therapie entsprechend angepasst werden, was meist den Wechsel der Medikation, unter Umständen aber auch die Ergänzung von MTX bedeutet.

Sicherheitsaspekte der Therapie mit bDMARD

bDMARD wurden seit ihrer klinischen Einführung international sehr intensiv auf mögliche Sicherheitssignale untersucht. In Deutschland haben die vom Deutschen Rheuma-Forschungszentrum in Berlin geleiteten Register „Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie“ (RABBIT) für die RA und RABBIT-SpA für die SpA die studiengenerierten Daten zur Sicherheit der bDMARD ergänzt [4].

Infektionsrisiko

Das Risiko von Infektionen unter bDMARD-Therapien ist auf das 1,6-fache im Vergleich zu Patienten unter csDMARD-Behandlung erhöht [16]. Dieses Risiko ist jedoch sehr stark von den Komorbiditäten und einer begleitenden Glukokortikoidtherapie abhängig. Letztere wird durch die bDMARD-Therapie positiv beeinflusst, sodass der Gesamteffekt einer bDMARD-Therapie auf das Infektionsrisiko positiv sein kann. Auch ist das Risiko des Auftretens einer Sepsis oder des Versterbens nach schwerwiegender Infektion unter bDMARD im Vergleich zu einer csDMARD-

Therapie erniedrigt [17]. Das individuelle Risiko kann mit einem Score (<https://www.biologika-register.de>) abgeschätzt werden, der diese Faktoren einberechnet [18].

Zu Beginn der TNF- α -Hemmer-Ära fielen vermehrt Reaktivierungen von Tuberkulosen (TBC) auf, wobei das Risiko unter monoklonalen Antikörpern gegen TNF- α höher war als unter Etanercept [19]. Daher wurden neben dem Screening auf Hepatitis B zelluläre Tests auf latente TBC („enzyme-linked immunospot assay“ oder Interferon- γ -release-Assay) sowie eine Bildgebung des Thorax vor Beginn aller Therapien mit bDMARD oder JAK-Inhibitoren zum Standard. Patienten mit Nachweis einer latenten TBC müssen mit einer Isoniazid- oder Rifampicinprophylaxe behandelt werden.

Der IL-6-Inhibitor Tocilizumab ist mit Darmperforationen assoziiert [20], weswegen eine Divertikulitis in der Vorgeschichte eine relative Kontraindikation für IL-6-Inhibitoren ist.

Sowohl monoklonale Anti-TNF- α -Inhibitoren als auch Rituximab gehen mit einer 1,6-fach erhöhten Rate an Herpes zoster im Vergleich zu csDMARD einher [4]. Bei JAK-Inhibitoren ist die Rate mit 3,7 allerdings noch deutlich höher. Bei allen diesen Therapien ist daher die Impfung gegen Herpes zoster mit dem dafür verfügbaren Totimpfstoff empfohlen. Bei Rituximab ist es besonders wichtig, dass dies möglichst vor Beginn der Therapie erfolgt, da das Medikament die Impfantwort beeinträchtigen kann [5].

In der Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2(SARS-CoV-2)-Pandemie hat sich gezeigt, dass bDMARD in unterschiedlicher Weise den Verlauf der „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) beeinflussen. Während TNF- α -Inhibitoren mit einem positiven Verlauf im Vergleich zum csDMARD MTX assoziiert waren, ging das B-Lymphozyten-depletierende Rituximab, wie auch JAK-Inhibitoren, mit schweren Verläufen einher [21].

Kardiovaskuläre Protektion

Für TNF- α -Inhibitoren ist belegt, dass sie im Vergleich zu csDMARD eine protektive Wirkung hinsichtlich des Auftretens von Myokardinfarkt und Schlaganfall [22,

23] wie auch venösen Thromboembolien haben [24]. Das heißt, bei RA und SpA reduzieren TNF- α -Hemmer signifikant die Frequenz kardiovaskulärer Ereignisse.

Malignome

Gemeinsame Auswertungen der Daten europäischer Biologikaregister zeigen darüber hinaus kein erhöhtes Risiko des Auftretens von Melanomen und keine Verschiebung von Lymphomsubtypen durch bDMARD [25, 26]. Sogar bei Patienten mit Malignom in der Vorgeschichte zeigen die Daten keine Hinweise auf eine Erhöhung des Rezidivrisikos [27]. Frühere Befürchtungen in diese Richtung haben sich daher nicht bestätigt.

Diskussion

Inzwischen sind bDMARD wohl die wichtigsten Bausteine der Therapie von RA und SpA. Die schon jahrzehntelange Erfahrung mit dieser Medikamentengruppe hat gezeigt, dass bDMARD anhaltend wirksame und bei Beachtung von Kontraindikationen auch sichere Substanzen sind. In den entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften [5, 6, 8, 9] wurden den bDMARD jeweils feste Indikationen in einem schrittweisen Therapiealgorithmus zugeordnet. Zum Auswertungszeitraum bis 2016 waren in der Kerndokumentation der deutschen Rheumazentren 27 % der Patienten mit RA, 30 % der Patienten mit PsA und 50 % der Patienten mit AS unter bDMARD-Behandlung [29]. Ob die bDMARD dabei ihre volle Wirkung auf die jeweiligen Therapieziele erreichen, hängt aber ganz wesentlich davon ab, dass ihr Einsatz konsequent entsprechend den T2T-Prinzipien erfolgt und der Patient eine frühe Diagnose und Therapie erhält. Hier liegen die wesentlichen Herausforderungen für die Zukunft.

