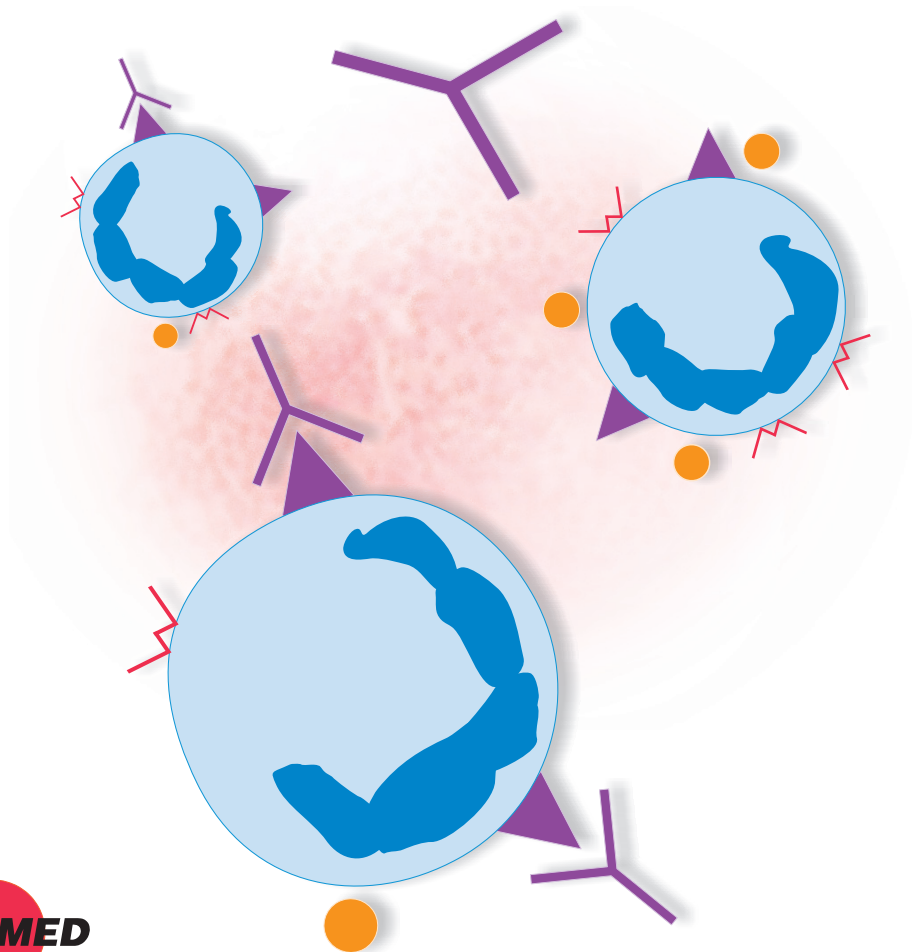


Biologics in der Therapie der Vaskulitiden

2. Auflage

Prof. Dr. Bernhard Hellmich

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Kirsten de Groot
Prof. Dr. W.L. Gross
Priv.-Doz. Dr. Julia Holle
Prof. Dr. Ina Kötter
Prof. Dr. Peter Lamprecht
Priv.-Doz. Dr. Frank Moosig
Priv.-Doz. Dr. Annette D. Wagner



Biologics in der Therapie der Vaskulitiden



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Hellmich, Bernhard:

Biologics in der Therapie der Vaskulitiden/Bernhard Hellmich.-
2. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2011, ISBN 978-3-8374-6180-0

© 2008, 2011 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Bei den systemischen Vaskulitiden kann durch eine konventionelle immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden und höherpotenten Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid in der Mehrzahl der Fälle eine komplette oder zumindest partielle Remission erreicht werden. Jedoch bleiben Rezidive trotz länger fortgesetzter immunsuppressiver Therapie häufig. Zudem führen die bis zum Eintritt einer Remission floriden Entzündungsprozesse nicht selten zu irreversiblen Organschädigungen. Schließlich ist auch die durch die Medikation verursachte Morbidität erheblich, so dass wirksamere und vor allem weniger toxische Therapieansätze dringend erforderlich sind.

Beginnend mit der Einführung der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α)-hemmenden Wirkstoffe vor etwa 10 Jahren, haben die Biologics die Möglichkeiten der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen dramatisch verbessert und somit zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie geführt. So wird heute bei der Rheumatoiden Arthritis, Psoriasisarthritis und Spondylitis ankylosans das Erreichen einer Remission als das primäre Therapieziel angesehen und nicht mehr alleine eine partielle Verbesserung von Aktivitätsskalen. Da die der Wirksamkeit zahlreicher Biologics zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen (z.B. TNF- α , Autoantikörperproduktion durch Plasmazellen, T-Zellstimulation) auch bei vielen primären und sekundären Vaskulitiden als relevant angesehen werden, liegt eine Anwendung dieser Substanzen nahe. In der klinischen Praxis existieren für Patienten mit refraktärem und dann nicht selten lebensbedrohlichem Verlauf einer Vaskulitis nach Versagen konventioneller Therapieverfahren nur sehr begrenzte therapeutische Optionen. Für den Kliniker, der in dieser Situation mit dem Rücken zur Wand steht, kann die (Off-Label-) Anwendung von Biologics neue Möglichkeiten bieten.

