medX USZ Universitäts Spital Zürich

Update Biologicals – relevantes für die Praxis

Hausärzte-Fortbildungs-Nachmittag mediX und IHAMZ

Dr. med. Marco Etter

schulthess klinik

Inhalt

- Kurze Übersicht der Medikamente
- Empfehlungen für Therapie-Monitoring
- Nebenwirkungen generell
- Infektionen unter Therapie
- Impfempfehlungen bei Therapie
- (Fertilität / Schwangerschaft oder Glukokortikode / Fallbesprechung je nach Zeit)

Medikamente – eine kurze Übersicht

DMARD

Disease modifying anti rheumatic drugs

HCQ

bDMARD

SZP

JAK-I

IL 23

LEF

csDMARD

tsDMARD

IL 6

CD-20

MTX

IL17

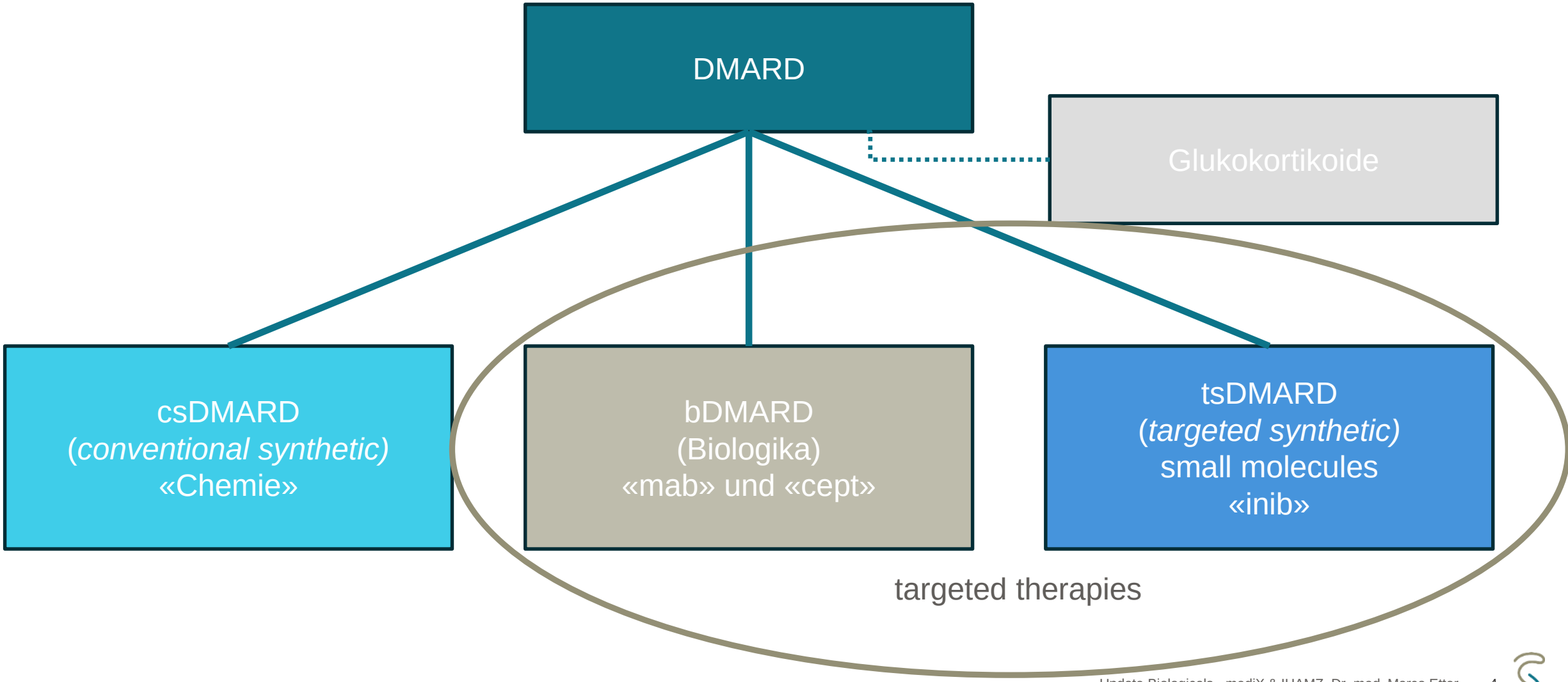
DMARD

IL12

CTLA-4

TNF-a-INH

Medikamente – eine kurze Übersicht



csDMARD

- Die üblichen bei rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und Spondyloarthritis
  - Methotrexat
  - Leflunomid
  - Sulfasalazin
  - Hydroxychloroquin
  - (Glukokortikoide)

