

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Antikörpertherapie und besondere Patientengruppen

Olga Efimov, 26.02.24



DAV

Deutscher
Apotheker Verlag

Agenda

- **Antikörpertherapie**
 - Tumortherapie
 - Autoimmunerkrankungen
 - Immunsuppression nach Transplantation

- **Besondere Patientengruppen: Immunsupprimierte Patienten**
 - Transplantationspatienten
 - Rheumapatienten

Antikörpertherapie

Olga Efimov, 26.02.24



DAV

Deutscher
Apotheker Verlag

Antikörpertherapie- woher kennen wir sie?

Impfungen

Krebstherapie

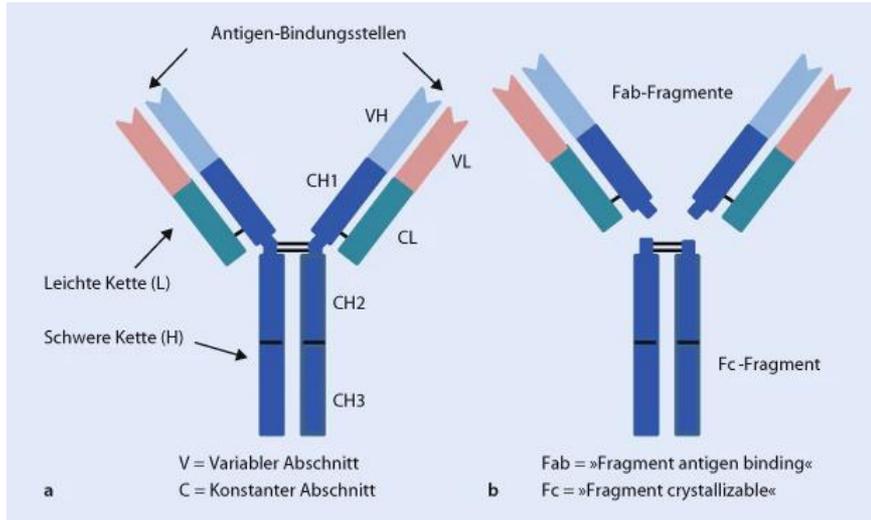
Autoimmunerkrankungen
Erkrankungen

- Rheumatoide Arthritis
- Dermatologie (Psoriasis)
- Gastroenterologie (CED)

Antidots für Arzneimittel
(Andexanet alpha)

Covid- 19 Therapie

Aufbau und physiologische Funktion

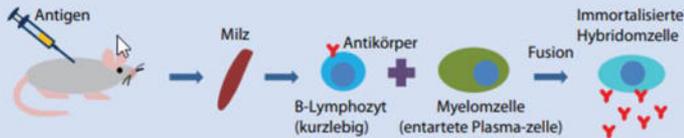


https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4_3

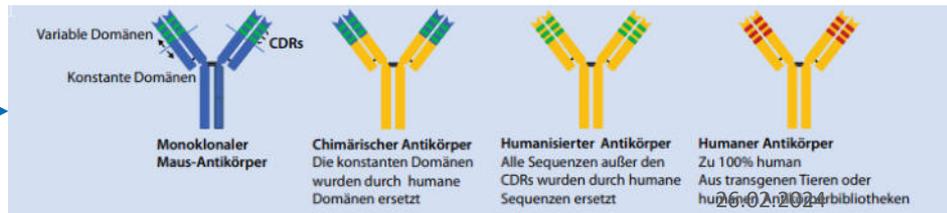
- **IgG:** 80 % aller Antikörper, plazentagängig, lange HWZ (20- 25 d)
- **IgA:** 10- 15 %; erste Immunabwehr auf Mund-/ GIT- Schleimhaut, einziger AK in der Muttermilch
- **IgM:** 5- 10 %, erste AK nach Infektion
- **IgE:** < 0,1 %, Allergie und vermutlich Abwehr von Parasiten
- **IgD:** < 0,2 %, Aktivierung von B-Lymphozyten

Der Weg zum Arzneimittel

- **Diphtherie – Antitoxin**
- **gentechnische (biotechnologische) Herstellung**
 - geklonte Antikörper (monoklonale AK)
 - Hybridomzellen
- **Problem:** Antikörper gegen Antikörper mit einem Maus- Anteil
 - Lösung: Humanisierung der AK



https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4_3



Der Weg zum Arzneimittel

Humanisierung der Antikörper

CHO- Zelle für die gentechnische Herstellung

- monoklonale Antikörper
- GMP – Bedingungen für die Herstellung
- Biologika vs. Biosimilars
- **Freigabe jeder Charge durch das PEI**

Nomenklatur

Naming convention for therapeutic mAbs (WHO)

- Präfix– ohne Bedeutung
- Infix – Target: *n(e)*; *tox(a)*
- Infix- ursprünglicher Wirt: *o/ xi/ zu/ u*
- Suffix– Arzneimittelklasse: *mab*
- Modifikationen/ Verbindungen mit anderen Molekülen

seit 2021 4 neue Suffixe: *-tug*, *-bart*, *-mig*, *-ment*

<https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220715-mab-monoklonale-antikoerper-neue-freinamen.html>

Vorteile der AK- Therapie



spezifischer Angriff

vielfältiger Einsatz

Pharmakokinetik

Nachteile oder Probleme bei AK- Therapie

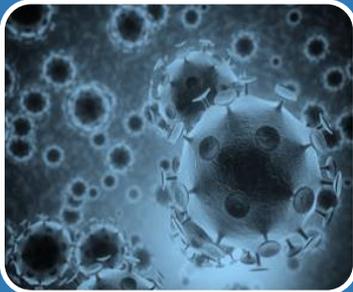
- tumorspezifische Antigene
- Verteilung der tumorspezifischen Antigene
- Antikörper gegen die therapeutischen AK – schwere allergische Reaktionen
- Erreichbarkeit des Tumorgewebes
- freie Tumorantigene
- parenterale Applikation