Fazit für die Praxis

- **Biologische krankheitsmodifizierende Medikamente („biological disease-modifying antirheumatic drugs“ [bDMARD]) sind wirksame und insgesamt sichere Medikamente zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Spondyloarthritis.**
- **Ihr Einsatz folgt den in Empfehlungen und Leitlinien festgehaltenen Indikatio-**

nen und basiert auf dem Treat-to-target-Prinzip.

- **Vor Beginn einer bDMARD-Therapie muss ein Screening auf latente Tuberkulose und Hepatitis B erfolgen.**
- **Die Beachtung von Kontraindikationen und die Überprüfung des Impfstatus sind wichtig, um die Sicherheit der Therapie zu gewährleisten.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christoph Fiehn

Rheumatologie Baden-Baden, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie und Belegarztseinheit Rheumatologie an den ViDia-Kliniken Karlsruhe
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden, Deutschland
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Fiehn gibt an, dass folgende Interessenkonflikte bestehen: Referenten- oder Beraterhonorare von: Abbvie, AstraZeneca, BMS, Celgene, Celltrion, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Medac, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. McInnes IB, Schett G (2017) Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 389:2328–2337
2. Schett G, Elewaut D, McInnes IB et al (2013) Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 19(7):822–824
3. Burmester G, Pope JE (2017) Targeted treatments for rheumatoid arthritis 2. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 389:2338–2348
4. Albrecht K, Strangfeld A (2021) Risikoprofil rheumatologische Basistherapie – ein Update aus dem RABBIT-Register. *Dtsch Med Wochenschr* 146:998–1002
5. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e-Leitlinie: Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77(Suppl 2):35–53
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al (2020) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 79:685–699
7. Verhoeven MM, de Hair MJH, Janneke Tekstra J (2019) Initiating tocilizumab, with or without methotrexate, compared with starting methotrexate with prednisone within step-up treatment strategies in early rheumatoid arthritis: an indirect comparison of effectiveness and safety of the U-Act-Early and CAMERA-II treat-to-target trials. *Ann Rheum Dis* 78:1333–1338

8. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al (2020) EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 79:700–712
9. Coates LC, Soriano E, Corp N et al (2021) The group for research an assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA) treatment recommendations 2021. *Ann Rheum Dis* 80(supplement 1):139
10. Köhm M, Behrens F (2020) Therapie der Psoriasisarthritis. Gibt es eine Differenzialindikation? *Z Rheumatol* 79:23–32
11. Kiltz U, Rudwaleit M, Sieper J et al (2017) Evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der axialen Spondyloarthritis: S3 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF). *Z Rheumatol* 76:111–117
12. Sarah ST, Nabeel B, Nashla B (2015) Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 29:241–258
13. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H et al (2015) Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 74:1037–1044
14. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R et al (2013) Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 381:1541–1550
15. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 76:840–847
16. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al (2011) Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 70:1914–1920
17. Richter A, Listing J, Schneider M et al (2016) Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 75:1667–1673
18. Zink A, Manger B, Kaufmann J (2014) Validation of the RABBIT risk score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 73:1673–1676
19. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al (2010) Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 69:522–528
20. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B et al (2017) Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 76:504–510
21. Regierer AC, Hasseli R, Schäfer M et al (2021) TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open*. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001896>
22. Singh S, Fumery M, Singh AG et al (2020) Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying antirheumatic

Treatment of rheumatoid arthritis and spondylarthritis with biologics

Biologics are an integral part of modern strategies for treatment of rheumatoid arthritis (RA) and spondylarthritis (SpA), including psoriatic arthritis (PsA). Biologics are biotechnologically produced proteins that have inhibiting effects on humoral and cellular components of rheumatic inflammation. Substance classes used in rheumatology are tumor necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-17 and IL-23 inhibitors effective against cytokines as well as the T lymphocyte activation inhibitor abatacept and the B lymphocyte-depleting rituximab. There are clear recommendations for the use of biologics for RA patients inadequately responding to one or more conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and for ankylosing spondylitis (AS) and nonradiographical axial SpA patients with an inadequate response to at least two nonsteroidal antirheumatic drugs. For PsA the recommended use depends on the most prominent manifestations in each case. Treatment with biologics should follow the treat to target principle, with a defined and validated treatment target. Treatment in cases of RA and SpA should target remission or at least a low or minimum disease activity. The safety of treatment with biologics has been intensively investigated. There are very specific contraindications for individual substance classes with a focus on an increased risk of infections. The standard procedure before starting treatment with biologics includes the exclusion of latent tuberculosis and hepatitis B. The TNF-alpha inhibitors have a protective effect with respect to myocardial infarction, stroke and venous thromboembolism.

Keywords

Antirheumatic agents · Tumor necrosis factor inhibitors · Interleukin inhibitors · Arthritis, psoriatic · Spondylitis, ankylosing

- drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 72:561–576
23. Meissner Y, Richter A, Manger B et al (2017) Serious adverse events and the risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis: results from the German RABBIT cohort. *Ann Rheum Dis* 76:1583–1590
 24. Schäfer M, Schneider M, Graeßler A et al (2020) TNF inhibitors are associated with a reduced risk of venous thromboembolism compared to csDMARDs in RA patients. EULAR E-Congress. *Ann Rheum Dis* 79:8–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.1505>
 25. Mercer LK, Askling J, Raaschou P et al (2017) Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 76:386–391
 26. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X et al (2017) Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis* 76:2025–2030
 27. Regierer AC, Strangfeld A (2018) Rheumatoid arthritis treatment in patients with a history of cancer. *Curr Opin Rheumatol* 30:288–294
 28. Coates LC, Helliwell PS (2010) Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* 62(7):965–969
 29. Albrecht K, Callhoff J, Zink A (2019) Langzeitrends in der rheumatologischen Versorgung. Erfolge und Defizite im Spiegel von 25 Jahren rheumatologischer Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 78(Suppl 2):65–72