bDMARD

- Antikörper («biologisch» hergestellt; Biologika, «mabs» und «cepts»)
  - TNF-a-A (Adalimumab, Etanercept, Golumumab, Infliximab, Certolizumab pegol)
  - IL-6-A (Tocilizumab, Sarilumab)
  - CTLA-4-A (Abatacept)
  - IL-12/23-A (Ustekinumab)
  - IL-23-A (Guselkumab, Risankizumab)
  - IL-17-A (Secukinumab, Ixekizumab, Bimekizumab)
  - CD-20-A (Rituximab)
  - BlyS-A (Belimumab)

tsDMARD

- Small molecules, targeted synthetic DMARD
  - JAK-I
    - Tofacitinib
    - Baricitinib
    - Upadacitinib
  - PDE-4-A
    - Apremilast

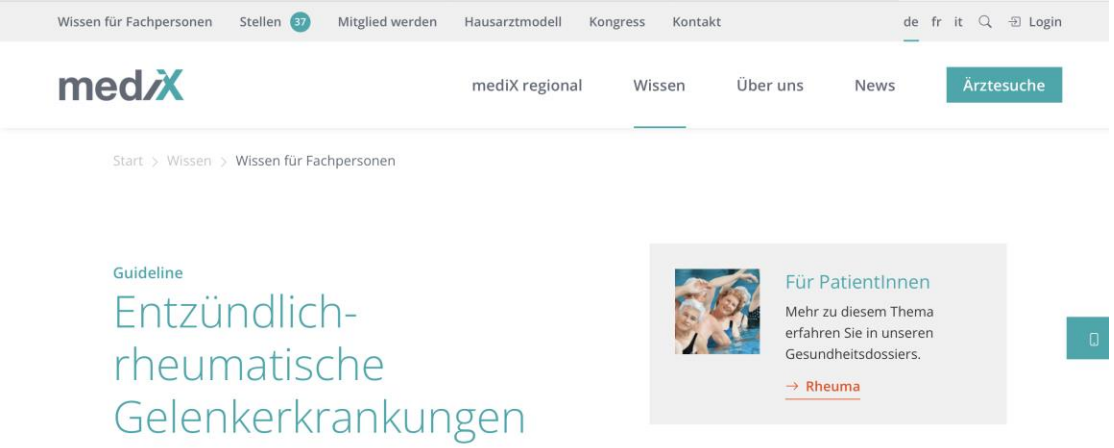
Eingereichte Frage

«Welches Monitoring ist bei Biologicals/DMARD sinnvoll? Gibt es da Empfehlungen oder Grundsätze?» (adaptiert)

Kontrollen csDMARD

Hilfreich:

- Behandlungsempfehlungen SGR
- mediX Guidelines



Kontrollen csDMARD

- Anamnese: (Verträglichkeit meistens gut, auch Methotrexat!)
  - Gastrointestinale Symptome (Nausea)
  - Schleimhautulzera
  - Haarausfall
  - Sonnenempfindlichkeit bei Sulfasalazin
- Labor:
  - Initial 2-4 Wöchentlich (für 3 Monate, dann meist 3-monatlich)
    - Blutbild
    - Kreatinin
    - Transaminasen
- Spezielles:
  - Leflunomid Blutdruckkontrolle erste 2-3 Monate

https://www.medix.ch/wissen/guidelines/entzuendlich-rheumatische-gelenkerkrankungen/
https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen

bDMARD

tsDMARD

Kontrollen b/tsDMARD

- Anamnese:
  - Infekte
- Verlaufs-Labor
  - Nicht bei allen nötig (z.B. nicht bei TNF-a-I)
  - Blutbild (JAK-I, IL-6, IL-17, CTLA-4-A)
  - Transaminasen (IL-6, JAK-I)
  - Lipide (JAK-I, IL-6)
  - Immunglobuline (CD-20)

https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen

https://www.medix.ch/wissen/guidelines/entzuendlich-rheumatische-gelenkerkrankungen/

Kontrollen bei DMARD

- Langfristig:
  - Erhöhtes Risiko für Nicht-Melanom-Hautkrebs bei DMARD (wohl auch durch Erkrankung v.a. rheumatoide Arthritis)
  - Empfehlungen:
    - Sonnenschutz
    - dermatologische Standortbestimmung bei etablierter Therapie
      - Regelmässige Selbstkontrolle durch PatientInnen
      - weitere ärztliche Kontrollintervalle individuell festlegen

Drerup K, Bohne AS, Gläser R. DMARD-Therapie und Hautkrebs : Erkennen, Stand des Wissens und Prävention . Z Rheumatol. 2023 Apr;82(3):195-205.