Sicherheitsaspekte



Nebenwirkungen

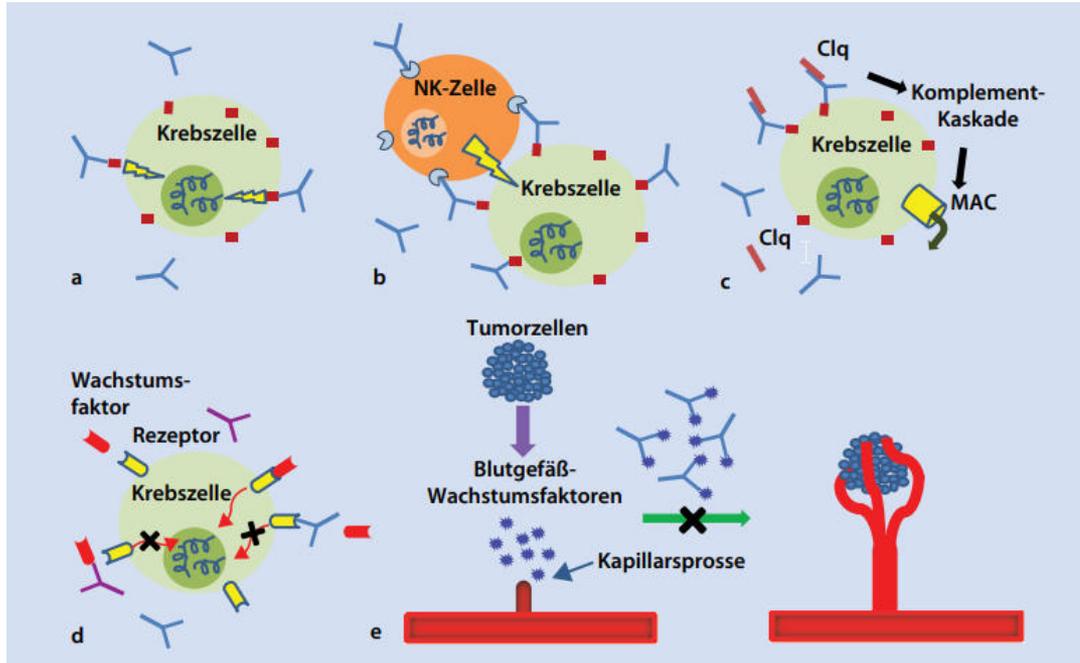
- Targeted-related Toxizität (z. B. TNF- alpha Blocker)
- Modality-related Toxizität (murine mAK)
- Mangel an spezifischen Antigenen



Zytokin- Sturm

- Immunreaktion → Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen → Aktivierung von zytotoxischen T- Lymphozyten
- Schock, Beeinträchtigung der Atmung und des Kreislaufs, bis hin zum Tod

Einsatz in der Tumorthherapie



https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4_3

verschiedene Mechanismen:

- Auslösung der Apoptose durch Bindung der AK
- antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität
- komplement-abhängige Zytotoxizität
- Hemmung der Wachstumsfaktoren
- Hemmung der Blutversorgung

Antikörpertherapie

Beispiele aus der Praxis: Rituximab, Adalimumab und Basiliximab



Einsatz in der Tumorthherapie

- mehr als 1/3 der therapeutischen AK sind für die Krebstherapie zugelassen
 - der erste wurde 1995 zugelassen
 - 1998 folgte MabThera® – chimärer AK
 - danach waren die AK, mit wenigen Ausnahmen, humanisiert oder human

- **MabThera® (Rituximab)**
 - Einsatz: Non- Hodgkin- Lymphom (1. Zulassung)
 - Erweiterung der Zulassung: chronisch lymphatische Leukämie, Rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis, Pemphigus vulgaris

Einsatz in der Tumotherapie: Rituximab

- **Target:** CD20
 - ein Oberflächenmolekül - nur auf den B- Lymphozyten und entsprechend auf den entarteten Zellen der Pat. mit Non- Hodgkin- Lymphom
 - **nicht** auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen B-Vorläuferzellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalen Gewebe
- **Fc- Fragment** vermittelt immunologische Reaktionen → Zerstörung der CD20- positiven Zellen
- Mechanismen:
 - komplementabhängige Zytotoxizität
 - antikörperabhängige Zytotoxizität
 - Apoptose

Einsatz in der Tumorthherapie: Rituximab

Infusionsbedingte Reaktionen



- Prämedikation: Paracetamol, Antihistaminikum + Glucocorticoid
- Infusionsgeschwindigkeit: 1. Infusion 50 mg/h
- Protokolle zu Therapie und Monitoring

Risiko schwerer humoraler Immundefekte

- Depletion der B- Lymphozyten
- Infektionsrisiko



Einsatz in der Tumorthherapie: Rituximab

➤ Blau- Hand- Brief



Informationen zu dieser Broschüre

Diese Broschüre enthält eine Zusammenfassung von wichtigen Sicherheitsinformationen zu MabThera, für den Einsatz bei nicht-onkologischen Erkrankungen.

Diese Informationen sollen medizinisches Fachpersonal dabei unterstützen, Patienten (oder Eltern/gesetzliche Vertreter von pädiatrischen Patienten), die eine Behandlung mit MabThera erhalten, über die wichtigsten sicherheitsrelevanten Aspekte von MabThera aufzuklären und diese zu betreuen.

Die Broschüre enthält nicht alle Informationen zu diesem Produkt. Sie sollten immer die Fachinformation beachten, bevor Sie MabThera verschreiben, zubereiten oder verabreichen.

Wichtige Informationen über MabThera® (Rituximab)

Informationen zur Unterstützung von medizinischem Fachpersonal:

- Aufklärung der Patienten (oder der Eltern/gesetzlichen Vertreter von pädiatrischen Patienten), die mit MabThera behandelt werden, über das Risiko einer PML und von Infektionen*
- Betreuung von Patienten, die eine Behandlung mit MabThera erhalten*

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von MabThera wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis zusätzlich zu unterstützen.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die MabThera verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

* bei nicht-onkologischen Indikationen

MabThera ist indiziert bei:

Für Details zu den Indikationen und zur Anwendung von MabThera beachten Sie bitte die Fachinformation.

