www.printo.it/pediatric-rheumatology/LU_DE/intro

Medikamentöse Therapien

Version von 2016

13. Biologika

In den letzten Jahren wurden als Biologika bezeichnete Medikamente auf dem Markt eingeführt, die ganz neue Therapieperspektiven eröffnet haben. Ärzte verwenden diesen Begriff für Medikamente, die mit Mitteln der Biotechnologie und gentechnisch veränderten Organismen (Bioengineering) hergestellt werden und sich im Gegensatz zu Methotrexat oder Leflunomid hauptsächlich gegen spezielle Moleküle (Tumornekrosefaktor oder TNF, Interleukin 1 oder 6 oder einen T-Zell-Rezeptor-Antagonisten) richten. Man hat herausgefunden, dass Biologika wirksam zur Hemmung des bei JIA typischen Entzündungsprozesses eingesetzt werden können. Es gibt mittlerweile unterschiedliche Biologika, die beinahe alle speziell für die Anwendung bei JIA zugelassen sind.
Alle Biologika sind sehr teuer. Für einige dieser Behandlungen wurden Biosimilars (Nachahmerprodukte) entwickelt, so dass nach Ablauf des Patents möglicherweise vergleichbare Medikamente zu geringeren Preisen erhältlich sein werden.
Im Allgemeinen gilt, dass alle Biologika mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden sind. Daher ist es sehr wichtig, die Patienten/Eltern aufzuklären und vorbeugende Maßnahmen, wie z. B. Impfungen, zu ergreifen (wichtig ist, dass Impfungen mit Lebendimpfstoffen vor Einleitung der Behandlung durchgeführt werden müssen, während andere Impfungen auch währenddessen verabreicht werden dürfen). Patienten, bei denen eine Behandlung mit Biologika in Erwägung gezogen wird, müssen unbedingt auf Tuberkulose (z.B. mit dem Tuberkulin-Hauttest oder PPD) untersucht werden. Allgemein gilt, dass das Biologikum bei Auftreten einer Infektion zumindest zeitweise abgesetzt werden muss. Diese Entscheidung muss immer in Absprache

mit dem behandelnden Arzt individuell für den jeweiligen Patienten getroffen werden.
Hinweise zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Biologika und Tumoren finden Sie im nachfolgenden Abschnitt „Anti-TNF-Medikamente".
Es stehen nicht ausreichend Informationen über die Anwendung von Biologika während der Schwangerschaft zur Verfügung; im Allgemeinen wird empfohlen, die Einnahme der Medikamente abzubrechen. Doch auch hier muss eine Einzelfallbewertung durchgeführt werden.
Die mit der Anwendung anderer Biologika verbundenen Risiken sind wahrscheinlich mit den Risiken vergleichbar, die im Zusammenhang mit der Anti-TNF-Therapie besprochen werden. Doch die Anzahl der behandelten Patienten ist geringer und die Nachbeobachtungszeiträume sind kürzer. Einige unter der Behandlung beobachtete Komplikationen, wie z. B. das Auftreten des Makrophagenaktivierungssyndroms bei einigen Patienten, scheinen eher durch die zugrundeliegende Erkrankung (systemische JIA beim Makrophagenaktivierungssyndrom) als die Behandlung selbst bedingt zu sein. Besonders unter Anakinra wurden schmerzhafte Injektionen beobachtet, die zum Behandlungsabbruch geführt haben.
Anaphylaktische (allergische) Reaktionen treten hauptsächlich bei der intravenösen Behandlung auf.

13.1 Anti-TNF-Medikamente

Bei Anti-TNF-Medikamenten handelt es sich um Wirkstoffe, die den Tumornekrosefaktor (TNF), einen zentralen Vermittler der Entzündungsprozesse, hemmen. Sie werden entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht und sind bei den meisten Patienten wirksam. Ihre Wirkung setzt relativ schnell ein, bei einer Anwendungsdauer von wenigen Behandlungsjahren haben sie sich als unbedenklich erwiesen (siehe nachfolgender Abschnitt „Unbedenklichkeit"). Es bedarf jedoch längerer Verlaufsbeobachtungen, um mögliche langfristige Nebenwirkungen nachzuweisen. Die verschiedenen Arten von TNF-Hemmern sind die bei JIA am häufigsten eingesetzten Biologika. Sie unterscheiden sich erheblich in Bezug auf den Verabreichungsweg und die Verabreichungshäufigkeit. Etanercept wird ein- bis zweimal wöchentlich und Adalimumab alle zwei Wochen subkutan (in das Unterhautfettgewebe) injiziert, während Infliximab