Eingereichte Frage

«Patientin ist im Wechsel von MTX auf Erelzi und nimmt nun während 8 Wochen MTX und Erelzi. Kein Bericht des Rheumatologen eingetroffen: Muss bei dem Wechsel etwas speziell beachtet werden? Zusätzliche Laborkontrollen während Doppeltherapie?» (adaptiert)

bDMARD
tsDMARD
csDMARD

Kontrollen Kombination cs&b/tsDMARD

- Kontrollen kumulativ
- Infektionsrisiko je nach Kombination zusätzlich erhöht

- Kombination/Wechsel b/tsDMARD mit csDMARD:
  - Bei rheumatoider Arthritis und Kollagenosen häufig Kombinationstherapie
    - csDMARD läuft weiter, b/tsDMARD kommt dazu

  - Bei Psoriasisarthritis/Spondyloarthritiden eher Wechsel/Monotherapie
    - csDMARD wird ersetzt durch b/tsDMARD

https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen
https://www.medix.ch/wissen/guidelines/entzuendlich-rheumatische-gelenkerkrankungen/

Reduktion/Stopp?

- Langsame Reduktion besser als schneller Stopp
- PatientInnen wünsche respektieren
- Bei neuerlicher Krankheits-Aktivität reagieren
- Empfehlung dies in Rücksprache / Lead RheumatologIn durchzuführen

Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, Maymó J. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? Rheumatol Int. 2015 Sep;35(9):1565-8.
Schett G, Emery P, van Vollenhoven R. et al., Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201. Epub 2016 Jun 3.

Eingereichte Frage

«Welche häufigeren Nebenwirkungen von Biologicals bzw. DMARD sollten wir Hausärzte (er)kennen?» (adaptiert)

Spezielle Nebenwirkungen csDMARD

- Pneumonitis bei Methotrexat (sehr selten, aber wichtig)
  - Bei Atemnot, Husten +/- Fieber mit Hypoxämie und Tachykardie daran denken
    - DD: Infekt, im Zweifel Methotrexat stoppen
- Retinopathie bei Hydroxychloroquin (selten)
  - Kleines Risiko <10 Jahre Therapie und </=5mg/KgKG; Achtung bei starkem Gewichtsverlust)
- Polyneuropathie bei Leflunomid (selten)

Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. Eur Respir J. 2000 Feb;15(2):373-81.

bDMARD

tsDMARD

Wichtige Nebenwirkungen b/tsDMARD

- Kurzfristig
  - Lokalreaktion an der Einstichstelle (lokale Therapie wie Insektenstich)
    - Spritze 30’ vor Injektion aus Kühlschrank nehmen kann helfen
  - Seltenes:
    - Demyelinisierende Erkankungen bei TNF-a-I (sehr selten)
    - Paradoxe Psoriasis (selten, Beschrieben bei TNF-a-I, IL-17, IL 12/23)
    - Medikamenten-induzierter systemischer Lupus erythematodes bei TNF-a-I (sehr selten)

bDMARD

tsDMARD

Wichtige Nebenwirkungen b/tsDMARD

- Langfristig:
  - Evtl. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei JAK-I (insbesondere Tofacitinib)[1]
    - Erhöhung der Lipide bei IL-6 und JAK-I, kardiovaskuläre Bedeutung unsicher
    - Risikobeurteilung/Optimierung (Kompetenz GrundversorgerInnen)
      - Hier brauchen wir Sie!

  - Tumorrisiko in Abhängigkeit der Krankheit unterschiedlich, Registerdaten bezüglich Risikos bei b/tsDMARD insgesamt beruhigend[2] (auch hier Tofacitinib kontrovers)

[1]Charles-Schoeman C. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):119-129.
[2]Park HJ, Ranganathan P. TNF-alpha antagonism and cancer risk in rheumatoid arthritis: is continued vigilance warranted? Discov Med. 2012 Mar;13(70):229-34.

Eingereichte Frage

«64 J Patient. Seit > 10 Jahren Rheumatoide Arthritis, vor 6 Monaten Therapiewechsel von MTX auf Erelzi. Seit ca. 8 Monaten wiederholt Schmerzen im Beriech Sinus maxilaris links. Nach diversen HNO und zahnärztlichen Abklärungen wird eine chronische Sinusitis bei Vd. a. Empyem festgestellt.