Während oder nach der Behandlung mit MabThera

Die Patienten müssen über den möglichen Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit MabThera aufgeklärt werden.

Die Patienten müssen während der Anwendung von MabThera in einer Umgebung, in der sofort eine vollständig ausgestattete Reanimationseinrichtung verfügbar ist, engmaschig überwacht werden.

Die Anwendung von MabThera kann mit einem erhöhten Risiko für Infektionen oder eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) einhergehen.

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie die korrekte Darreichungsform und Stärke von MabThera® auswählen



SUBKUTANE INJEKTION

MabThera 1.400 mg
NUR ZUR ANWENDUNG BEI NHL*



Rosa Flip-off-Deckel

Direkt aus der Durchstechflasche entnehmen und als subkutane Injektion verabreichen



Überprüfen Sie vor der Anwendung die für MabThera SC spezifischen Verpackungscharakteristika:
Rot gedruckt: „Nur zur subkutanen Anwendung“, „Lösung zur subkutanen Injektion“ und „subkutan“

* NHL = Non-Hodgkin-Lymphom.

Für weitere Informationen beachten Sie bitte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Beachten Sie bitte für weitere Informationen die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

INTRAVENÖSE INFUSION

MabThera 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
MabThera 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zur Anwendung bei allen zugelassenen Indikationen von MabThera*



Mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnen und als intravenöse Infusion verabreichen



Einsatz bei Autoimmunerkrankungen

- **Adalimumab** (Humira®) – humaner mAK = TNF- α -Blocker
- TNF-alpha = proinflammatorisches Zytokin
 - bindet sowohl das freie als gebundene TNF- α
- Biosimilars verfügbar: Hulio, Amgevita

Einsatz bei Autoimmunerkrankungen: Adalimumab

2003
zugelassen

- für Therapie der Rheumatoiden Arthritis (RA)
- Zulassungserweiterung für neun weitere Erkrankungen u. a. in der Gastroenterologie (CED), Dermatologie

Anwendung

- s. c. Applikation alle 7- 14 d je nach Indikation
- häufig höhere Induktionsdosis
- BV von 64%, HWZ von 14 Tagen

Einsatz bei Autoimmunerkrankungen: Adalimumab



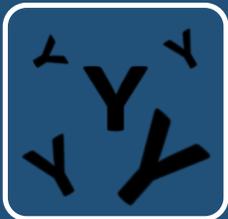
mögliche Nebenwirkungen:

- am häufigsten Infektionen (oberer Respirationstrakt)
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen/ muskuloskelettale Schmerzen



schwerwiegende Nebenwirkungen:

- schwere Infektionen (Hepatitis B- Reaktivierung, Tuberkulose)
- maligne Erkrankungen (Nicht- Melanom- Malignom)
- andere Autoimmunerkrankungen (hämatologische, neurolog.)



Antikörper gegen Adalimumab

- Kombinationstherapie mit Methotrexat bei der RA

Einsatz bei Autoimmunerkrankungen: Adalimumab

**Patientenpass
für Erwachsene**



**HUMIRA®
Adalimumab
(TNF-Hemmer)**

Informationen für Sie und Ärzte, die an Ihrer medizinischen Versorgung oder Behandlung beteiligt sind.

In diesem Patientenpass sind nicht alle möglichen Nebenwirkungen aufgeführt. Bitte lesen Sie die Packungsbeilage zu HUMIRA oder sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um weitere Informationen zu den Nebenwirkungen zu erhalten.

Edumat-pat-Patientenpass für Erwachsene V1.0 Feb. 2019 (RMPV14.2 31-Oct-2018)

abbvie

Informationen für Sie und Ärzte, die an Ihrer medizinischen Versorgung oder Behandlung beteiligt sind

Tests auf Tuberkulose (TB) und TB Behandlung

Kreuzen Sie dieses Kästchen an, wenn Sie jemals auf TB getestet wurden:

JA (Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie es nicht wissen.)

Kreuzen Sie dieses Kästchen an, wenn Sie jemals positiv auf TB getestet wurden:

JA (Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie es nicht wissen.)

Kreuzen Sie dieses Kästchen an, wenn Sie jemals Tabletten zur TB Prophylaxe oder Behandlung angewendet haben:

JA (Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie es nicht wissen.)

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage zu HUMIRA. Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder anderes medizinisches Personal.

Ihr Name

Name Ihres Arztes
(d. h. des Arztes, der Ihnen HUMIRA verschrieben hat)

Telefonnummer des Arztes

Datum Ihrer ersten HUMIRA-Injektion

Dosis Ihrer HUMIRA-Injektion

Datum Ihrer letzten HUMIRA-Injektion
(wenn Sie HUMIRA nicht mehr anwenden)

Bitte ergänzen Sie die Angaben zu Ihrer Person und den Ärzten, die an Ihrer medizinischen Versorgung oder Behandlung beteiligt sind.

