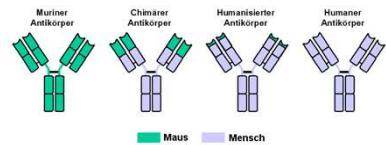


Bedeutung der Biologika in der Rheumatologie

Johannes von Kempis
Klinik für Rheumatologie
Kantonsspital St Gallen

Bad Ragaz, 14. Oktober 2021



1

1. Historie

2. Wirksamkeit Biologika bei entzündlichen

Gelenkerkrankungen

3. Biologika bei anderen (rheumatischen) Erkrankungen

4. (Laufende Entwicklungen)

JK, 10/2021

2

Disclosures 2020 / 2021

Support for clinical trials:

AbbVie, Amgen, Behring, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB

Honoraria for advisory, lectures or price juries:

AbbVie, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Menarini, Medical Tribune, Novartis, Pfizer, Sanofi

3

1. Historie

JK, 10/2021

4

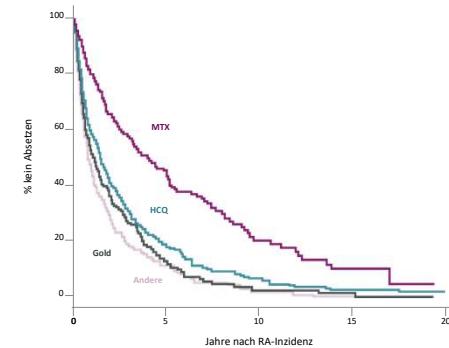
Einführungen von Medikamenten bei der RA seit den 1920er Jahren



JK, 10/2021

5

MTX bei 50% der Patienten innerhalb 5 Jahren abgesetzt



Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2014

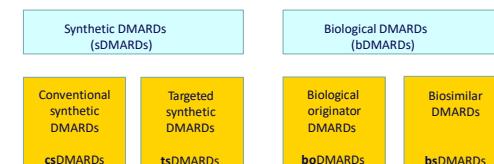
6

Einführungen von Medikamenten bei der RA seit den 1920er Jahren



JK, 10/2021

Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)



JK, 10/2021

8

Was sind überhaupt Biologika? (bDMARDs)

- Proteine oder Lipoproteine, die Zytokine oder Zelloberflächenmoleküle spezifisch erkennen
- Herstellung mit molekularbiologischen Verfahren
- Applikation i. v. oder s. c.
- ein Biologikum erkennt genau eine Zielstruktur – Schlüssel-Schloss-Prinzip



JK, 10/2021

9



Lloyd Old
(Sloan Kettering Cancer Center, NY)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 72, No. 9, pp. 3666-3670, September 1975
Immunology

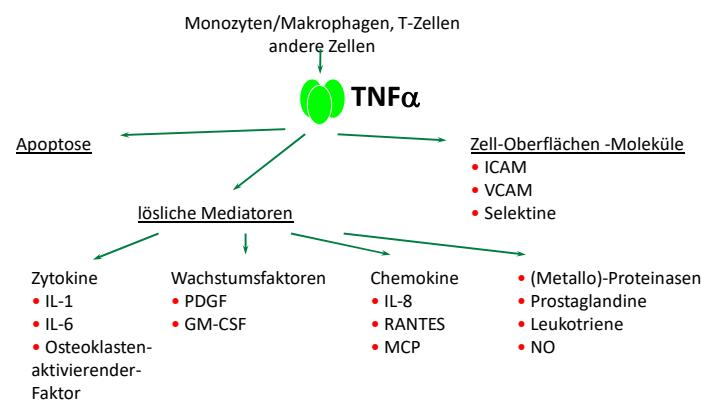
An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors (activated macrophage)

E. A. CARSWELL, L. J. OLD, R. L. KASSEL, S. GREEN, N. FIORE, AND B. WILLIAMSON
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, N.Y. 10021
Communicated by Lewis Thomas, June 23, 1975

JK, 10/2021

10

Entzündungskaskade 1998



11



Marc Feldmann
(University of Oxford und Kennedy Institute of Rheumatology, London)