einmal monatlich über eine intravenöse Infusion verabreicht wird. Andere Wirkstoffe befinden sich noch in der Erprobungsphase (z. B. Golimumab und Certolizumab Pegol).
Allgemein werden Anti-TNF-Wirkstoffe bei den meisten Formen der JIA eingesetzt. Als Ausnahme gilt die systemische JIA, bei der in der Regel andere Biologika, wie z. B. gegen IL-1 (Anakinra und Canakinumab) und IL-6 (Tocilizumab) gerichtete Medikamente zum Einsatz kommen. Eine persistierende Oligoarthritis wird normalerweise nicht mit Biologika behandelt. Biologika dürfen, wie alle das Immunsystem modifizierenden Medikamente, nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung verabreicht werden.
Alle Medikamente haben einen wirksamen entzündungshemmenden Effekt, der über die gesamte Dauer ihrer Verabreichung anhält. Die Nebenwirkungen äußern sich hauptsächlich in einer größeren Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere Tuberkulose.
Bei Hinweisen auf eine schwerwiegende Infektion sollte das Medikament abgesetzt werden. In einigen seltenen Fällen ist es unter der Behandlung zum Auftreten weiterer Autoimmunerkrankungen neben der Arthritis gekommen. Es liegen keine Beweise vor, dass das Medikament die Krebshäufigkeit bei Kindern erhöht.
Vor einigen Jahren hat die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA eine Warnung über die mit der Langzeitanwendung dieser Medikamente verbundene mögliche Zunahme von Tumoren (insbesondere Lymphomen) veröffentlicht. Es liegen keine wissenschaftlichen Beweise vor, dass es sich hier um ein reales Risiko handelt, denn die Daten legen ebenfalls nahe, dass die Autoimmunkrankheit selbst mit einer geringfügigen Erhöhung der Häufigkeit von bösartigen Tumoren einhergeht (wie bei Erwachsenen). Es ist wichtig, dass der Arzt das mit der Anwendung dieser Medikamente verbundene Risiko- und Nutzenprofil mit den betroffenen Familien bespricht.
Da es noch keine langjährigen Erfahrungen mit TNF-Blockern gibt, besteht ein Mangel an echten Daten über die Langzeitsicherheit. Im nächsten Abschnitt werden die derzeit erhältlichen Anti-TNF-Medikamente näher beschrieben.

13.1.1 Etanercept

Beschreibung: Etanercept ist ein TNF-Rezeptor-Blocker. Das bedeutet, dass das Medikament die Verbindung zwischen dem TNF und

seinem Rezeptor auf den Entzündungszellen verhindert und auf diese Weise den Entzündungsprozess, der die Ursache für die juvenile idiopathische Arthritis darstellt, hemmt oder reduziert.

Dosierung/Arten der Anwendung: Etanercept wird mittels Injektion in das Unterhautfettgewebe (subkutan) entweder einmal wöchentlich (0,8 mg/kg - maximal 50 mg/Woche) oder zweimal wöchentlich (0,4 mg/kg - maximal 25 mg - zweimal wöchentlich) verabreicht. Patienten und Angehörige können darin geschult werden, die Injektionen selbst durchzuführen.

Nebenwirkungen: Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind.

Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen
Juvenile idiopathische Arthritis, d.h. polyartikulärer Beginn oder Verlauf der JIA, Psoriasisarthritis, enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat, nicht angesprochen haben.

13.1.2 Infliximab

Beschreibung: Infliximab ist ein chimärer (ein Teil des Medikaments besteht aus Mausprotein) monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper binden an den TNF und hemmen oder reduzieren auf diese Weise den Entzündungsprozess, der die Ursache für die juvenile idiopathische Arthritis darstellt.