Einsatz bei Transplantationen

- **Basiliximab** (Simulect®)- chimärer mAK = Interleukin-Rezeptor-Inhibitor
- **Interleukin-2-Rezeptor** exprimiert auf der Oberfläche von T-Lymphozyten nach Antigenstimulation
 - Bindung von IL-2 = Proliferation der T-Lymphozyten
 - Bindung des mAK Basiliximab = Proliferation verhindert
- keine Myelosuppression

Einsatz bei Transplantationen: Basiliximab

1998
Zugelassen

- für die Prophylaxe der **akuten Transplantatabstoßung** nach allogener De-novo- **Nierentransplantation** (NTx) oder
- zur immunsuppressiven **Dauerbehandlung**
- **in Kombination** mit weiteren Immunsuppressiva

Wirkdauer 4-
6 Wochen

- zweifache Gabe v. 20 mg: 2 h vor der Transplantation + 4 d nach der NTx
- i.v. Bolusinjektion oder Infusion über 20- 30 min
- Dauertherapie: 40 mg/ Woche
- Dosisreduktion der weiteren Immunsuppressiva

Einsatz bei Transplantationen: Basiliximab



Nebenwirkungen

- Obstipation, Schmerzen, Ödeme und Hypertonie
- Infektionsrisiko
- Neoplasien



Überempfindlichkeitsreaktionen

- akut innerhalb von 24 h nach der 1. Infusion
- bei erneuter Gabe im weiteren Behandlungszyklus

Antikörpertherapie: Fazit

- Proteinstuktur - Biologika
- sehr breiter Einsatz, beeinflussen das Immunsystem
- im Vergleich zu chemischen Wirkstoffen andere Pharmakokinetik und – dynamik – nur parenterale Applikation
- mögliche Infusionsreaktionen beachten
- Infektionsrisiko

Besondere Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten: Transplantationspatienten



Transplantationen

solide Organtransplantationen

- verschiedene Grunderkrankungen
- postmortale Spende
- Lebendspende

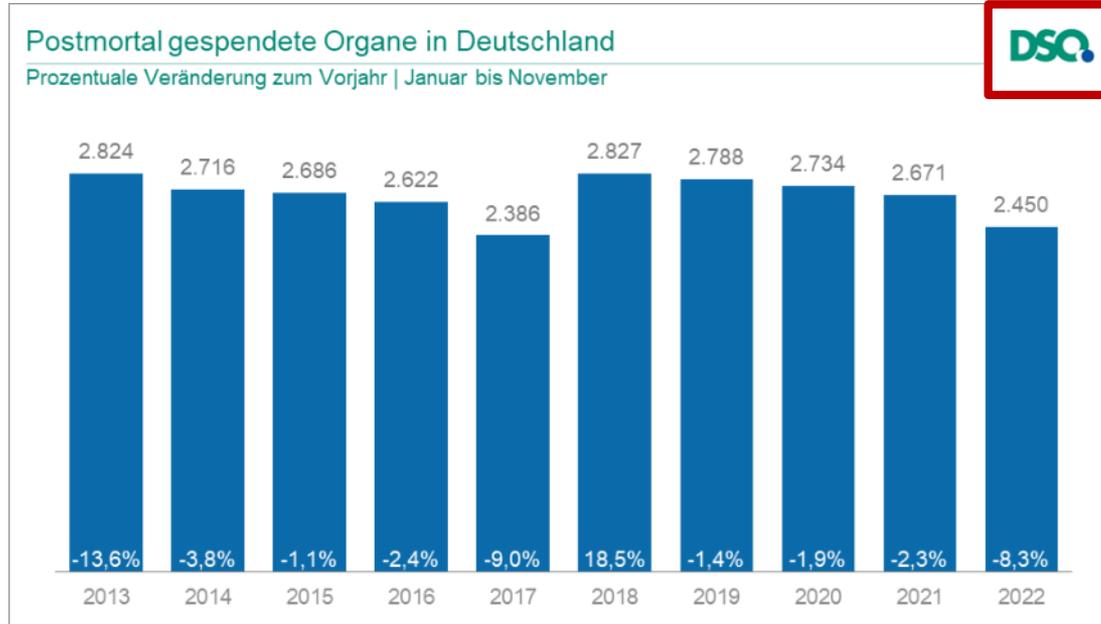
hämatopoetische Stammzell- und Knochenmarktransplantationen

- bei hämatolog. Krebserkrankungen
- bei nichtmalignen Erkrankungen
- autolog vs. allogene

Gemeinsamkeit: Notwendigkeit einer Immunsuppression

Transplantationen

➤ Transplantationen der letzten 10 Jahre



- 2021 wurden insgesamt 2979 Organe transplantiert

<https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202021.pdf>

Organtransplantation: Immunsuppression

Induktion

- Beginn kurz vor der Transplantation (Tx)
- Basiliximab oder anti-human-Thymozyten-Globulin (ATG)
- hochdosierte Immunsuppression (Glukokortikoide)

Basis- therapie

- startet am Tag der Tx
- Kombination mehrerer Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Wirkprinzipien
- Tripeltherapie

Erhaltungs- therapie

- im Verlauf Reduktion der Tripeltherapie auf Zweierkombination
- niedrigere Zielspiegel für die Immunsuppressiva
- lebenslang (solange Tx)

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Calcineurin-inhibitoren: Ciclosporin, Tacrolimus

- hemmen Calcineurin, welches die Synthese von **IL-2** aktiviert
- Hemmung der Proliferation von T- Lymphozyten

Dosierung nach Serumspiegel

- **Tacrolimus:** Einnahme 0,5 -1 h **vor** oder 2 h **nach** den Mahlzeiten
- Zeitabstände v. 12 - 24 h
- unterschiedliche Formulierungen retardierte vs. unretardierte
- Ciclosporin: unabhängig von den Mahlzeiten
- **CAVE:** enge therapeutische Breite + **CYP3A4-** und **PGP-** Substrate

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Hinweise zur Anwendung

- Substitutionsausschlussliste
- Tacrolimus hygroskopisch
- bei Ciclosporin – mind. 4 h Abstand zu Sirolimus
- Sonnenschutz (erhöhte Inzidenz von Melanomen)

Nebenwirkungen

- nephrotoxisch
- **Stoffwechsel:** Hyperglykämien (Diabetes), Dyslipidämie, Hyperurikämie
- arterielle Hypertonie, Elektrolytstörungen: Hyperkaliämie
- **Ciclosporin:** Hirsutismus, Gingivahyperplasie

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Antiproliferativa:

- mTOR- Inhibitoren (mTORI), **Mycophenolat-Mofetil (MMF)**, **Azathioprin**
- verschiedene Wirkmechanismen → Hemmen die Proliferation von Immunzellen auf verschiedene Weisen
- Kombinationspartner
- MMF Mittel der ersten Wahl

