

EULAR

Tipps zum therapeutischen Drug Monitoring

Wann ist beim Einsatz von Biopharmazeutika zur Behandlung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen und muskuloskeletalen Erkrankungen ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) sinnvoll? Die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) hat in einem Statementpapier Empfehlungen erarbeitet.

TDM interessant für Rheumatologie

Zum TDM zählen bekanntlich sowohl Messungen der Blutkonzentrationen von Biopharmazeutika als auch bei Bedarf von Antikörpertitern. Ziele sind,

- Therapieentscheidungen zu erleichtern, etwa beim Verlust des Ansprechens auf eine Behandlung oder beim Auftreten unerwünschter Wirkungen, oder
- Dosisanpassungen zu optimieren.

Ein TDM ist bei einigen Therapien, z. B. bei Patienten mit Epilepsien, psychiatrischen Störungen oder schwerwiegenden Infektionen, bereits gängige Praxis.

Auch in der Rheumatologie gebe es wachsende Evidenzen für den gezielten Einsatz eines TDM, schreibt die multidisziplinäre Arbeitsgruppe der EULAR. Die meisten Erfahrungen lägen bisher beim Management der Rheumatoiden Arthritis (RA) und beim Einsatz von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Inhibitoren vor. Diese könnten aber auch auf andere Erkrankungen wie Spondylo- oder Psoriasis-Arthritis und andere Klassen von Biopharmazeutika übertragen werden.

13 „Points-to-consider“ erarbeitet

Anhand eines systematischen Literatur-reviews hat die Arbeitsgruppe 13 Gesichtspunkte („Points-to-consider“) erar-

beitet, die beim Abwägen eines TDM bei rheumatologischen Patienten zu berücksichtigen sind. Außerdem wurden sechs übergeordnete Prinzipien formuliert, die es grundsätzlich zu beachten gilt, darunter das Handeln im Einklang mit nationalen und internationalen Therapieempfehlungen sowie die Berücksichtigung der Patienten-Erfahrungen und -Präferenzen („shared decision making“).

Keine generelle Empfehlung

Die EULAR spricht sich gegen ein proaktives TDM beim Management entzündlich-rheumatischer Erkrankungen aus, d. h., gegen routinemäßige Blutspiegelmessungen unabhängig von der klinischen Situation. Zwar korrelierten die Blutspiegel von Biopharmazeutika mit dem klinischen Ansprechen, schreiben die Experten, aber bei den meisten Biopharmazeutika und den meisten Indikationen sei eine TDM nicht hilfreich, um eine optimale Dosierung zu finden. Messungen der Wirkstoffspiegel bis zu drei Monate nach Therapiebeginn könnten erwogen werden, um die weitere Wirksamkeit der Behandlung abzuschätzen.

TDM in bestimmten Konstellationen

Empfehlenswert ist laut Taskforce ein reaktives TDM in bestimmten klinischen Situationen:

- Blutspiegelmessungen von Biopharmazeutika können z. B. veranlasst werden, um ein klinisches Nicht-Ansprechen von Patienten besser zu verstehen oder um Patienten mit hohen Wirkstoffspiegeln zu identifizieren, bei denen eine Dosisverringerng indiziert ist.
- Messungen von Antikörpertitern – zusätzlich zu den Wirkstoffspiegeln – sollten bei Einsatz immunogener Biopharmazeutika zum Zeitpunkt des Auftretens einer Non-Response erwogen werden. Das gilt ebenfalls im Fall von Hypersensitivitäts-Syndromen, die vor allem assoziiert mit Infusionen auftreten. Nicht empfohlen werden die Messungen bei Auftreten lokaler Injektionsreaktionen.

Alle Messungen von Wirkstoff- und Antikörperspiegeln sollten in validierten Laboren vorgenommen werden.

Bei der Beurteilung der Blutspiegel von Biopharmazeutika sollten patientenspezifische Faktoren berücksichtigt werden, die die Pharmakokinetik der Medikamente beeinflussen können. Dazu zählen Körpergewicht, Co-Medikation mit Methotrexat, Krankheitsaktivität und Therapieadhärenz. Abschließend sollte beim Erwägen einer TDM stets auch die Kosteneffektivität dieser Maßnahme im lokalen Kontext mitberücksichtigt werden.

▾ QUELLE

- Kriekaert CLM, van Tubergen A, Gehin JE, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2022; [dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222155](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222155)

COVID-19

Gicht: Risikofaktor für COVID-19 und damit assoziiertem Tod

Laut Daten einer großen Biobank-Kohorte in Großbritannien ist Gicht sowohl ein Risikofaktor für eine COVID-19-Diagnose als auch für einen mit der Erkrankung assoziierten Tod. Eine signifikant erhöhte COVID-19-Mortalität wurde nur für Frauen mit Gicht belegt.