JK, 10/2021

12



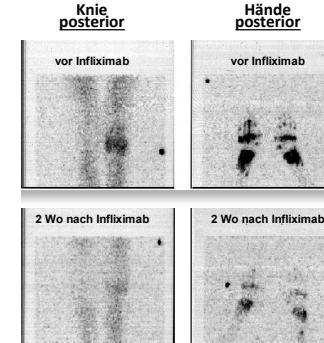
Ravinder Maini
(Imperial College, London)

JK, 10/2021 4:1-5

13

Infliximab unterdrückt die Gelenkentzündung

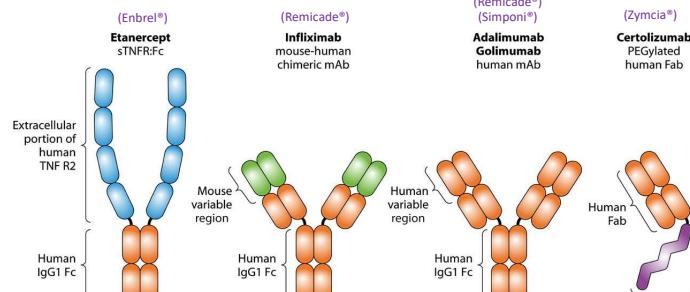
Szintigramme nach Injektion autologer ^{111}In -markierter Leukozyten



Taylor P, et al. Arthritis Rheum. 2000; 43(1):38-47.

14

Übersicht über die derzeit in der Rheumatologie zugelassenen TNF Inhibitoren



Wichtige Unterschiede: SC versus IV Gabe, Plazentagängigkeit, Immunogenität

Davies HD, et al. Pediatrics 2016;138(2):e20161209

15

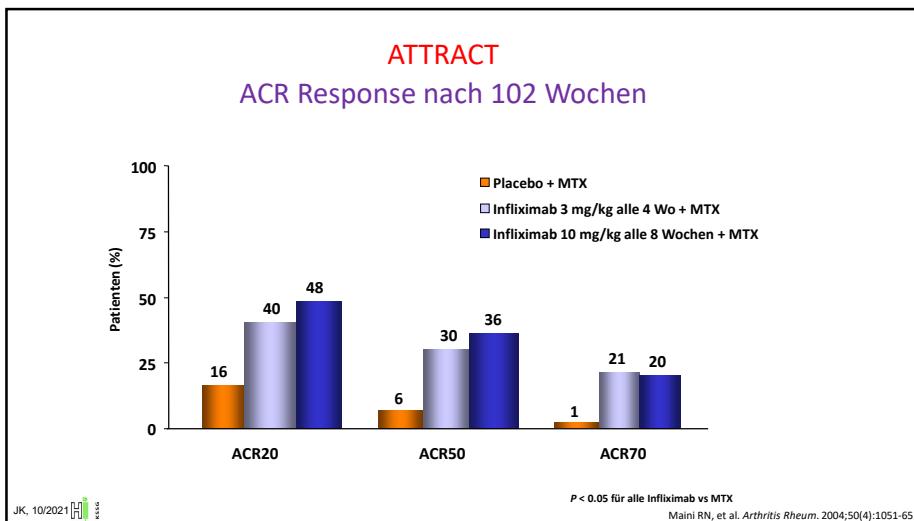
2. Wirksamkeit Biologika bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

Rheumatoide Arthritis (RA)