- Zusammenhang mit Therapiewechsel auf Erelzi?
- Ist der immunsupprimierende Effekt von TNF-Hemmer (oder allgemein von Biologicals) im Vergleich zu MTX stärker?»

csDMARD

Infektionen csDMARD

- Nur leicht zusätzliche Erhöhung bei csDMARD
  - In der Regel bei Infektionen fortführen (auch bei Fieber möglich)
    - je nach Allgemeinzustand & Gesamtsituation kann Pause gerechtfertigt sein
- Nicht immunosuppresiv: Sulfasalazin & Hydroxychloroquin
- Antibiotische Therapie nach Ihrem Ermessen (Cave IA MTX <-> SMZ/TMP)
- Glukokortikoide sind relevantes(-eres) Risiko für Infektionen! V.a. >20mg/Tag

Bass AR, et. al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464. doi: 10.1002/acr.25045. Epub 2023 Jan 4.

bDMARD

tsDMARD

Infektionen b/tsDMARD

- Mässig erhöhte Infektionsraten bei ts/bDMARD
  - Schwere Infektionen nur leicht gehäuft v.a. erste 6 Monate
    - ~4/100 Pat.Jahr vs. ~ 2/100 Pat. Jahr (zumeist Atemwegsinfektionen)
      - Risikoprofil PatientInnen (u.a. Frailty)
  - Bei anti-CD 20 Therapie (Rituximab) in Abhängigkeit von Immunglobulin-Level
  - CAVE: Fehlendes CRP bei IL-6 Antagonisten (Tocilizumab, Sarilumab)

- Faustregel: ts/bDMARD bei Fieber pausieren bis Allgemeinzustand gebessert

- Wichtig: Nicht kontrollierte Erkrankung erhöht Infektionsrisiko ebenfalls

Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Feb;16(2):207-228

bDMARD

tsDMARD

Infektionen spezielles b/csDMARD

- JAK-I: Herpes Zoster bei (vorher Impfen! – Todimpfstoff bevorzugt)
- IL-6 Antagonisten (Tocilizumab, Sarilumab):
  - Leicht erhöhtes Risiko für Divertikulitis mit Perforation (v.a. bei St.n. Divertikulitis)
- IL-17 Antagonisten: lokale Pilzinfektionen (bisher nie systemisch)
- Selten aber zu beachten:
  - Reaktivierung Tuberkulose (IGRA vor Therapiebeginn)
  - Reaktivierung Hepatitis B (v.a. anti-CD 20 und Kombinationstherapien)

Perioperatives Management

- Kleine Operationen mit niedrigem Infektionsrisiko problemlos!
  - Z.b. Karpaltunnel-Op

- Grosse Operationen/hohes Infektionsrisiko (Prothetik, Darm-Op, Oral):
  - csDMARD:
    - Unverändert fortführen (CAVE: Methotrexat 1x/Woche)
  - b/tsDMARD:
    - Faustregel: Letzte Gabe 1 Intervall vor OP (JAK-I 5 Tage vor OP pausieren)
      - Jeweils längstes mögliches Intervall wählen
      - postoperativ 2-4 Wochen Pause, Abhängig von Wundverlauf
      - IL-23 whs. fortführen (noch nicht in Guidelines)

Goodman SM, et al., 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Sep;74(9):1399-1408. doi: 10.1002/acr.24893.

Eingereichte Frage

«Welche Impfungen sollten bei DMARD zusätzlich ergänzt werden?
Braucht es in gewissen Abständen Auffrischimpfungen?
Kann auch noch nach Start der Biological-Therapie nachgeimpft werden?» (adaptiert)

DMARD

Impfempfehlung:

- **Ideal**: Impfstatus kontrollieren bei Vd.a enzündlich rheumatologischer Erkrankung / Zuweisung zur RheumatologIn

- Auffrischen gemäss *Schweizerischem Impfplan 2024* ideal **vor** Beginn der Basistherapie

- Zusätzlich erwägen/empfohlen:
  - Herpes Zoster (18-50Jr bei Kombination oder JAK-I, ≥ 50Jr jegliche DMARD)
  - Pneumokokken (cave formal nur <5-Jährigen und ≥65-Jährigen KVG)
  - Hepatitis B
  - SARS-CoV-2 Auffrischungen
  - Jährliche Grippeimpfungen

[1]https://www.rheuma-net.ch/de/doc/impfempfehlungen-fuer-patienten-mit-entzuendlich-rheumatischen-erkrankungen/viewdocument/68.