In der Studie wurden Daten von fast 460.000 Personen ausgewertet, überwiegend Ältere ab 60 Jahren, die sich freiwillig für das UK-Biobank-Register gemeldet hatten. Darunter waren 15.871 Patienten mit einer Gichterkrankung. Im Beobachtungszeitraum zwischen März 2020 und April 2021 war das Risiko einer COVID-19-Diagnose bei Studienteilnehmern mit Gicht um 20 % und das Risiko eines mit COVID-19-assoziierten Todesfalls um 29 % höher als bei den übrigen Studienteilnehmern. Die Rate der gegen SARS-CoV-2 geimpften Studienteilnehmer war in beiden Gruppen ähnlich und lag jeweils bei 47,5 %.

Bei der Analyse nach Geschlecht zeigte sich nur bei Frauen mit Gicht eine signifikant erhöhte COVID-19-Mortalität; sie war rund doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe von Frauen ohne Gicht. Mit metabolischen Komorbiditäten wie chronischen Nierenerkrankungen, die bei Patienten mit Gicht häufiger waren als bei den übrigen Studienteilnehmern, war die erhöhte COVID-19-Mortalität nach Angaben der Autoren nicht zu erklären. Keinen Einfluss auf die Sterblichkeit hatte bei Gicht-Patienten die Art der Therapie – der Einsatz von Harnstoff-senkenden Medikamenten oder Colchicin.

▾ QUELLE

- Topless RK et al. Gout and the risk of COVID-19 diagnosis and death in the UK Biobank: a population-based study. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e274–81; doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00401-X

SARS-CoV-2-Impfung

Studie bestätigt Beeinträchtigung der Immunantwort bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Eine große prospektive Kohortenstudie in Deutschland, an der mehr als 2.500 Patienten mit immun-vermittelten entzündlichen Erkrankungen teilnahmen – am häufigsten Patienten mit Spondyloarthritis oder Rheumatoider Arthritis (RA) – hat die verringerte Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bestätigt. Die Autoren empfehlen aufgrund ihrer Daten, Boosterimpfungen in dieser Patientengruppe möglichst frühzeitig vorzunehmen.

Titer geringer und verkürzter Effekt

Die durchschnittlichen Antikörpertiter nach zwei SARS-CoV-2-Impfungen waren bei Patienten mit entzündlichen Autoimmunerkrankungen zu allen Messzeitpunkten deutlich niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen. Zudem hielt die Immunantwort kürzer an. Besonders schlecht war die Immunantwort bei Patienten, die mit B-Zell- oder T-Zell-Inhibitoren behandelt wurden.

Die Studienteilnehmer – 2.535 Patienten mit entzündlichen Autoimmunerkrankungen, im Mittel 55 Jahre alt, 59 % Frauen und 1.198 gesunde Kontrollpersonen, im Mittel 41 Jahre alt, 46 % Frauen – waren Teil des prospektiven COVID-19-Programms des deutschen Zentrums für Immuntherapie, das seit Februar 2020 Patientendaten aus teilnehmenden Zentren sammelt. 88 % der Studienteilnehmer wurden zweimal geimpft, meistens mit der BioNTech/Pfizer-mRNA-Vakzine (medianer Abstand sechs Wochen zwischen beiden Impfungen), nur 6,5 % erhielten eine dritte Dosis (im Median 26,3 Wochen nach der zweiten Impfung). Die Antikörpertiter wurden regelmäßig gemessen, beginnend acht Wochen nach der ersten Impfung bis Woche 40. Die Werte wurden in einer Modellrechnung für jede Woche kalkuliert.

Antikörpertiter stets geringer

Zu jeder Zeit waren die Antikörpertiter bei Patienten mit entzündlichen Auto-

immunerkrankungen geringer als in der Vergleichsgruppe. Am deutlichsten waren die Unterschiede in Woche zehn. Die maximalen Antikörpertiter waren bei den gesunden Kontrollpersonen mehr als doppelt so hoch wie in der Patientengruppe. Die niedrigsten Ansprechraten zeigten nach Angaben der Autoren Patienten mit RA und Vasculitis.

Abgesehen von B- und T-Zell-Inhibitoren waren die eingesetzten Medikamente für die Immunantwort von untergeordneter Bedeutung. Auch bei Patienten, die weder mit Zytokininhibitoren oder Immunmodulatoren behandelt wurden, waren die Antikörpertiter erniedrigt.

Dritte Impfung von erheblicher Bedeutung

Deutlich profitierten Patienten mit Autoimmunerkrankungen von einer dritten Impfung. Die Antikörpertiter waren bei dreifach geimpften Patienten in Woche 40 höher als bei gesunden Kontrollpersonen mit nur zwei Impfungen.

Die Autoren betonen, dass eine frühzeitige Boosterimpfung für Patienten mit entzündlichen Autoimmunerkrankungen sehr wichtig ist.