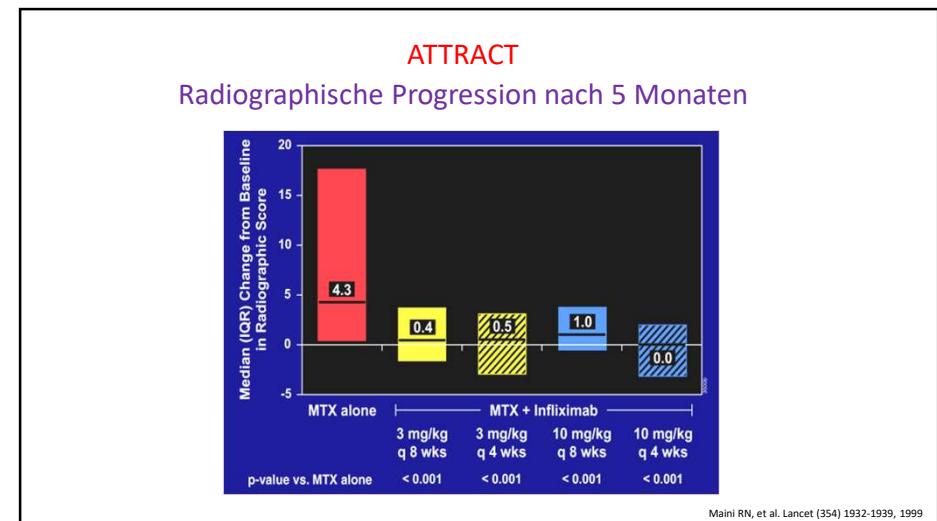


JK, 10/2021 4:1-5

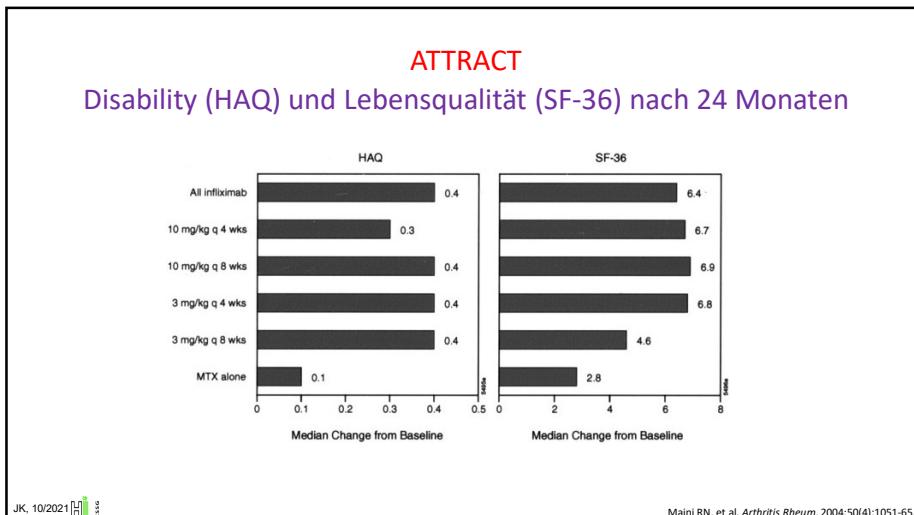
16



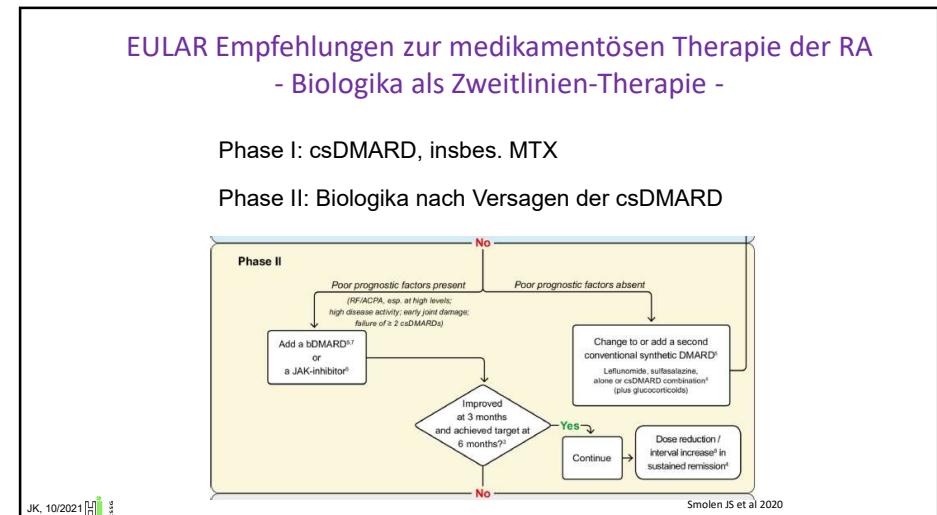
17



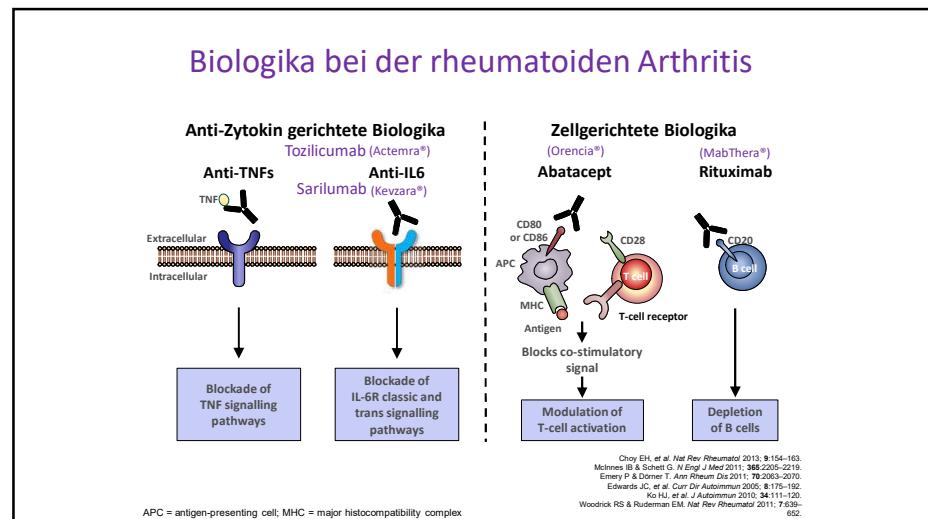