Impfungen

- Alle Impfungen problemlos bei:
  - Sulfasalazin
  - Hydroxychloroquin
  - Apremilast (Otezla®; bei Psoriasis-/Arthritis)

Bass AR, et. al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464. doi: 10.1002/acr.25045. Epub 2023 Jan 4.

Impfungen unter Therapie

Todimpfstoffe:

- Unter Therapie abgeschwächter / verkürzter Impfschutz möglich

- Empfehlungen:
  - Methotrexat 1-2 Gaben nach Impfung auslassen (Influenza & COVID, sonst weiter)
  - Prednison >20mg/Tag Impfung später erwägen (ausser Influenza)
  - JAK-I 1 Woche nach Impfung auslassen
  - Anti-CD-20 nach Möglichkeit im Intervall impfen und 2 Wochen warten bis Therapiefortführung; Immunglobulin Bestimmung erwägen
  - Restliche Medikamente unverändert weiter
  - Allenfalls Titer-Kontrolle (z.B. Hepatitis B)

Bass AR, et. al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464. doi: 10.1002/acr.25045. Epub 2023 Jan 4.

DMARD

Impfungen unter Therapie

Lebendimpfstoffe (Gelbfieber, Zostavax®, MMR, Typhus&Polio (oral), Cholera, Rotavirus, BCG):

- Kontraindiziert bei:
  - Prednison > 20mg oder >2 mg/KgKG/Tag
  - Methotrexat, Leflunomid
  - b/tsDMARD

- Empfehlungen CH[1]:
  - Therapie 3 Monate VOR der Lebendimpfung stoppen
  - Ausnahme: systemische Steroide >20 mg/d 1 Monat vorher Stoppen
  - Leflunomid 2 Jahre vorher Stoppen
  - Rituximab vor Beginn der Behandlung, dazwischen komplexe Entscheidung
  - **Nach** Lebendimpfung 4 Wochen abwarten mit Immunsuppressiva

[1]https://www.rheuma-net.ch/de/doc/impfempfehlungen-fuer-patienten-mit-entzuendlich-rheumatischen-erkrankungen/viewdocument/68.

DMARD

Impfungen unter Therapie

<u>Lebendimpfstoffe</u> (Gelbfieber, Zostavax®, MMR, Typhus&Polio (oral), Cholera, Rotavirus, BCG):

- Empfehlungen US[1] (abweichend von CH):
  - Methotrexat und Leflunomid: Pause VOR Lebendimpfstoffen 4 Wochen
  - bDMARD (inkl. Anti-CD20) Pause 1 Dosisintervall VOR Lebendimpfstoffen
    - Falls mehrere Intervalle möglich, längstes Intervall wählen
  - tsDMARD (JAK-I) Pause 1 Woche VOR Lebendimpfstoffen

  - Identisch zu CH: NACH Impfung: alle 4 Wochen pausieren

[1]Bass AR, et. al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464. doi: 10.1002/acr.25045. Epub 2023 Jan 4.

- Glukokortikoide und Falldiskussion
  - Oder
- Schwangerschaft/Fertilität und DMARD

- Fortgeschrittene Zeit

Glukokortikoide – Indikation

- Systemisch (p.o.) kein relevanter Stellenwert bei Spondyloarthritis/Psoriasisarthritis
  - Intraartikuläre Injektionen aber hilfreich

- Glukokortikoide bei rheumatoider Arthritis (RA) kontrovers
  - Bei Krankheitsbeginn eher sinnvoll [1]
    - für Schub bei RA unter Therapie genügen oft 5mg/Tag für 2 Wochen[2]
  - Langzeittherapie bei RA eher vermeiden
    - mehr (zumeist leichte) Nebenwirkungen, bessere Krankheitskontrolle[3]
  - Reduktion um 1.25mg/Monat auch bei sehr langer Therapiezeit ohne Risiko für Nebennieren-Insuffizienz möglich[3]

- Weiterhin Standarttherapie bei Polymyalgia rheumatica (initial 15-20mg/d)

[1]Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18
[2]Almayali AAH, et al.. Three-month tapering and discontinuation of long- term, low-dose glucocorticoids in senior patients with rheumatoid arthritis is feasible and safe: placebo-controlled double blind tapering after the GLORIA trial. Ann Rheum Dis. 2023 Oct;82(10):1307-1314