Ziel dieses Buches soll es daher vor allem sein dem Kliniker eine Übersicht und kritische Bewertung der vorliegenden Daten zum Einsatz von Biologics bei primären und sekundären Vaskulitiden zu geben. Dabei wird deutlich, dass auch die Biologics keine universell einsetzbaren Wundermittel sind, sondern dass zwischen den einzelnen Substanzen gerade im Hinblick auf die zugrundeliegende Pathogenese der unter dem Sammelbegriff "Vaskulitis" zusammengefassten Erkrankungen deutliche Unterschiede bestehen. Es ist daher erfreulich, dass führende Experten auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen Vaskulitisforschung als Autoren für dieses Buch gewonnen werden konnten. Die Autoren haben es verstanden die komplexen Zusammenhänge verständlich darzustellen und die teils nur fragmentarisch publizierten Daten übersichtlich, aber dennoch mit der erforderlichen Tiefe aufzubereiten und kritisch zu diskutieren. Das Buch soll zudem einen Ausblick auf neue Therapieverfahren geben, welche derzeit bzw. in naher Zukunft in spezialisierten Zentren geprüft werden und somit ausgewählten Patienten in naher Zukunft zur Verfügung stehen könnten.

Seit der Erstauflage dieses Buches sind Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien publiziert worden, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden im Vergleich zum bisherigen Standard Cyclophosphamid untersucht haben. Diese Studiendaten haben zumindest in den USA bereits zur Zulassung von Rituximab zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden geführt. Auch in anderen Indikationsgebieten wie der Kryoglobulinämie und der Riesenzellerarteriitis liegen neue Erfahrungen zum Einsatz von Biologics vor, so dass eine Aktualisierung dieses Buches erforderlich war.

Wir hoffen, dass auch die 2. Auflage dieses Buch allen Leser in der täglichen Arbeit eine Hilfestellung sein wird und würden uns über Kommentare und Verbesserungsvorschläge sehr freuen.

Plochingen, im Juli 2011

Bernhard Hellmich

Autoren

Prof. Dr. med. Kirsten de Groot
Chefärztin Med. Klinik III (Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie)
Klinikum Offenbach GmbH
Starkenburgring 66
63069 Offenbach
Kap. 5.

Prof. Dr. med. W.L. Gross
Universität zu Lübeck
Poliklinik für Rheumatologie
Vaskulitiszentrum UKSH & Rheumaklinik Bad Bramstedt
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Kap. 3.

Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich
Kreiskliniken Esslingen
Klinik für Innere Medizin (Allgemeine Innere Medizin, Rheumatologie, Intensivmedizin)
Am Aussichtsturm 5
73207 Plochingen
Kap. 1.

Priv.-Doz. Dr. med. Julia Holle
Universität zu Lübeck
Poliklinik für Rheumatologie
Vaskulitiszentrum UKSH & Rheumaklinik Bad Bramstedt
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Kap. 3.

Prof. Dr. med. Ina Kötter
Oberärztin, Leitung Bereich Rheumatologie
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie)
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen
Kap. 6.

Prof. Dr. med. Peter Lamprecht
Universität zu Lübeck
Poliklinik für Rheumatologie
Vaskulitiszentrum UKSH & Rheumaklinik Bad Bramstedt
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Kap. 2.

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Moosig
Universität zu Lübeck
Poliklinik für Rheumatologie
Vaskulitiszentrum
UKSH & Rheumaklinik Bad Bramstedt
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Kap. 7.

Priv.-Doz. Dr. med. Annette D. Wagner
Medizinische Hochschule Hannover
Abt. für Nieren- und Hochdruckerkrankungen
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Kap. 4.

