

Rheumatoide Arthritis

Elf Jahre Biologika-Therapie in Österreich

OA. Prof. Dr. Günther Haberhauer, Dr. Christoph Strehblow,
Dr. Michael Smeikal, Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching

Unter Biologika versteht man in der Rheumatologie Substanzen, welche biotechnologisch hergestellt werden und gezielt in körpereigene Vorgänge, im Speziellen in den komplizierten, kaskadenartigen Entzündungsablauf, eingreifen können. Sie stehen nunmehr offiziell seit elf Jahren, genau genommen seit 1. Februar 2000, in Österreich zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) zur Verfügung.

Zulassungen für weitere Erkrankungen wie die Psoriasisarthritis, Morbus Bechterew, die juvenile Rheumatoide Arthritis, die Plaque-Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, etc. folgten in den nächsten Jahren. Rasch progrediente, kaum beeinflussbare RA-Erkrankungsverläufe, welche zu irreversiblen Gelenksdestruktionen und Invalidität führen, sind durch ihren Einsatz in den letzten Jahren deutlich seltener geworden.

Biologika – Kosten und Nutzen

Biologika-Therapien sind auf den ersten Blick betrachtet nicht gerade kostengünstig. Diese bewegen sich derzeit, je nach Präparat und Verabreichungsfrequenz, etwa zwischen 600,- EUR und 1.150,- EUR für vier Wochen Therapie.

Im Vergleich dazu liegen die Ausgaben für konventionelle RA-Basistherapeutika (DMARDs) wie Methotrexat (Methotrexat®, Ebetrexat®), Leflunomide (Arava®), Salazopyrin (Salazopyrin®, Claversal® etc.), Chloroquin (Resochin®), für den gleichen Zeitraum, selten über 100,- EUR.

In Österreich scheint der Anteil an mit Biologika behandelten RA-Patienten im internationalen Vergleich relativ hoch zu sein. Nach Schätzungen liegt er zwischen 30% und max. 50%. Ab 2003/04 haben die Biologika-Verordnungen in Österreich dokumentiert unproportional zugenommen. Einerseits wurde/wird dadurch das Gesundheitsbudget belastet, andererseits besteht aber zweifelsfrei ein großer Nutzeffekt für Patienten und einiges an Erkrankungsfolgekosten (z.B. bei Invalidität) fallen für die Sozialversicherungsträger dadurch weg.

Biologika unterliegen unterschiedliche Verschreibungsbedingungen. Diese sind seitens der Krankenkassen verbindlich im jeweilig gültigen „Erstattungskodex“ (EKO) festgelegt. Die Erstverschreibung muss durch einen Facharzt mit abgeschlossener Rheumatologie-Sonderfachausbildung erfolgen. Dem Therapiebeginn sollte eine Testung bezüglich einer latenten Tuberkulose (Thoraxröntgen, PPD-Test, Quantiferon-Test) vorausgehen; diesbezüglich ergaben sich bei unseren RA-Patienten bei fast 9% (!) positive Ergebnisse. In diesen Fällen sollte unbedingt eine prophylaktische, befristete INH-Therapie vorangehend und/oder parallel zum Therapiebeginn erfolgen.

In weiterer Folge muss ein mit einem Biologikum behandelter Patient längstens in dreimonatlichen Abständen von einem Facharzt für Rheumatologie bzw. in einer Rheumaambulanz bezüglich Verträglichkeit und Therapieerfolg (dzt. gewünschte Dokumentationsform bei der RA ist der „DAS-28“) kontrolliert werden.

Unterschiedliche Wirkmechanismen

Biologika der 1. und 2. Generation

Inzwischen unterscheidet man bereits zwischen Biologika der 1. Generation, dazu gehören die Tumornekrosefaktor-Blocker (TNF-Blocker) Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), Golimumab (Simponi®) und Certolizumab Pegol (Cimzia®) und der 2. Generation zu der Anakinra (Kineret®), Rituximab (Mabthera®), Abatacept (Orencia®), und Tocilizumab (RoActemra®), alle mit differenter Wirkungsweise, gezählt werden.

Eine Übersicht über die derzeit verfügbaren Biologika, welche für die Therapie einer RA eingesetzt werden können, findet sich in der Tabelle 1.

Ein Biologikum wirkt nicht (mehr)

Biologika sind im allgemeinen gut verträglich und gut wirksam. Leider sprechen nicht restlos alle Patienten mit RA und anderen Erkrankungen zufriedenstellend und endlos auf eine Biologika-Therapie an. Es kann (selten) der gewünschte therapeutische Effekt überhaupt nicht eintreten (= primäres Therapieversagen) oder es tritt im Laufe der Zeit ein (progredienter) Wirkungsverlust (= sekundäres Therapieversagen) auf. Auch (unterschiedliche) Nebenwirkungen können das Absetzen des Präparates erforderlich machen. In diesen Fällen besteht natürlich Handlungsbedarf.

