

TNF- α -Blocker und Antikörper gegen TNF- α -Blocker

Neue Möglichkeiten der Therapieüberwachung und Ursachenfindung bei Therapieversagen

■ Autor

Dr. med. Matthias Kaelin
Leiter Medical Services, Stv. Med. Direktor

■ Einleitung

Seit einigen Jahren ist eine neue Klasse von Wirkstoffen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen im Bereiche der Rheumatologie, der Dermatologie und der Gastroenterologie im Einsatz, die so genannten „Biologika“ oder monoklonalen Antikörper gegen unterschiedliche Entzündungsmediatoren, wie z. B. den Tumor-Nekrose-Faktor alpha, kurz TNF- α . Sie werden als sehr effiziente eine weitere Therapieoption neben langwirksamen Entzündungshemmern und herkömmlichen Immunsuppressiva gebraucht.

Die heute gebräuchlichsten anti-TNF- α sind Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) und Etanercept (Enbrel®) sowie Certolizumab Pegol (Cimzia®). Substanzen mit anderen Wirkmechanismen, wie Rituximab (MabThera®) oder Tocilizumab (Actemra®), werden je nach Indikation ebenfalls eingesetzt.

Bald schon wurde beobachtet, dass auch unter der Therapie mit Biologika wie den TNF- α -Blockern „Therapieversager“ zu finden sind. Ursachen können wie bei allen medikamentösen Therapien mangelnde Compliance oder Stoffwechselunterschiede sein, aber man hat auch herausgefunden, dass die Biologika als Eiweisse deutlich immunogener sind als andere pharmazeutische Moleküle. So kann eine humorale Abwehrreaktion gegen diese Arzneimittel entstehen, die im Verlauf der Therapie zu einer Blockade des Medikaments und damit von dessen Wirkung führt. Typischerweise ist hier nach initialem Erfolg die Wirkung zunehmend schwächer, im Gegensatz zu einem primären Therapieversager, wo die Wirkung meist schon von Anfang an nicht zu befriedigen vermag.

■ Diagnostik bei Patienten mit sekundärem Wirkverlust unter TNF- α -Blockern

Es ist daher sinnvoll, auch im Hinblick auf die doch hohen Therapiekosten, abzuklären, woran eine mangelnde Wirkstärke liegt, ob an einer zu niedrigen Konzentration des Medikaments oder an einer immunologischen „Neutralisation“ des Wirkstoffes. Eine längere nicht sinnvolle und teure Therapie kann so vermieden und eine Reevaluation der Therapie und oder ein Therapiewechsel könnte früher initiiert werden.

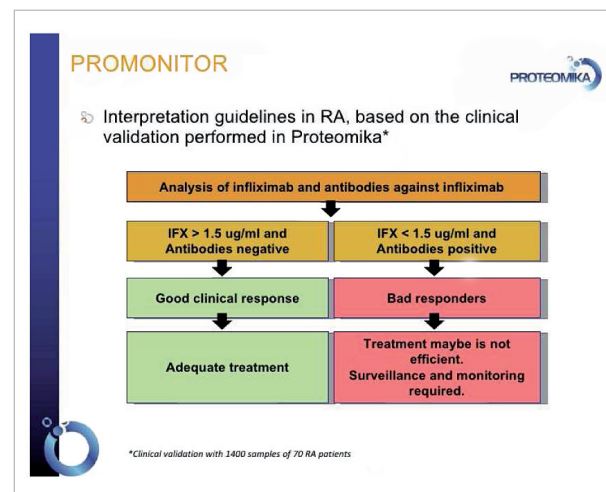
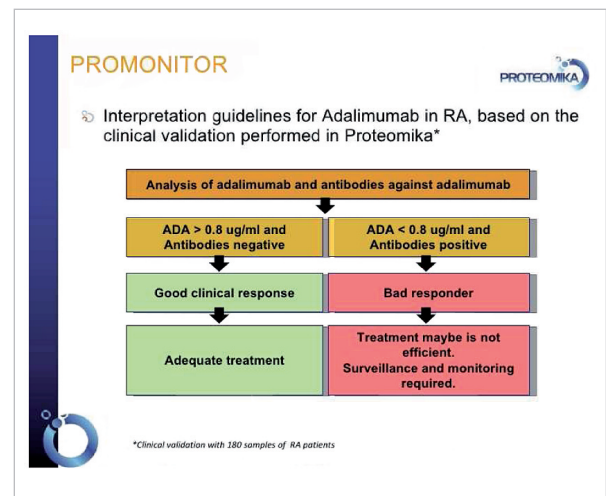
Unilabs hat daher einen Kombinationstest eingeführt, bei dem sowohl die Medikamentenkonzentration (Talspiegel) als auch das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern gegen das Medikament bestimmt werden können. Der Test „Promonitor“ der Firma Progenika basiert auf ELISA-Technologie und erlaubt eine rasche und zuverlässige Differenzierung der verschiedenen Ursachen und Zustände.