Organtransplantation: Immunsuppressiva

mTOR- Inhibitoren: Sirolimus, Everolimus

- mTOR = Proteine, die das Signal innerhalb der T-Zelle nach Bindung von IL-2 weiterleiten
- Sirolimus 1x tgl.; Everolimus 2x tgl., nach Serumspiegel
- **CAVE: CYP3A4- und PGP- Substrate**

Einnahme und Anwendung

- unabhängig von den Mahlzeiten, aber einheitlich
- **teratogen** - während d. Behandlung + für 12 Wochen nach d. Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Nebenwirkungen:

- Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie und Leukopenie
- Hyperglykämie (Diabetes), Hyperlipidämie, Hypertonie, Elektrolytstörungen
- Wundheilungsstörungen, insbesondere bei adipösen Pat.

positive Aspekte

- geringere Nierenbelastung
- niedrigere Inzidenzen von Viruserkrankungen

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Mycophenolat-Mofetil (MMF)

- unabhängig von den Mahlzeiten 2x tgl. 500 – 1500 mg
- Zeitabstand v. 12 h
- Therapeutisches-Drug-Monitoring (TDM) nicht routinemäßig

stark teratogen

- nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit
- paternale Anw. möglich
- **Patienteninformation!!!**

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Nebenwirkungen

- gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, **Blutungen**)
- **Blutbildveränderungen: Leukopenie → BB- Kontrollen**

Interaktionen

- Antacida (schlechtere Auflösung und Resorption der MMF bei erhöhtem pH- Wert) → magensaftresistente Formulierungen
- Einfluss auf den enterohepatischen Kreislauf
- Einfluss auf die renale Sekretion

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Azathioprin

- unselektiver Metabolit
- nicht mehr First- Line – Therapie bei Tx → **Kombinationspartner**, bei anderen Erkrankungen
- vor Therapie Aktivität der **Thiopurin-S-Methyltransferase** prüfen
- **während der Schwangerschaft möglich**

Einnahme + Anwendungshinweise

- $\frac{1}{2}$ - 1 h vor der Mahlzeit, zur besseren Verträglichkeit nach d. Mahlzeit
- nicht mit Milchprodukten, mind. 2 h Abstand

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Nebenwirkungen

- gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen)
- Blutbildveränderungen durch Knochenmarksuppression (dosisabhängig)

Interaktionen

- Allopurinol, Febuxostat – hemmen den Abbau von Azathioprin

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Glukokortikoide: Prednisolon, Methylprednisolon

- Angriffspunkt im Zellkern → Transkription von Zytokinen beeinflusst
- initial i.v. in hohen Dosen, im Verlauf ausschleichen
- bei Transplantatabstoßung Stoßtherapie über mehrere Tage

Nebenwirkungen

- Hyperglykämien, Hypertonie, Hyperlipidämie, Osteoporose
- gastrointestinale Blutungen
- gesteigerter Augeninnendruck

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Biologikum: Belatacept

- Kostimulationsinhibitor, blockiert die stimulierende Domäne auf den antigenpräsentierenden Zellen
- **Einleitungsphase** 10 mg/ kg KG Tag 0 vor der Tx, Tag 5, 14,28, Ende der 8. Woche
- **Erhaltungsphase** 5 mg/kg KG nach Woche 16 – alle 4 Wochen
- nur bei Nierentransplantationen
- in Kombination mit **Basiliximab** + MMF + GC

Organtransplantation: Immunsuppressiva

Nebenwirkungen:

- **Infektionen der Atem- und Harnwege**
- Blutbildveränderungen: Anämie, Leukopenie
- Schlaflosigkeit, Kopf-, Glieder- und Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe

Seronegative Epstein- Barr- Virus Patienten

- Einsatz von Betalacept kontraindiziert
- höheres Risiko für Post- Transplantations- Lymphoproliferationsstörung

Organtransplantation: Prophylaxen

erhöhtes Infektionsrisiko

Reaktivierung latenter Infektionen (auch des Spenderorgans und Empfänger)

Impfungen

- **KEINE** Lebendimpfstoffe
- die ersten 6 Monate nach der Tx gar keine Impfungen, außer Influenza
- Totimpfstoffe möglich, Impfantwort ggf. abgeschwächt

erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen

- Vorsorgeuntersuchungen
- Sonnenschutz bei erhöhtem Risiko für Hautkrebs

Organtransplantation: Prophylaxen

eine antivirale Prophylaxe gegen Cytomegali- Virus (CMV)

- orales Valganciclovir oder Ganciclovir,
- Valganciclovir Dosis an Nierenfkt. anzupassen, sollte zum Essen eingenommen werden
- mindestens für drei Monate nach Transplantation notwendig

