



Interview

Biologika bei entzündlichen Augenerkrankungen



Nachgefragt bei Prof. Dr. Uwe Pleyer, FEBO
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
D- 13353 Berlin

Hintergrund

Auf dem Markt sind Biologika bereits seit rund 20 Jahren. Etwa 180 derartige Wirkstoffe sind in dieser Zeit entwickelt und in verschiedenen medizinischen Bereichen zugelassen worden. Da die Behandlung mit diesen Medikamenten noch relativ wenig gebräuchlich ist und oft Unsicherheit in der Verordnung besteht, wurde dieses Thema in einem Gespräch mit einem erfahrenen Behandler geführt.

V. Becker: Häufig wird Uveitis Patienten die Empfehlung gegeben auf eine Biologika Therapie einzustellen bzw. umzustellen. Was verstehen wir unter „Biologika“?

Professor Pleyer: Ja - inzwischen nimmt die Behandlung mit Biologika einen wichtigen Platz in der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, unter anderem auch bei der Uveitis ein. Ganz allgemein sind Biologika oder „Biologics“ biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe, die vor allem zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden. Es handelt sich dabei überwiegend um hochspezifische „Antikörper“, die sehr gezielt an Oberflächenstrukturen von (Immun-) Zellen binden und diese hemmen. Einfacher ausgedrückt: Bei einer

Autoimmunerkrankung wie der Uveitis legen sie nicht das ganze Immunsystem lahm, sondern fangen zum Beispiel TNF (TumorNekroseFaktor) als einen wichtigen Signalstoff ein, der die Entzündung vorantreibt. Das Konzept, dass dahinter steht ist nicht neu. Bereits 1905 verfolgte Paul Ehrlich an der Charité den Gedanken einer hochspezifischen Behandlung durch „magic bullets“, die auf einer Beeinflussung des Immunsystems beruht. Daraus ist unter anderem das Immuserum zur Behandlung der Diphtherie hervorgegangen. Heute können durch Fortschritte in der Biotechnologie diese Proteine in hoher Reinheit und größere Menge hergestellt werden. Dennoch ist der Aufwand in der Herstellung aufwendig - und erklärt die sehr hohen Kosten dieser Behandlung.

Vorbereitung einer Biologika-Therapie: Kontraindikationen und Risiken

- Prüfung der Indikation, Abwägung von Nutzen und Risiko
- Ausschluss von wichtigen Begleiterkrankungen
- Ausführliche Patienteninformation und -aufklärung
- Optimale Begleitmedikation, überprüfen des Impfstatus

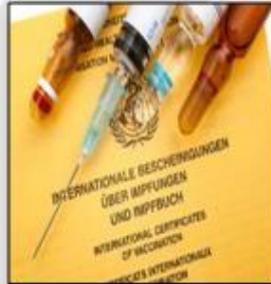


Vorbereitung einer Biologika-Therapie: Kontraindikationen und Risiken

- ✓ Anamnese, körperliche Untersuchung
- ✓ Routinelabor (BSG, CrP, Blutbild, Leber- und Nierenwerte), Urinstatus
- ✓ Röntgen Thorax

- ✓ Hepatitis B-, C-Serologie
ggfs. HIV-Test
- ✓ Tbc-Screening:
IGRA und/oder Tbc-Hauttest

- ✓ Impfungen:
lt. STIKO-Empfehlungen, möglichst vor Therapie,
cave: keine Lebendimpfungen unter
Immunsuppressiva



V. Becker: Wie kann man sich die Wirkung dieser Proteine konkret vorstellen?

Professor Pleyer: Bleiben wir bei den bereits genannten monoklonalen Antikörpern als Hauptvertreter der Biologika. Bindet der monoklonale Antikörper an seine Zielstruktur - hier wird häufig das Bild des „Schlüssel-Schloss“ Prinzips verwendet - kann die Zielzelle in ihren Eigenschaften deutlich verändert werden. Dies kann z.B. dazu führen, dass sie „anerg“ wird, d.h. auf einen (Entzündungs-) Reiz nicht mehr anspricht oder dass die Zielzellen in der Blutbahn und dem Lymphgewebe gezielt vermindert werden.