Dosierung/Arten der Anwendung: Infliximab wird intervenös im Krankenhaus verabreicht; in der Regel alle 8 Wochen (6 mg/kg bei jeder Infusion) und in Kombination mit Methotrexat, um die Nebenwirkungen von Infliximab zu reduzieren.

Nebenwirkungen: Während der Infusion kann es zu allergischen Reaktionen kommen, die von leicht behandelbaren geringfügigen Reaktionen (Atemnot, roter Hautausschlag, Jucken) bis hin zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen mit Hypotonie (niedriger Blutdruck) und dem Risiko für einen Schock reichen können. Diese allergischen Reaktionen treten häufiger nach den ersten Infusionen auf und sind auf eine Immunisierung gegen den Anteil des Moleküls zurückzuführen, der aus Mausprotein gewonnen wird. Sobald eine allergische Reaktion auftritt, muss das Medikament abgesetzt werden. Die Gabe einer niedrigeren Dosis (3 mg/kg/Infusion) ist zwar wirksam, in

der Regel jedoch mit einer erhöhten Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen verbunden, die ebenfalls einen schwerwiegenden Verlauf nehmen können.

Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen

Infliximab ist nicht zur Anwendung bei juveniler idiopathischer Arthritis zugelassen und wird zulassungsüberschreitend eingesetzt (d. h. auf dem Medikamentenetikett ist das Anwendungsgebiet juvenile idiopathische Arthritis nicht aufgeführt). Es wird z.B. zur Behandlung von JIA-bedingter Uveitis (Regenbogenhautentzündung) eingesetzt, wenn sich andere Substanzen (u. a. Methotrexat und eine lokale Steroidbehandlung) als unzureichend wirksam erwiesen haben.

13.1.3 Adalimumab

Beschreibung: Adalimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper binden an den TNF und hemmen oder reduzieren auf diese Weise den Entzündungsprozess, der die Ursache für die juvenile idiopathische Arthritis darstellt.

Dosierung/Arten der Anwendung: Das Medikament wird alle 2 Wochen mittels Injektion in das Unterhautfettgewebe (24 mg/Quadratmeter Körperoberfläche/Injektion bis zu maximal 40 mg/Injektion), in der Regel in Kombination mit Methotrexat, verabreicht.

Nebenwirkungen: Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind.

Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen

Juvenile idiopathische Arthritis, d.h. polyartikulärer Beginn oder Verlauf der JIA, enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat, nicht angesprochen haben. Es wird darüber hinaus zur Behandlung von JIA-bedingter Uveitis (Regenbogenhautentzündung) eingesetzt, wenn sich Methotrexat und eine topische Steroidbehandlung als unzureichend wirksam erwiesen haben (jedoch bisher ohne Wirksamkeitsnachweis in einer kontrollierten Studie).

13.2 Sonstige Biologika

13.2.1 Abatacept

Beschreibung: Abatacept ist ein Medikament, das auf einem anderen Wirkmechanismus beruht. Es richtet sich gegen ein Molekül (CTLA-4), das bei der Aktivierung der weißen Blutzellen (so genannte T-Lymphozyten) eine Rolle spielt. Derzeit darf es zur Behandlung von Kindern mit Polyarthritis eingesetzt werden, die auf Methotrexat oder andere Biologika nicht ausreichend angesprochen haben.

Dosierung/Arten der Anwendung: Abatacept wird intervenös verabreicht; einmal monatlich (10 mg/kg bei jeder Infusion) und in Kombination mit Methotrexat. Zurzeit werden klinische Studien über die subkutane Injektion von Abatacept für dieselben Anwendungsgebiete (Indikationen) durchgeführt.

Nebenwirkungen: Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen
Juvenile idiopathische Arthritis mit polyartikulärem Verlauf bei Kindern, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat oder Anti-TNF-Medikamente, nicht angesprochen haben.

13.2.2 Anakinra

Beschreibung: Anakinra ist die rekombinante (künstlich hergestellte) Version eines natürlichen Moleküls (IL-1-Rezeptorantagonist), das die Wirkung von IL-1 blockiert und somit den Entzündungsprozess hemmt. Anakinra entfaltet diese Wirkung insbesondere bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und autoinflammatorischen Syndromen, wie z. B. Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS).