Hepatitis –B-Reaktivierung

- bei entsprechender Vorgeschichte Prophylaxe mit Entecavir
- für 6- 12 Monate

Organtransplantation: Prophylaxen

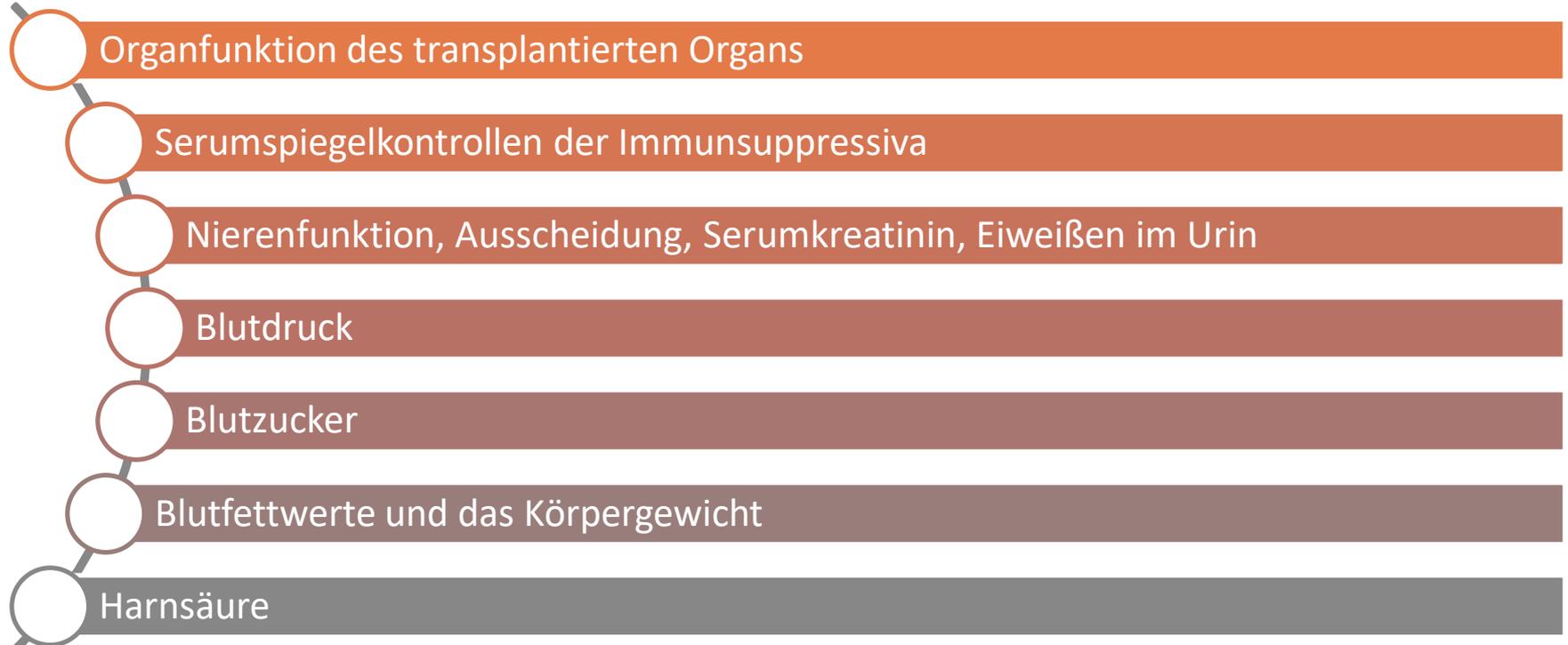
Prophylaxe der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PJP)

- Cotrimoxazol, 480 mg tgl. oder 960 mg 3x/ Woche
- für drei bis sechs Monate nach der Transplantation

orale und oesophagiale Candida-Infektionen

- Prophylaxe mit lokalem Amphotericin B
- in den ersten ein bis drei Monaten nach der Tx

Organtransplantation: Kontrollen



Besondere Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten: Rheumapatienten

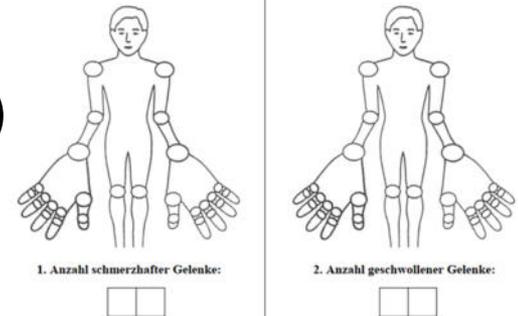


Rheumatoide Arthritis (RA)- Definition

- **Autoimmunerkrankung** des Bindegewebes
- **chronischen Synovialitis** - unbehandelt **destruierende Gelenkveränderungen** → **Funktionsverlust**
 - Symmetrischer Gelenkbefall, v. a. der Finger-, Zehengrund- und -mittelgelenke
 - Ca. 1 % der Bevölkerung, Häufigkeitsgipfel für Neuerkrankungen zw. 4. und 6. Lebensjahrzehnt, Frauen erkranken 3x häufiger¹
- **extraartikuläre Manifestationen:** an Gefäßen, Augen und inneren Organen (Herz)
- **Sekundärkomplikationen:** Amyloidose und Osteoporose
- **Lebenserwartung ist um ca. 7 Jahre reduziert**

Rheumatoide Arthritis- Symptome

- **Symptome:** schmerzende, geschwollene Gelenke, mit morgendlicher Steifigkeit der Gelenke + ggf. grippe-ähnliche Allgemeinsymptome
- **extraartikulär** – Rheumaknoten in ca. 20 % der Fälle – subkutan, besonders an Streckseite der Gelenke (Ellenbogen), beweglich
- **Scores** zur Einschätzung der Krankheitsaktivität
 - Kontrolle des Therapieansprechens/ Remission
 - CDAI/ SDAI (clinical/ simplified Disease Activity Index“)
 - DAS 28 (Disease Activity Score an 28 Gelenken, **DAS28 ≤ 2,6 = Remission**)



RA- Therapie – Klassen und Substanzen

- physikalische Maßnahmen können die medikamentöse Therapie nicht ersetzen!
- **DMARD- Disease Modifying AntiRheumatic Drugs**
 - **csDMARDs** –conventional synthetic
 - **bDMARDs** – biological
 - **tsDMARDs** –targeted synthetic

RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

Methotrexat (MTX)

- Folsäure-Antagonist
- immunmodulierender Mechanismus nicht geklärt
- Wirkungseintritt n. ca. 6 Wo

10-25 mg/ Woche p.o./ s.c. + Folsäure 5 mg/ Woche 24 h nach MTX

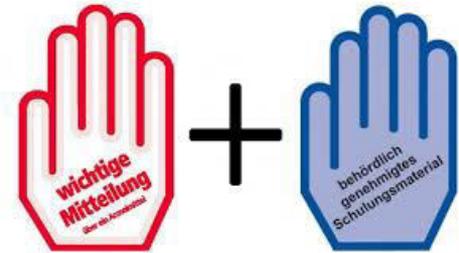
Pause bei akuten schweren Infektionen und prä-operativ (20 mg/Wo)