V. Becker: Wie wird diese Therapie praktisch umgesetzt?

Professor Pleyer: Wie schon erwähnt handelt es sich bei Biologika um relativ große Moleküle. Ein Vergleich: Aspirin als Schmerzmittel besteht aus 21 Atomen, ein monoklonaler Antikörper dagegen aus ca. 20 000! Daraus ergibt sich als erste Konsequenz, dass diese Medikamente nicht intakt über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden. Sie können also nicht in Tablettenform verabreicht werden. Vielmehr werden sie als Spritze in das Unterhautgewebe appliziert, ähnlich wie es Diabetiker bei Insulinbedarf täglich durchführen. Dies kann anfangs gewöhnungsbedürftig sein, gleichzeitig bietet dies aber auch Vorteile: Die Behandlung muss nicht täglich erfolgen, sondern je nach Wirkstoff im Abstand von 1 bis zu 4

Wochen. Manche Mittel werden alle acht Wochen per Infusion direkt durch Infusion in das Blut gegeben. Da Biologika sehr wärmeempfindlich reagieren, müssen sie gekühlt aufbewahrt werden. Dies ist z.B. bei Reisen im Sommer zu berücksichtigen. Wir empfehlen entsprechend Kühlakku, -Tasche etc. vorzubereiten und stellen bei z.B. längeren Flügen eine entsprechende Transportbescheinigung aus.

V. Becker: Welchen Schwerpunkt gibt es beim Einsatz von Biologika zur Behandlung der intraokularen Entzündung?

Professor Pleyer:

Einen wichtigen Stellenwert nehmen Wirkstoffe ein, die sich gegen den Tumornekrosefaktor (TNF) alpha richten. Dies ist ein Botenstoff (Zytokin) der wesentlich bei akuter Entzündung erhöht vorliegt. TNF Blocker führen daher zu einer sehr wirkungsvollen und relativ raschen Entzündungshemmung. Sie werden schon seit mehr als 10 Jahren sehr erfolgreich zur Behandlung von chronisch verlaufenden Erkrankungen von Rheumatologen und Hautärzten eingesetzt. Da eine Reihe von Erkrankungen auch begleitend eine Augenentzündung aufweisen, wurde schon frühzeitig beobachtet das sich auch die Uveitis darunter deutlich besserte. Allerdings waren für uns als Augenärzte TNF Blocker für die Behandlung der Uveitis lange Zeit nicht zugelassen und nicht gesetzlich verordnungsfähig gewesen. Dies hat sich erfreulicherweise mit der Zulassung von Adalimumab als erstem Biologikum bei Uveitis (seit 2016) geändert.

Anti-TNF Therapie und Uveitis



**EMA/FDA Zulassung
seit 24.6.2016**



Humira ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

V. Becker: Bei welchen Patienten sind Biologika aktuell verordnungsfähig?

Prof. U. Pleyer: Es muss vorab darauf hingewiesen werden, dass die gesetzliche Zulassung und Erstattungsfähigkeit für Medikamente immer sehr gezielt geprüft wird und ein meist eingeschränkter Anwendungsbereich vorgegeben wird. Als bisher einziges Präparat ist aktuell Adalimumab (*Handelsname Humira*[®]) gesetzlich zugelassen worden. Wir erwarten, dass weitere Wirkstoff gegen andere Zielstrukturen (z.B. Interleukin-6) folgen werden. Konkret liegt bisher für Adalimumab die Zulassung für Entzündungen vor, die ihren Schwerpunkt im hinteren Augenabschnitt haben. Dies umfasst einen relativ weiten Behandlungsbereich. Konkret betrifft dies die Uveitis intermedia, posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten. Ein anderer, wichtiger Bereich betrifft Kinder mit anteriorer Uveitis. Überwiegend - aber nicht ausschließlich – liegt dies im Rahmen von „kindlichem Rheuma“ („juvener Arthritis“) vor. Auch hier lagen bereits frühzeitig Hinweise auf ein gutes Ansprechen der Uveitis vor, wenn gleichzeitig eine juveniler Arthritis durch Biologika werden musste.