Der Test ist zur Zeit in Routine erhältlich für Infliximab und Adalimumab.

■ Interpretation

Einfach gesagt, kann eine mangelnde Wirkung entweder auf einem zu tiefen Spiegel oder einer Blockade des Medikaments beruhen. Dosisanpassung wird bei gewissen Präparaten in Betracht gezogen. Ein therapeutischer Spiegel ohne Antikörper zeigt eine adäquate Situation an.

Als Beispiel seien die Interpretationskriterien bei Rheumatoider Arthritis bezüglich der beiden Medikamente Infliximab und Adalimumab gezeigt:



Quelle: Proteomika

Therapeutische Spiegel für die Gastroenterologie und die Dermatologie werden zur Zeit in klinischen Studien erst definiert.

■ **Material**

Serum, 2 ml / Blutentnahme kurz vor Gabe der nächsten Dosis des Medikaments

■ **Preise**

Medikamentenspiegel für Infliximab oder Adalimumab CHF 99.00

Antikörperbestimmung gegen Infliximab oder Adalimumab CHF 87.00

■ **Informationen**

Dr. med. Matthias Kaelin

071 227 45 02

matthias.kaelin@unilabs.com

■ **Redaktion**

Dr. med. Matthias Kaelin, Leiter Medical Services, Stv. Med. Direktor

IBDnet **SWISS IBD cohort study**

Interview mit Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler
Vorstandsmitglied des IBDnet und Leiter der Swiss IBD cohort
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsspital Zürich
Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) Universität Zürich

Herr Prof. Rogler, warum ist für Sie die Verfügbarkeit dieses Tests wichtig?

Der Test ist wichtig, um uns bei der Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen aus dem Bereich der Rheumatologie oder Dermatologie medizinisch auf internationales Niveau zu bringen und neueste medizinische Erkenntnisse umzusetzen. Wenn Patienten mit den sogenannten TNF-Hemmern behandelt werden, kommt es im Laufe eines Jahres bei etwa einem Viertel der Patienten zu einem Wirkverlust. Wenn das Immunsystem Antikörper gegen diese Biologika entwickelt hat, macht die Fortführung der Therapie keinen Sinn. Dann sollte man diese recht teure Therapie abbrechen und/oder den Antikörper wechseln. Wenn aber das Immunsystem keine Reaktion zeigt und nur die Biologikaspiegel im Blut tief sind, macht das Gegenteil Sinn: Man muss dann die Dosis erhöhen. **Ohne dann nur raten, ob man die Dosis erhöhen oder das Präparat wechseln sollte.** Meist wird zunächst die Dosis erhöht. Dadurch wird bei einigen Patienten der notwendige Therapiewechsel unnötig verzögert, es kann zu Nebenwirkungen kommen, und zudem werden Kosten durch eine eventuell nicht indizierte Dosis-Steigerung erzeugt. Auch ein Wechsel des Präparates ist aber nur zu erwägen, wenn man sicher ist, damit etwas zu verbessern. Sonst hat man am Ende immer weniger therapeutische Möglichkeiten.

Welches sind die Hauptindikationen für eine solche Analytik?

Die Blutspiegel-Bestimmungen für Biologika (anti-TNF Antikörper) und der Nachweis von Immunreaktionen gegen diese Biologika sind sinnvoll, wenn ein Wirkverlust vermutet oder nachgewiesen ist, oder wenn eine Wirkung vorhanden, aber nicht ausreichend ist. Eine weitere Indikation ist, wenn ein Therapiestopp erwogen wird.

Was versprechen Sie sich konkret von diesem Test in Bezug auf das Therapiemanagement für Patienten unter Biologika?

Wir werden dadurch eindeutig das Therapiemanagement für Patienten unter Biologika verbessern können. Wir wenden damit eine Strategie an, die andernorts – wie in Holland, Belgien oder den USA – schon weit verbreitet oder sogar Standard ist. Therapieentscheidungen werden damit nicht mehr „aus dem Bauch heraus“ getroffen, sondern können auf der Basis der Tests im Sinne einer rationalen Überlegung zum Besten des Patienten getroffen werden. Das ist aus den oben erwähnten Gründen nicht nur medizinisch, sondern auch ökonomisch sinnvoll.

Interview mit
Prof. Dr. med.
Dr. phil. Gerhard Rogler