Glukokortikoide - Nebenwirkungen

- Osteoporose nicht vergessen (-> DXA wenn >3Mt. >5mg Prednison)
- Infektionsrisiko!
- Diabetes Mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Glaukom

Eingereichter Fall

- *«Patientin, 51 J. Rheumatoide Arthritis. Seit > 5 Jahren Therapie mit Methotrexat 15 mg sc wöchentlich. Kommt seit Jahren zum HA für Laborkontrollen (alle 3 Monate) und geht nicht mehr zum Rheumatologen. Spiricort 5 mg in Reserve. Diese Reserve nimmt sie seit 6 Monaten mindestens jeden 2. Tag. Unter dieser Medikation an 5 Tagen pro Woche Fussschmerzen („typische RA-Schmerzen“) für sie. Vor 2 Jahren Dosissteigerung MTX (auf 20 mg/Woche) wieder abgebrochen bei anhaltend erhöhten Leberwerten.»*

- **Sollte hier (frühzeitig) ein Wechsel auf ein Biological empfohlen werden?**
- **Respektive eine Zuweisung ad Rheumatologie hierfür?**

Eingereichter Fall

- *«Junger Patient, 25 J. Humira. Halsschmerzen, Husten, 39.1 Grad. Tachykard bei 116 bpm. Guter AZ»*

- **Was machen Sie?**

Take Home Message

- GrundversorgerInnen für Langzeitmanagament bei rheumatologischen Erkrankungen entscheidend!
  - Impfstatus
  - Infektmanagement
  - Langzeitbetreuung inklusive Komorbiditäten
  - Im Zweifel Rücksprache mit RheumatologInnen

Behandlungsempfehlungen SGR
mediX Guidelines

Schwangerschaft/Fertilität ♀□csDMARD

- Problemlos:
  - Sulfasalazin (mit Folsäure Substitution) & Hydroxychloroquin
- Kontraindiziert:
  - Methotrexat Teratogen (Stopp 3 Monate vor Konzeption, Start nach Still-Ende)
  - Leflunomid unklar, sehr lange Halbwertszeit (theoretisch bis 2 Jahre); eher nicht bei ♀□ mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung (Spiegelkontrolle)
- Möglich mit gewissen Einschränkungen:
  - Glukokortikoide so wenig wie möglich, aber auch Gelenkinjektionen erlaubt
  - NSAR können Fertilität vermindern (transient); «erlaubt» während Schwangerschaft bis maximal Ende 2. Trimester, bei Stillzeit Ibuprofen bevorzugen

https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen

Sammaritano,, 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res, 72: 461-488.

bDMARD

tsDMARD

Schwangerschaft ♀ b/tsDMARD

- bDMARD
  - Unklare Datenlage (Stopp/Umstellung empfohlen): IL-6, Il-17, IL-12/23 Antagonisten
  - TNF-a-INH gut möglich bis Ende 2. Trimester (Risikoabwägung)
  - Ganze Schwangerschaft möglich Cetrolizumab pegol (Cimzia®)

- tsDMARD
  - Unklare Datenlage (Stopp/Umstellung empfohlen): JAK-I, Apremilast

- Bei b/tsDMARD in der Schwangerschaft Neugeborene ohne schwere Komplikationen
  - Bei Impfung mit Lebendimpfstoffen und anti-CD 20-Ak Vorsicht

Bortlik M. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-α therapy during pregnancy: three-center study. Scand J Gastroenterol. 2013 Aug;48(8):951-8. doi: 10.3109/00365521.2013.812141. Epub 2013 Jul 8.

https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen

Sammaritano, 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res, 72: 461-488.

Fertilität ♂

- Insgesamt alle Therapien kein Problem
- Methotrexat muss NICHT pausiert werden (selten verminderte Spermatogenese)
- Sulfasalazin mögliche temporäre Verminderung der Spermatogenese
- b/tsDMARD nach aktuellem Wissensstand problemlos
- Glukokortikoide/Fallbesprechung (wenn Zeit)

https://www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen

Sammaritano,, 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res, 72: 461-488

Take Home Message

- GrundversorgerInnen für Langzeitmanagament bei rheumatologischen Erkrankungen entscheidend!
    - Impfstatus
    - Infektmanagement
    - Langzeitbetreuung inklusive Komorbiditäten
    - Im Zweifel Rücksprache mit RheumatologInnen

Behandlungsempfehlungen SGR
mediX Guidelines