V. Becker: Auf Erfahrungen liegen bisher mit Biologika zur Behandlung der Uveitis vor?

Prof. U. Pleyer: Wie bereits angedeutet, haben wir bereits seit längerem, schon vor der gesetzlichen Zulassung, Erfahrungen sammeln können. In erster Linie trifft dies Patienten aus dem Indikationsspektrum mit Allgemeinerkrankungen, v.a. aus dem rheumatologischen Spektrum. Dies schließt für uns konkret Gefäßentzündungen der Netzhaut z. B. bei Morbus Behçet oder Lupus erythematodes ein. Auch Augenbeteiligungen im Rahmen von Systemerkrankungen wie Morbus Wegener oder Colitis ulcerosa, um nur zwei zu nennen, stellen eine „gute“ Indikation zur Therapie mit Biologika dar. Darüber hinaus haben wir in Berlin bereits sehr frühzeitig Erfahrungen in der („off label“) Behandlung problematischer Augenentzündungen wie bei der sympathischen Ophthalmie, der Chorioiditis serpigiosa und der Birdshot-Retinopathie sammeln können, um nur einige zu erwähnen.

„Solide Daten“ und Erfahrungen werden in der Regel stets aus den Zulassungsstudien gewonnen, da hier unter kontrollierten Bedingungen neue Medikamente geprüft werden. Für Adalimumab konnte dabei gegenüber einer ausschleichenden Kortikoidsteroidbehandlung bei Entzündungen des hinteren Augenabschnittes ein positiver Behandlungseffekt gezeigt werden. Dies betraf v.a. die entzündliche Glaskörperbeteiligung, Netzhautherde und Entzündung in der Augenvorderkammer, zudem konnte ein Fortschreiten der Netzhautentzündung vermindert werden.

V. Becker: Welche Kriterien sind für die Behandlung mit Biologika zu erfüllen und welche Gegenanzeigen sind ggf. zu berücksichtigen?

Prof. U. Pleyer:

Grundsätzlich zielt die Behandlung, auch mit anderen Wirkstoffen zur Uveitisbehandlung darauf ab, eine „Immunmodulation“ zu erreichen. Dies bedeutet idR, dass die Entzündungsbereitschaft, aber gleichzeitig auch die Abwehrkraft des Patienten vermindert wird. Bevor eine Therapie z.B. mit einem TNF - Blockern erwogen wird, sind daher v.a. infektiöse Erkrankungen auszuschließen. Sicherheitsbedenken für TNF Blocker betreffen u.a. zurückliegende Infektionen (v.a. Tuberkulose, Zoster) und Malignome. Wichtig ist es auch vor Therapiebeginn den Impfstatus von Kindern aber auch Erwachsenen zu prüfen. Grundvoraussetzung ist eine Mitbeurteilung durch einen internistischen Kollegen. Wir

arbeiten in Berlin sehr eng mit rheumatologisch versierten Kollegen zusammen, da diese bereits langen Erfahrungen mit Biologika sammeln konnten. Durch sie erfolgt ein Basisuntersuchungsprogramm.

Kurz zusammengefasst: Bei jedem Patienten, den wir mit Biologika behandeln, ist eine individuelle, sorgfältige Indikationsstellung vorzunehmen. Dazu ist ein internistisches Monitoring vor und während der Behandlung zwingend notwendig.

Bezüglich Gegenanzeigen: Da Entzündungen des „hinteren Augenabschnittes“ auch die intermediäre Uveitis einschließen, liegt hier grundsätzlich eine Indikation für Biologika vor. Bei einem kleinen Teil dieser Patienten, oft betrifft dies junge Frauen, liegen Risiken für eine demyelinisierende Erkrankung (multiple Sklerose) vor, die durch TNF-Blocker gefördert wird. Hier liegt eine klare Kontraindikation vor. Bei unseren Patienten die alleine diesbezüglichen Hinweise in der Familienanamnese aufweisen, würden wir keine Verordnung von TNF-Blockern vornehmen.

Wertvolle Informationen zu unerwünschten Wirkungen unter Biologika Therapie konnten durch sogenannte „Therapie Register“ gewonnen werden. Diese waren von den Zulassungsbehörden als Auflage zur gesetzlichen Genehmigung der Biologika verbunden worden. Da zahlreiche Präparate schon seit Jahrzehnten verwendet werden, liegen inzwischen sehr umfassende Erfahrungen in der Langzeitbehandlung mit Biologika vor, die eine gut vertretbares Nutzen-Risiko Verhältnis zeigen.