Keine Lebendimpfstoffe während der Therapie

RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

Nebenwirkungen

- Schleimhautulzera, Dermatitis
- Übelkeit, Erbrechen
- Leberschäden (Transaminasenanstieg)
- Haarausfall
- selten Agranulozytose oder Pneumonitis



RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

➤ BfArM → Schulungsmaterial

<p>Diese Patientenkarte ist nur für Patienten bestimmt, die ein methotrexathaltiges Arzneimittel zur Behandlung von Indikationen anwenden, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordern, z.B. rheumatische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn.</p> <p>Wenn Sie Methotrexat gegen eine der oben genannten Erkrankungen anwenden, dürfen Sie Methotrexat nur einmal pro Woche einnehmen.</p>	<h2>Patientenkarte</h2> <p>Methotrexathaltige Arzneimittel</p> <p>Erinnerung für Patienten</p> <p>Name der Ärztin/des Arztes _____</p> <p>Telefonnummer _____</p>  <p>Version 01, 11/19</p>
<p>Tragen Sie den Wochentag der Einnahme (vollständig ausgeschrieben) ein:</p> <p>_____</p> <p>Nehmen Sie nicht mehr als die verschriebene Dosis ein.</p> <p>Eine Überdosierung kann zu schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Nebenwirkungen führen. Symptome einer Überdosis sind z. B. Halsschmerzen, Fieber, Geschwüre im Mund, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Blutungen und ungewöhnliches Schwächegefühl. Wenn Sie vermuten, mehr als die verschriebene Dosis</p>	<p>eingegenommen zu haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.</p> <p>Zeigen Sie diese Karte stets allen medizinischen Fachkräften, die nicht mit Ihrer Methotrexat-Behandlung vertraut sind, um sie über die einmal wöchentliche Anwendung zu informieren (z. B. bei Einweisung in ein Krankenhaus oder Wechsel der Pflegekraft).</p> <p>Weitere Informationen finden Sie in der Gebrauchsinformation, die der Packung beiliegt.</p>

RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

Kontraindikationen

- Schwangerschaft/ Stillzeit
- eingeschränkte Nierenfkt. (Kreatininclearance < 30 ml/min)
- hämatologische Erkrankungen/ Knochenmarkdepression
- aktive Lebererkrankungen
- Ulzera des Magen- Darm - Traktes

RA- Therapie csDMARD (conventional synthetic DMARD)

Therapiekontrollen (DGRH- Therapieüberwachungsbögen)

- Blutbild (Diff.-BB)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin)
- Transaminasen
- Tbc bei klinischem Verdacht und mögl. Exposition

RA- Therapie bDMARDs: IL-1R, IL-6R-, TNF α -Inhibitoren

Wirkstoff	WS-Gruppe	Dosis	Kommentar	Vor Therapiebeginn
Adalimumab* (Humira®)	TNF α -Inhibitor	40 mg s.c. alle 2 Wochen		Aktive oder latente Tbc ausschließen + Hep- B- Screening
Certolizumab (Cimzia®)	TNF α -Inhibitor	Aufsättigung, dann 200 mg alle 2 Wochen		Aktive oder latente Tbc ausschließen
Eterncept *(Enbrel®)	TNF α -Inhibitor	50 mg s.c. 1x/ Woche		Aktive oder latente Tbc ausschließen
Golimumab (Simponi®)	TNF α -Inhibitor	50 mg s.c. 1x/ Monat	Nur mit MTX	Aktive oder latente Tbc ausschließen + Hep- B- Screening
Infliximab* (Remicade®)	TNF α -Inhibitor	3 – 5 mg/ kg KG i.v. in Wo. 0, 2, 6 und dann alle 8 Wo.	Nur mit MTX	Aktive oder latente Tbc ausschließen + Hep- B- Screening

* = Biosimilars verfügbar

RA- Therapie bDMARDs: IL-1R, IL-6R-, TNF α -Inhibitoren

Wirkstoff	WS- Gruppe	Dosis	Kommentar	Vor Therapiebeginn
Anakinra (Kineret [®])	IL-1R- Antagonist	100 mg/ d s.c.	Nur mit MTX	Nur Infektionszeichen und Labor
Sarilumab (Kevzara [®])	IL-6R- Inhibitor	200 mg s.c. alle 2 Wochen		Aktive oder latente Tbc ausschließen
Tocilizumab (Ro-Actemra [®])	IL-6R- Inhibitor	162 mg s.c. 1x/ Woche		Aktive oder latente Tbc ausschließen
Rituximab* (MabThera [®])	Anti- CD20- Antikörper	1000 mg i.v. an Tag 0 und 14, dann alle 6 Mo. je 2 Gaben	Nur mit MTX	Hep- B- Screening (Hep- C ebenfalls)
Abatacept (Orenica [®])	Costimulation- Inhibitor	125cmg s.c./ Wo. Oder 10 mg/kg als Infusion Wo. 0, 2, 4, dann 4 wöchentlich	Nur mit MTX	

RA- Therapie bDMARDs: **TNF α** -Inhibitoren

Monotherapie oder Kombination mit MTX

- **synergistische Wirkung, weniger AK gegen TNF- α - Inhibitoren**

Nebenwirkungen

- erhöhtes **Infektionsrisiko**- für obere Atemwege
- auch schwere Infektionen wie Herpes Zoster
- **Tuberkulosereaktivierung**
- SLE- Autoantikörper und SLE- artige Symptome auslösen

RA- Therapie bDMARDs: TNF α -Inhibitoren

Malignitätsrisiko

- erhöhtes Risiko für kutanes Nicht- Melanom- Malignom
- Registerdaten und Langzeitstudien zeigen sonst keine Hinweise auf erhöhtes Malignitätsrisiko