Tabelle 1

Präparate, Erstzulassungsdaten für die RA, Charakteristik, Wirkungsweise und Verabreichungsmodus von Biologika (gleiche Hintergrundfarbe = ähnliche/vergleichbare Wirkungsweise)				
Präparate	RA-Zulassung	Charakteristik	Bindung – Wirkungsweise	(Dauer-) Verabreichungsmodus
Etanercept (Enbrel®)	02/2000	chimäres Fusionsprotein	TNF-Rezeptor	s.c. (1–2x/Woche)
Infliximab (Remicade®)	06/2000	chimärer AK	TNF	i.v. Infusion (zweimonatlich)
Adalimumab (Humira®)	09/2003	rein humaner monoklonaler AK	TNF	s.c. (jede zweite Woche)
Golimumab (Simponi®)	10/2009	humanisierter monoklonaler AK	TNF	s.c. (1x monatlich)
Certolizumab (Cimzia®)	10/2009	PEG konjugiertes, rekombinantes, humanisiertes AK-Fab'-Fragment	TNF	s.c. (jede zweite Woche)
Anakinra (Kineret®)	03/2002	rekombinanter (fast) humaner IL-1-Rezeptor-Antagonist	Interleukin-1 Rezeptor	s.c. (1x täglich)
Rituximab (Mabthera®)	04/2006	monoklonaler AK	CD20-positive B-Zelle, B-Zell-Depletion	i.v. Infusion (nach Bedarf)
Abatacept (Orencia®)	06/2007	löslicher Fusions-AK	Ligand CD80/86, CTLA4-Ig, Kostimulationsblockade der T-Zell-Aktivierung	i.v. Infusion (1x monatlich)
Tocilizumab (RoActemra®)	04/2009	humanisierter monoklonaler AK	Interleukin-6-Rezeptor	i.v. Infusion (1x monatlich)

Bei primärem oder sekundärem Therapieversagen könnte zunächst die zusätzliche Gabe oder Dosiserhöhung eines konventionellen Basistherapeutikums (DMARD) wie Methotrexat (Methotrexat®, Ebetrexat®), Leflunomide (Arava®), Salazopyrin (Salazopyrin®, Claversal® etc.), Chloroquin (Resochin®) versucht werden. Dagegen spricht die Überlegung, dass ja gerade deswegen ein Biologikum eingesetzt wurde, da das (die) konventionelle(n) DMARD(s) unzureichende Wirkung zeigte(n). Wie auch immer, es wird empfohlen, man könnte es versuchen.

Bei Erfolglosigkeit besteht die Möglichkeit zum Wechsel auf ein Biologikum mit ähnlichem/vergleichbarem oder gänzlich anderem Wirkungsmechanismus (Tab. 1). Auch bei Nebenwirkungen kann in gleicher Weise ein anderes Produkt versucht werden. Absolute Patentrezepte gibt es dafür (noch) nicht, aber doch mehrere Empfehlungen.

Biologika-Switching

Der Wechsel von einem Biologikum auf ein anderes, sei es auf eines mit

ähnlicher/vergleichbarer oder auch gänzlich anderer Wirkungsweise, wird in der Fachsprache gerne „Switching“ (= Umschalten) genannt.

Bei zweimaligem Auftreten von Nebenwirkung(en) oder primärem Therapieversagen ist erfahrungsgemäß der Wechsel auf ein drittes Präparat mit ähnlicher/vergleichbarer Wirkungsweise kaum erfolgreich. In diesem Fall sollte auf ein Präparat mit anderen Wirkungsmechanismen gewechselt werden.

Nach unseren Erfahrungen ist das Biologika-Switching bei Patienten mit RA wesentlich häufiger erforderlich als bei Patienten mit Psoriasisarthritis oder überhaupt bei Morbus Bechterew.

Eigene Erfahrungen und Beobachtungen

Im elfjährigen Zeitraum (Beginn 2000 bis Ende 2010) wurden an der Abteilung mehr als 450 Patienten auf eine Therapie mit einem Biologikum eingestellt, davon hatten 66% eine RA (19% eine Psoriasisarthritis und 15% einen Morbus Bechterew). Aktuell standen im letzten Beobachtungsjahr

ca. 45% unserer RA-Patienten unter einer solchen Medikation. Insgesamt sind in den elf Jahren fast 700 Verordnungen unterschiedlicher Biologika erfolgt, was bedeutet, dass jeder RA-Patient im Durchschnitt (fiktiv) „1,6“ differente Präparate erhielt. Von der RA-Patienten erhielten 38% mehr als ein, 18% mehr als zwei, 8% mehr als 3, 3% mehr als vier und 1% mehr als fünf unterschiedliche Biologika-Präparate.

Als Kuriosum konnte ein Patient mit einer RA beobachtet werden, der mit demselben Präparat nun bereits im 11. Jahr zufriedenstellend therapiert wird und je ein(e) weitere(r) im 10. und im 9. Jahr. Die durchschnittliche „Überlebenszeit“ eines Biologikums bei den RA-Patienten liegt (mit großer Schwankungsbreite) bei etwas über zwei Jahren, Beobachtungen über sechs Jahre hinaus sind bereits sehr selten.

Die prozentuelle Verteilung, der im Laufe von elf Jahren, verordneten Biologika-Substanzen für RA-Patienten war folgende: 21% Etanercept (Enbrel®), 17% Infliximab (Remicade®), 10% Anakinra (Kineret®), 38% Adalimumab (Humira®), 4% Rituximab (Mabthera®), 3% Abatacept (Orencia®), 5% Tocilizumab (RoActemra®), 1% Golimumab (Simponi®) und 2% Certolizumab (Cimzia®). Diese Verteilung ist natürlich durch die unterschiedlich lange Verfügbarkeit/Marktpräsenz der einzelnen Präparate, diese beträgt letztendlich ein bis elf Jahre, stark geprägt (siehe Tab. 1). Sie liegt im österreichischen Trend, ist ähnlich wie in Deutschland, unterscheidet sich aber von der gesamteuropäischen und weltweiten Situation (Eur J Health Econ 2008; 8, suppl.2).

OA. Prof.
Dr. Günther Haberhauer,
Dr. Christoph Strehblow,
Dr. Michael Smeikal,
Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching
Wilhelminenspital der Stadt Wien
5. Medizinische Abteilung mit
Rheumatologie und Endokrinologie
Montleartstr. 37
A-1160 Wien
guenther.haberhauer@wienkav.at