V. Becker: Worauf sollten Patienten unter Biologika Behandlung selbst achten?

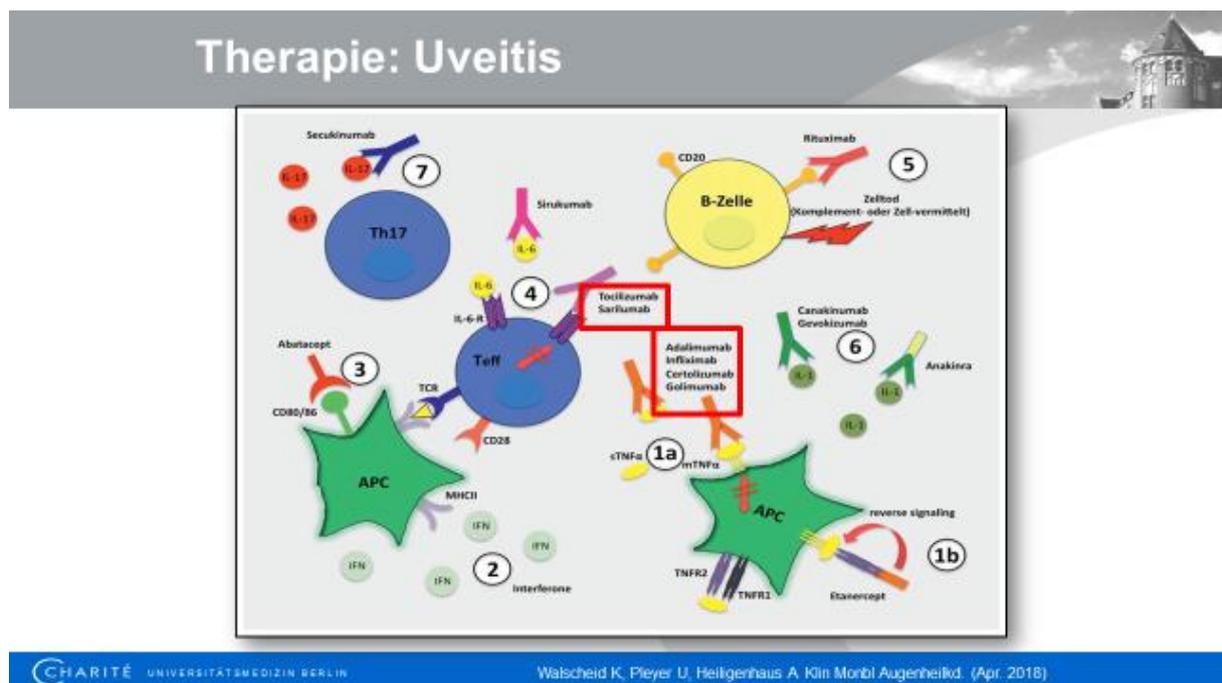
Professor Pleyer:

Wir sehen bei unseren, überwiegend jüngeren Patienten, wenig Probleme mit der Behandlung durch Biologika. In der Regel entstehen keine Einschränkungen in der bisherigen Lebensführung. Dennoch sollte auf regelmäßige Kontrollen sowohl durch den Augenarzt als auch den mitbetreuenden Hausarzt/Rheumatologen geachtet werden. Die häufigste Nebenwirkung sind Reizung, Schwellung oder Juckreiz an der Injektionsstelle. Dies kann oft schon vermieden oder vermindert werden, indem die Injektionsstelle gewechselt wird.

Andere seltene unerwünschte Effekte können Kopfschmerzen, Hautausschlag und Übelkeit sein.

Sehr selten können „paradoxe“ Wirkungen auftreten. So wurde in Einzelfällen darüber berichtet, dass unter der Behandlung mit Biologika eine Schuppenflechte (Psoriasis), Gelenkentzündung oder Darmentzündung (Colitis) erstmals auftritt. Anfangs war es schwierig abzusehen, ob diese Veränderungen ohnehin im Rahmen der Grunderkrankung aufgetreten wären oder erst durch die Therapie „angeschoben“ wurden. Auch hier konnten die Registerstudien Hinweise liefern, und die Vermutung von paradoxen, immun medierten Reaktionen stützen. Treten solche Beschwerden auf, sollte dies sowohl dem Augenarzt als auch dem Rheumatologen mitgeteilt werden.

Eine Frage, die auch immer wieder gestellt wird ist nach Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln - diese sind nicht bekannt.



V. Becker: Ist die Therapie mit Biologika bei Kinderwunsch möglich?

Professor Pleyer: Eine wichtige Frage, zumal junge Frauen sehr häufig von der Uveitis betroffen sind. Naturgemäß wird bei allen Therapien bei geplanter Schwangerschaft hohe Zurückhaltung geübt, obwohl dies oft nicht berechtigt ist und die Gesundheit der Mutter durch Absetzen der Therapie gefährdet wird.