Inhaltsverzeichnis

1.	Therapie der Vaskulitiden: Entwicklung, Standards und aktuelle Herausforderungen	12
1.1.	Definition und Klassifikation	12
1.2.	Therapie der Vaskulitiden: ein Blick zurück	12
1.3.	Standardtherapie der Vaskulitiden: Protokolle und Outcome	13
1.3.1.	Prinzipien der Therapie	13
1.3.2.	ANCA-assoziierte Vaskulitiden	14
1.3.3.	Kryoglobulinämische Vaskulitis	17
1.3.4.	Schönlein-Henoch-Purpura	17
1.3.5.	Polyarteriitis nodosa	17
1.3.6.	Riesenzellarteriitis	18
1.3.7.	Takayasu-Arteriitis	18
1.3.8.	Sekundäre Vaskulitiden	18
1.4.	Anforderungen an neue Therapieverfahren	19
1.5.	Literatur	20
2.	Pathogenese der Vaskulitiden: Rationale zum Einsatz von Biologics	24
2.1.	Klassifikation primär systemischer Vaskulitiden	24
2.2.	Granulomatöse Arteriitiden	24
2.2.1.	Riesenzellarteriitis	24
2.2.2.	Takayasu-Arteriitis	27
2.2.3.	Biologics in der Therapie der Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteriitis	27
2.3.	Immunkomplex-Vaskulitiden	28
2.3.1.	Polyarteriitis nodosa	28
2.3.2.	Purpura Schönlein-Henoch	29
2.3.3.	Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis	29
2.3.4.	Biologics in der Therapie der Immunkomplex-Vaskulitiden	29
2.4.	ANCA-assoziierte Vaskulitiden	29
2.4.1.	ANCA-vermittelte Vaskulitisinduktion	30
2.4.2.	Granulombildung bei Wegenerscher Granulomatose und Churg-Strauss-Syndrom	30
2.4.3.	Biologics in der Therapie ANCA-assoziiierter Vaskulitiden	31
2.5.	Sekundäre systemische Vaskulitiden	32
2.6.	Literatur	32
3.	Biologics zur Therapie von Vaskulitiden: Gemeinsamkeiten und Unterschiede	34
3.1.	TNF α -Antagonisten	34
3.1.1.	Struktur	34
3.1.2.	Liganden der TNF α -Antagonisten	34
3.1.3.	Pharmakodynamik	35
3.1.4.	Pharmakokinetik	36
3.1.5.	Immunogenität	36
3.1.6.	Nebenwirkungen	37
3.1.7.	Zulassung	42
3.1.8.	Anwendung von TNF α -Antagonisten bei weiteren Erkrankungen	42

3.2.	Rituximab	45
3.2.1.	Struktur	45
3.2.2.	Pharmakodynamik	45
3.2.3.	Pharmakokinetik	46
3.2.4.	Immunogenität	46
3.2.5.	Nebenwirkungen	47
3.2.6.	Zulassungen	47
3.2.7.	Anwendung bei weiteren Erkrankungen	48
3.3.	Abatacept	48
3.3.1.	Struktur	48
3.3.2.	Pharmakodynamik	49
3.3.3.	Pharmakokinetik	49
3.3.4.	Immunogenität	49
3.3.5.	Nebenwirkungen	49
3.3.6.	Zulassung	50
3.3.7.	Effektivität bei weiteren Erkrankungen	51
3.4.	Tocilizumab	51
3.4.1.	Struktur	51
3.4.2.	Pharmakodynamik	51
3.4.3.	Immunogenität	51
3.4.4.	Nebenwirkungen	51
3.4.5.	Zulassung	51
3.4.6.	Effektivität bei weiteren Erkrankungen	51
3.5.	Literatur	51

4. Einsatz von Biologics bei Vaskulitiden großer Gefäße 60

4.1.	Riesenzellarteriitis	60
4.1.1.	Standardtherapie	60
4.1.1.1.	Glukokortikoide	60
4.1.1.2.	Konventionelle Immunsuppressiva	60
4.1.2.	Biologics	61
4.1.2.1.	Infliximab	61
4.1.2.2.	Etanercept	61
4.1.2.3.	Tocilizumab	62
4.2.	Takayasu-Arteriitis	62
4.2.1.	Standardtherapie	62
4.2.1.1.	Glukokortikoide	62
4.2.1.2.	Konventionelle Immunsuppressiva	62
4.2.2.	Biologics	62
4.3.	Literatur	62

5. Einsatz von Biologics bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden 66

5.1.	TNFα-Blockade	67
5.2.	Rituximab	69
5.3.	Abatacept	71
5.4.	Interferon alpha (INFα)	72
5.5.	Fazit	72
5.6.	Literatur	73

6.	Einsatz von Biologics bei anderen primären und sekundären Vaskulitiden	78
6.1.	Sekundäre Vaskulitiden	78
6.1.1.	Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)	78
6.1.2.	Panarteriitis nodosa (PAN)	79
6.1.3.	Rheumatoide Vaskulitis	79
6.2.	Primäre Vaskulitiden	79
6.2.1.	M. Behçet	79
6.2.2.	Morbus Kawasaki (mukokutanes Lymphknotensyndrom)	80
6.2.3.	Schönlein-Henoch-Purpura (PSH)	81
6.3.	Auslösung von Vaskulitiden durch Biologics-Therapien	81
6.4.	Literatur	81
7.	Zukünftige Entwicklungen in der Therapie der Vaskulitiden	84
7.1.	Eiweißmedikamente	84
7.1.1.	Anti-Zytokin-Strategien	84
7.1.2.	Anti-B-Zell-Strategien	86
7.1.3.	Weitere zellgerichtete Therapien	87
7.2.	Zielgerichtete Therapien mit kleinen Molekülen	87
7.3.	Zusammenfassung	88
7.4.	Literatur	88
	Index	91