Dosierung/Arten der Anwendung: Anakinra wird bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis einmal täglich in das Unterhautfettgewebe (subkutan) injiziert (in der Regel 1 - 2 mg/kg/Tag, bis zu 5 mg/kg/Tag bei einigen Kindern mit geringem Körpergewicht und stark ausgeprägtem Phänotyp, selten jedoch in einer Dosis über 100 mg bei der jeweils einmal täglichen Injektion).

Nebenwirkungen: Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind. Schwerwiegende Nebenwirkungen unter der Behandlung sind selten und umfassen einige schwere Infektionen, einige Fälle von Hepatitis und bei Patienten mit systemischer JIA einige Fälle des

Makrophagenaktivierungssyndroms.

Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen Das Medikament ist für die Anwendung bei Patienten im Alter von > 2 Jahren mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) geeignet. Häufig erfolgt die Anwendung von Anakinra bei Patienten mit Kortikosteroid-pflichtiger systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und auch bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen zulassungsüberschreitend (d. h. es gibt keine Indikation für die Anwendung).

13.2.3 Canakinumab

Beschreibung: Canakinumab ist ein monoklonaler Antikörper der zweiten Generation, der spezifisch gegen ein Molekül namens Interleukin 1 (IL-1) gerichtet ist und daher den Entzündungsprozess hemmt. Diese Wirkung entfaltet er insbesondere bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und autoinflammatorischen Syndromen, wie z. B. Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS).

Dosierung/Arten der Anwendung: Bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis wird Canakinumab einmal monatlich in das Unterhautfettgewebe (subkutan) verabreicht (4 mg/kg bei jeder Injektion).

Nebenwirkungen: Es kann zu lokalen Reaktionen (rote Flecken, Jucken, Schwellungen) an der Injektionsstelle kommen, die in der Regel jedoch nur von kurzer Dauer und milder Ausprägung sind.

Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen Für das Medikament wurde die Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit Kortikosteroid-pflichtiger systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und bei Kindern mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) erteilt.

13.2.4 Tocilizumab

Beschreibung: Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch gegen den Rezeptor eines Moleküls namens Interleukin 6 (IL-6) gerichtet ist und den Entzündungsprozess, insbesondere bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis, unterdrückt.

Dosierung/Arten der Anwendung: Tocilizumab wird intervenös im

Krankenhaus verabreicht. Bei einer systemischen JIA wird Tocilizumab alle 2 Wochen (8 mg/kg bei Kindern mit einem Gewicht von ≥ 30 kg oder 12 mg/kg bei Kindern mit einem Gewicht von **Nebenwirkungen:** Es können allergische Reaktionen auftreten. Sonstige schwerwiegende Nebenwirkungen unter der Behandlung sind selten und umfassen einige schwere Infektionen, einige Fälle von Hepatitis und bei Patienten mit systemischer JIA einige Fälle des Makrophagenaktivierungssyndroms. Gelegentlich werden Leberfunktionsstörungen(Erhöhungen der Transaminasen), eine verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen, Thrombozyten und neutrophiler Granulozyten sowie Erhöhungen der Blutfettwertebeobachtet.

Hauptindikationen bei pädiatrischen Rheumaerkrankungen Für das Medikament wurde die Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit Kortikosteroid-pflichtiger systemischer juveniler idiopathischer Arthritis sowie bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis mit polyartikulärem Verlauf, die auf andere Medikamente, wie z. B. Methotrexat, nicht angesprochen haben, erteilt.

13.3 Sonstige verfügbare oder in der Erprobungsphase befindliche Biologika und andere Substanzen

Es gibt andere Medikamente, wie z. B. Rilonacept (Anti-IL-1 zur subkutanen Injektion), Rituximab (Anti-CD20 zur intravenösen Infusion), Tofacitinib (JAK-3 Hemmer als Tablette) usw., die zwar zur Behandlung einiger rheumatischer Erkrankungen im Erwachsenenalter eingesetzt, bei Kindern jedoch bisher nicht routinemäßig angewandt werden. Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Substanzen werden derzeit durchgeführt bzw. sind für die nächsten Jahre geplant. Gegenwärtig stehen nur sehr begrenzte Informationen über deren Anwendung bei Kindern zur Verfügung.