Kontraindikationen

- Schwangerschaft/ Stillzeit
- Multiple Sklerose (Verschlechterung mgl.)
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
- chron. Hepatitis- B
- **aktive Tumorerkrankungen**

RA- Therapie bDMARDs: IL-6R-Inhibitoren

Monotherapie

- **auch bei Pat., die mit TNF α - Inhibitoren vorbehandelt wurden**

Nebenwirkungen

- erhöhte Inzidenz f. schwere Infektionen (Atemwege)
- Leuko- und Neutropenien
- Blutdruckanstieg
- LDL- Cholesterin- Anstieg
- vorübergehender Anstieg der Leberwerte

Malignitätsrisiko - kein Anstieg an Malignomen

RA- Therapie bDMARDs: IL-6R Inhibitoren

Kontraindikationen

- aktive Infektionen
- Divertikulitis und intestinale Ulcera in der Anamnese
- demyelinisierende Erkrankungen
- Schwangerschaft
- aktive Tumorerkrankung

CAVE: CRP

- **unter der IL- 6- Blockade wird die CRP- Produktion unterdrückt, Pat. können trotz schwerer Infektion normale Werte aufweisen**

RA- Therapie- tsDMARDs: JAK- Inhibitoren

- bei Nicht- Ansprechen auf die anderen Wirkstoffe
- relativ neue Gruppe: Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib
- Vorteil: orale Einnahme

- erhöhtes Risiko **für kardiovaskuläre Ereignisse**, insbesondere bei bereits bestehenden Risikofaktoren

- bestimmte **Krebserkrankungen**: Lungenkrebs und Lymphome traten häufiger auf

- **Aktuell Prüfung durch die EMA und ggf. Änderung der Fachinformation**

RA- Therapie: IL1, IL6, TNF α + JAK- Inhibitoren

- **Infektionsrisiko** – Schulung der Patienten auf Infektionszeichen zu achten
 - Therapieinformationsbögen der DGRH auch für Patienten
 - Patientenpässe
- Reaktivierung einer latenten Tuberkulose
 - unter TNF α -Inhibitoren
 - Tbc vor Therapie ausschließen
- **Herpes Zoster** Infektion
 - erhöhtes Risiko unter den JAK- Inhibitoren, insbesondere bei bestimmten Ethnien

- **bei den JAK- Inhibitoren – abwarten der endgültigen Bewertung**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt:

Olga Efimov

Telefon: 0351 458-11902

E-Mail: olga.efimov@ukdd.de

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

an der TU Dresden AÖR

Klinik-Apotheke

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Literaturverzeichnis

- <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/antikoerper/antikoerper-node.html> (Aufruf 07.01.24)
- <https://www.dzif.de/de/glossar/antikoerper> (Aufruf 07.01.24)
- <https://www.ptaheute.de/serien/biochemisches-grundwissen/antikoerper-proteine-der-immunabwehr> (Aufruf 07.01.24)
- https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-45114-4_3 (Aufruf 07.01.24)
- Mössner J, Neubauer A Monoklonale Antikörper, Internist 2019;60; 1009-1013
- Neue Nomenklatur für therapeutisch eingesetzte monoklonale Antikörper, Der Arzneimittelbrief, Jg. 56, S. 56, Ausgabe 07/2022
- Klug B, Schnierle B, Trebesch I; Monoklonale Antikörper zur antiinfektiven Therapie, Bundesgesundheitsbl. 2020;61:1396-1402
- <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2008/daz-13-2008/rituximab-angriff-auf-die-b-lymphozyten> (Aufruf 08.01.24)
- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immundefekte-sekundaer/@@guideline/html/index.html> (Aufruf 08.01.24)
- <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/bekanntgaben/newsdetail/schwere-immundefekte-nach-behandlung-mit-rituximab-aus-der-uaw-datenbank> (Aufruf 08.01.24)
- <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/09/01/adalimumab> (Aufruf 09.01.24)
- https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Humira-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-Feb19_Patientenpass-Erwachsene.pdf?__blob=publicationFile&v=3
- <https://dso.de/organspende/allgemeine-informationen/organspende-in-deutschland>
- Mutschler Arzneimittelwirkungen : Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie; 10., vollst. überarb. und erw. Aufl.
- <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/mycophenolat/> (Aufruf 15.01.24)

Literaturverzeichnis

- Rheumatologie, Hettenkofer H., Schneider M., Braun J., Georg Thieme Verlag, 6. vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, 2015
- <https://dgrh.de/>, Aufruf 18.01.23
- www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=12929&suchstring=entz%FCndlich-rheumatische_erkrankungen&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=36930169&hlp_nr=3&p_janein=J, (letzter Aufruf 18.01.24)
- Dittrich H., Schimmack M., Siemsen CH. (2019) Bindegewebe, Knochen und Gelenke. In: Orthopädische Biomechanik. Springer Vieweg, Berlin, Heidelberg. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-662-55333-6_2 (Aufruf unter https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-55333-6_2#Sec13, letzter Aufruf am 17.02.24)
- Intraarticular and soft tissue injections: What agent(s) to inject and how frequently? (unter :https://www.uptodate.com/contents/intraarticular-and-soft-tissue-injections-what-agents-to-inject-and-how-frequently?search=intraartikul%C3%A4re%20glukokortikoide&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- S2K- Leitlinie: Gonarthrose, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), J. Stöve, 2018 (unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-004I_S2k_Gonarthrose_2018-01_1.pdf)
- Basislehrbuch Innere Medizin, Urban & Fischer, Elsevier, 6. Auflage
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:29-42.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:685-699.
- http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=12929&suchstring=entz%FCndlich-rheumatische_erkrankungen&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&p_lfd_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=36930169&hlp_nr=3&p_janein=J (Aufruf 18.01.24)
- https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial (Aufruf 18.01.24)
- https://dgpil.de/wp-content/uploads/2019/09/Immunsuppressiva_STIKO-Impfempfehlungen4_Anhang_BGG2019.pdf (Aufruf 18.01.24)