Studien an Tieren zeigen keine Anzeichen für eine Schädigung. Es gibt jedoch keine adäquaten, gut kontrollierten Studien bei Schwangeren. Biologika sollten nur bei schwangeren Frauen angewendet werden, wenn dies zwingend erforderlich ist. Es gibt allerdings zunehmend Beobachtungen, dass unter z.B. Humira Therapie Schwangerschaften unproblematisch verlaufen. Eine kleine Studie zeigte, dass die Substanz während des letzten Trimesters der Schwangerschaft in den Blutkreislauf des Kindes gelangt. Biologika konnten bis zu 3 Monate nach der Geburt im Blutkreislauf des Säuglings gefunden werden. Es wird empfohlen, dass Säuglinge, die von Müttern geboren wurden, die Humira einnehmen, in den ersten 6 Lebensmonaten sorgfältig auf Infektionen untersucht werden und während dieser Zeit Impfungen keine Lebendviren erhalten. Es ist nicht bekannt, ob Biologika in die Muttermilch übergehen. Es wurde jedoch gezeigt, dass dies für ähnliche Substanzen zutrifft, daher wird das Stillen nicht empfohlen.

Übrigens: Eine interessante "Zufalls Beobachtung" ist, dass unter Biologikatherapie die Fruchtbarkeit offensichtlich steigt. Dies wird auf die verminderte Immunabwehr zurückgeführt. Auch das sollte ggf. beachtet werden....

V. Becker: Wie lange sollte eine Behandlung mit Biologika beibehalten werden? Oder anders gefragt, kann man mit der Behandlung eine Heilung erreichen?

Prof. U. Pleyer:

Dies ist eine sehr interessante Frage, die momentan nicht einfach beantwortet werden kann. Vorweggenommen: „Heilung“ im strengen Sinne ist sicherlich nicht möglich – Entzündungen im Augen hinterlassen stets mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen. Vom Ziel einer „Toleranzinduktion“ durch eine, wie auch immer gearteten, immunmodulierenden Behandlung sind wir noch weit entfernt.

Zur Behandlungsdauer: Bisherige Erfahrungen aus anderen Indikationen zeigen, dass bei Autoimmunerkrankungen eine längere Behandlung eingeplant werden muss. Zur Uveitis liegen lediglich bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis entsprechende Daten vor. Sie zeigen, dass auch nach einer längeren, erfolgreichen Behandlung, mit einem längeren, reizfreien Verlauf (mind. 1-2 Jahre), ein erhebliches Risiko für Rückfälle besteht. Mehr als die Hälfte der Kinder entwickelten auch nach einer erfolgreichen Behandlung wieder Rezidive.

Aktuell liegen keine sicheren Daten dazu vor, welche Kriterien für den „Ausstieg“ sprechen und wie lange wir die Therapie fortsetzen sollen.

Eine Problematik muss noch erwähnt werden, die wir zunehmend in der aktuellen Behandlung mit Biologika sehen: Da die Wirkstoffe große Eiweißmoleküle sind, kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer (Immun) Reaktion auf das Medikament, oft mit begleitendem Wirkverlust. In dieser Situation ist es dann nicht sinnvoll die Behandlung unverändert fortzusetzen... Konkret kann bei den meisten Patienten die Behandlung durch den Wechsel des Präparates erfolgreich fortgesetzt werden. Gleichzeitig zeigt dies aber auch, dass Unterschiede der TNF Blocker bestehen.

V. Becker: Gibt es Alternativen zu den Biologika bzw. sind solche zu erwarten? Welche Rolle spielen dabei die sogenannten „Biosimilars“?