18



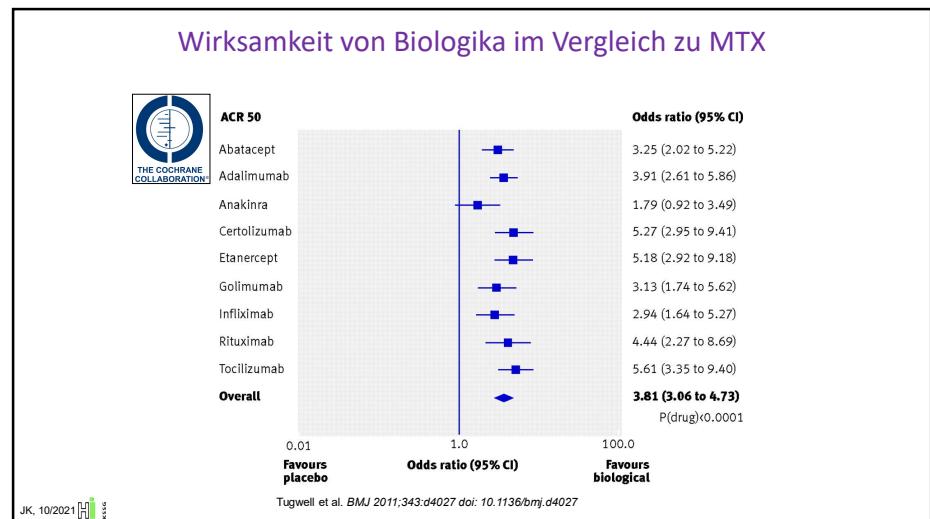
19



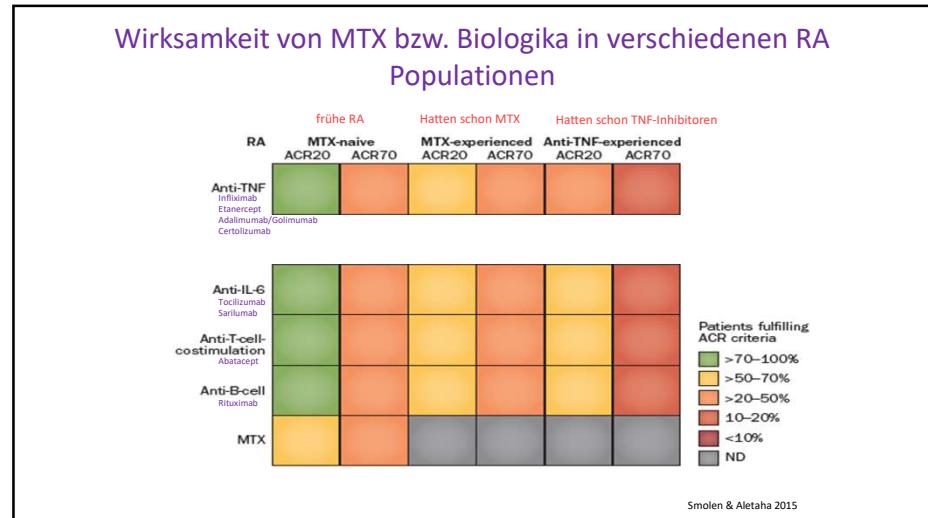
20



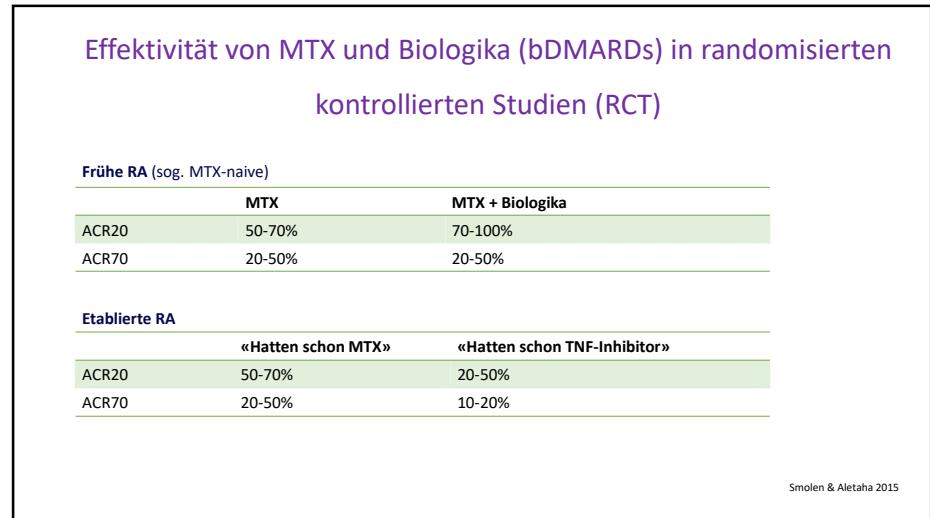
21



22



23



24

2. Wirksamkeit Biologika bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

Spondyloarthritiden

axiale Spondyloarthritis (Ankylosierende Spondylitis)
non-radiographische Spondyloarthritis
Psoriasis-Arthritis