▾ QUELLE

- Simon D et al. Intensity and longevity of SARS-CoV-2 vaccination response in patients with immune-mediated inflammatory disease: a prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e614–25; doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00191-6

ACR-Kongress**Geringe radiologische axSpA-Progression unter Adalimumab-Biosimilar**

Biologika wie Secukinumab und TNF- α -Inhibitoren haben sich in der Behandlung von Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) bewährt. Allerdings gibt es nur wenige Daten zur Beeinflussung der radiologischen Progression. In einer jetzt beim US-amerikanischen Kongress des American College of Rheumatology (ACR) vorgestellten Vergleichsstudie wurde unter einem Adalimumab-Biosimilar (SDZ-ADL) eine ebenso geringe radiologische Progression über zwei Jahre wie unter Secukinumab belegt.

Behandlung mit Secukinumab

In die Phase-IIIb-Studie wurden 859 Biologika-naive Patienten mit aktiver radiologisch bestätigter axSpA eingeschlossen und randomisiert mit Secukinumab (150 mg oder 300 mg) oder SDZ-ADL behandelt. Mehr als drei Viertel der Studienteilnehmer waren Männer, das Durchschnittsalter lag bei 42 Jahren, bei 73 % war im Röntgenbild mindestens ein Syndesmophyt nachgewiesen worden.

Radiologische Progression gering

Wie Prof. Dr. med. Xenofon Baraliakos aus Herne beim ACR-Kongress berichtete, war die radiologische Progression in allen drei Behandlungsgruppen im Verlauf von zwei Jahren gering. Bei mehr als der Hälfte der Behandelten wurden keine neuen Syndesmophyten nachgewiesen. Auch bei der Rate unerwünschter Wirkungen gab es nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen.

QUELLE

- Baraliakos X, et al. Effect of Secukinumab versus Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Randomized Phase IIIb Study. ACR Convergence 2022, Late Breaking Trials, Abstract No. L15. www.de/s/7258

Komorbiditäten**Erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Zöliakie- und CED**

Bei Autoimmunerkrankungen gibt es eine Verbindung zwischen Darm- und Gelenksymptomen. Auf diesen Zusammenhang weisen neue epidemiologische Daten hin. In einer Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Rheumatoide Arthritis (RA) bei Patienten mit Zöliakie (Gluten-sensitive Enteropathie) festgestellt, in einer anderen ein erhöhtes Risiko für axiale Spondyloarthritis (axSpA) bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Rückenschmerzen gefunden.

Erste Studie: 526.560 Patienten mit Zöliakie

In einer großen US-Studie wurden Daten von 526.560 Patienten mit Zöliakie ausgewertet, die in den Jahren 2000 bis 2019 hospitalisiert worden waren. Die RA-Prävalenz lag in dieser Gruppe bei 2,83 % im Vergleich zu nur 1,83 % in einer gematchten Kontrollgruppe. Im zeitlichen Verlauf wurde auch eine Zunahme von RA bei hospitalisierten Zöliakie-Patienten dokumentiert: Die Prävalenz stieg von 2,40 % im Jahr 2000 bis auf 3,80 % im Jahr 2019. Insgesamt war bei

hospitalisierten Zöliakie-Patienten das RA-Risiko um 57 % höher als in der Kontrollgruppe (Odds Ratio = 1,57; 95 % Confidence Interval = 1,49 – 1,67). Am höchsten waren die Prävalenzen bei älteren und weiblichen Studienteilnehmern sowie bei Patienten mit niedrigem sozioökonomischem Status.

Zweite Studie: 82 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen

In einer UK-Studie an 82 CED-Patienten – mit nach eigenen Angaben chronischen Rückenschmerzen, die im Alter unter 45 Jahren begannen – lag die Prävalenz einer vom Rheumatologen gesicherten axSpA bei 5 %. Die mittlere Symptombdauer der Studienteilnehmer betrug 12 Jahre.

Impressum**Herausgeber und Verlag**

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
E-Mail: rheumaguide@iww.de

Redaktion

Dr. phil. Stephan Voß (Chefredakteur),
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),
Dipl.-Vw. Bernd Kleinmanns
(Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.

Merke

CED-Patienten mit Rückenschmerzen sollten frühzeitig von Rheumatologen untersucht werden, so das Fazit der britischen Autoren.

QUELLEN

- Basida B, et al. Temporal Trends and Risk of Rheumatoid Arthritis in Celiac Disease Patients: A Nationwide Population-based Study. ACR Convergence 2022, Abstract 0271. www.de/s/7254
- Gaffney K, et al. Prevalence of undiagnosed axial spondyloarthritis in inflammatory bowel disease patients with chronic back pain: secondary care cross-sectional study. Rheumatology 2022; doi.org/10.1093/rheumatology/keac473