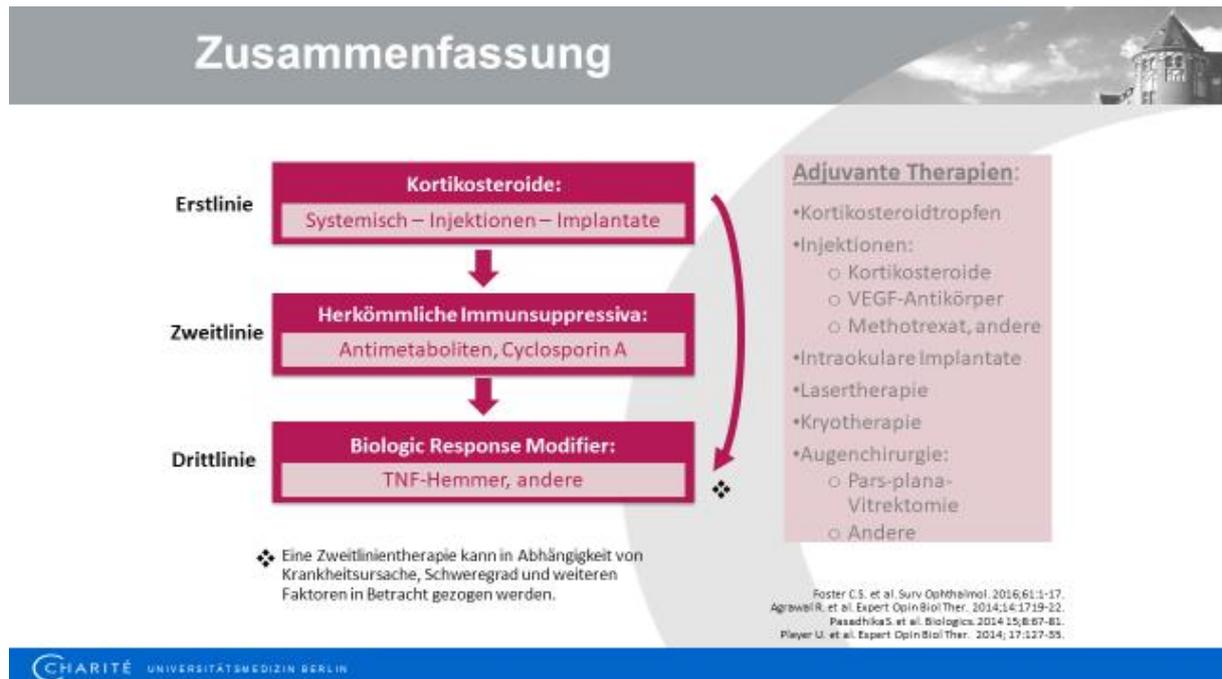
Professor Pleyer:

Zunächst ein Wort zu den sogenannten „Biosimilars“, den „Generika“ unter den Biologika. Die Behandlungserfolge durch Biologika werden momentan durch sehr hohe Kosten „erkauft“. Die Jahrestherapiekosten liegen z. B. bei Humira pro Patient bei rund 20.000 Euro. Daher sind sog. „Biosimilars“, die vereinfacht „Nachahmer Präparate“ darstellen, von großem, medizinischem und sozioökonomischem Interesse. Inzwischen sind für einige Biosimilars verfügbar. In klinischen Studien wiesen sie eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit zum Originalpräparat auf und werden in einigen europäischen Ländern (z.B. Norwegen) bereits umfassend eingesetzt.

Zur 2. Frage: Die bisher zugelassenen Medikamente stehen natürlich weiterhin zu Verfügung und werden oft noch bevorzugt und in erster Linie eingesetzt. Dies sind v.a. Cyclosporin A und Steroidpräparate. Letztere werden heute oft unmittelbar als Implantat in das Auge eingegeben, und haben sich beim schwer behandelbaren Makulaödem bewährt. Für jeden Patienten ist stets eine individuelle Entscheidung zu treffen, und immer wieder wird eine Einzelentscheidung mit den Krankenkassen verhandelt...

Zu neuen Therapien: In der Tat erscheinen am Horizont auch neue Alternativen zu Biologika. Zur Behandlung von rheumatologischen und dermatologischen Autoimmunerkrankungen werden bereits sogenannte „small molecules“ eingesetzt. Dies sind, wie der Name bereits

ausdrückt, Substanzen von geringer Größe, die in der (Immun-) Zelle die Bildung Entzündungsstoffen hemmen. Sie bieten als Vorteile das sie in Tablettenform verabreicht werden können, nicht immunogen wirken und aufgrund ihrer Molekülgröße eventuell. auch lokal angewendet werden können. Bislang sind diese Wirkstoffe noch nicht für Indikationen in der Augenheilkunde geprüft, dies dürfte auch noch einige Zeit dauern.



Vielen herzlichen Dank für die aktuellen und interessanten Informationen.



Volker Becker
- Vorsitzender DUAG e.V. -

Herausgeber: DUAG e.V. - Forsthausstraße 6 - 35792 Löhnberg
September 2018