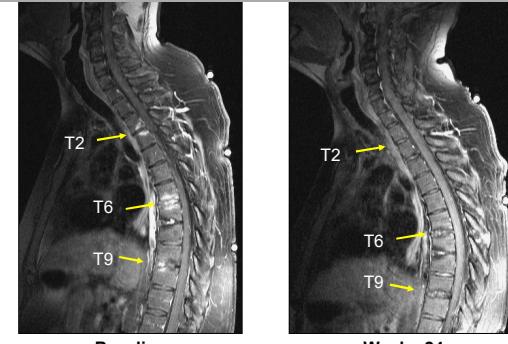


JK, 10/2021

25

TNF Inhibitoren bei der Ankylosierenden Spondylitis

Patient vor und nach Infliximab: Gadolinium-verstärktes T1-MRI

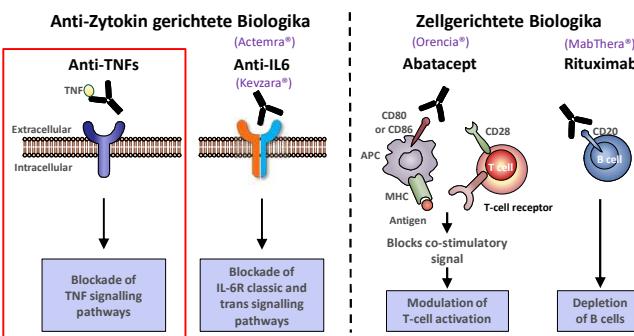


JK, 10/2021

26

van der Heijde, EULAR 2004 Plenary

Biologika bei der rheumatoide Arthritis



APC = antigen-presenting cell; MHC = major histocompatibility complex

27

TNF Inhibitoren bei der Psoriasis-Arthritis

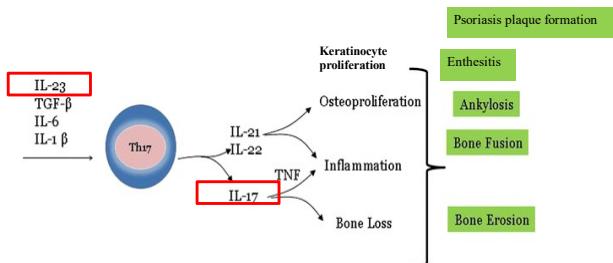


JK, 10/2021

28

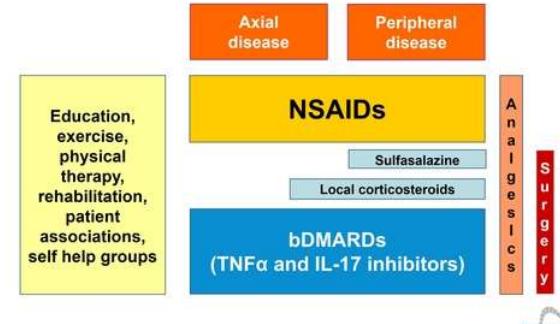
Behandlung mit Infliximab 5 mg /kg in Woche 0, 2, 6

IL-23 (-12) und IL-17 in der Pathogenese der Spondyloarthritis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis



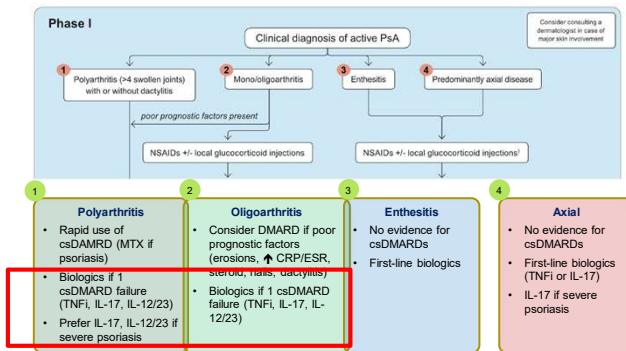
29

EULAR-ASAS-Therapie-Empfehlungen für die Spondylarthritiden



30

EULAR-Therapie-Empfehlungen für die Psoriasis-Arthritis



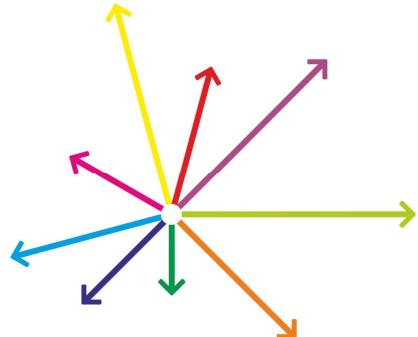
31

Biologika bei Spondyloarthritis (Ankylosierende Spondylitis, nicht radiografische axSpA, Psoriasis-Arthritis): in der Schweiz zugelassene Indikationen

Ziel	Therapeutischer Wirkstoff	Wirksamkeit/Swissmedic-Zulassung						
		nr-axSpA	AS	PsA	PsO	Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa	Nicht infektiöse, nicht anteriore Uveitis
TNF	Adalimumab [HUMIRA] (mAb, TNF)	●	●	●	●	●	●	●
	Certolizumab pegol (Fab frag, TNF)	●	●	●	●	●	●	●
	Etanercept [ENBREL] (Fusionsprotein, TNF)	●	●	●	●	●	●	●
	Golimumab (mAb, TNF)	●	●	●	●	●	●	●
IL-17	Infliximab [REMICADE] (mAb, TNF)	●	●	●	●	●	●	●
	Secukinumab (mAb, IL-17)	●	●	●	●	●	●	●
	Ixekizumab (mAb, IL-17)	●	●	●	●	●	●	●
IL-12 und IL-23	Ustekinumab (mAb, IL-12/23)	●	●	●	●	●	●	●
	Guselkumab (mAb, IL-23)	●	●	●	●	●	●	●

32

3. Wirksamkeit Biologika bei anderen (rheumatischen) Erkrankungen



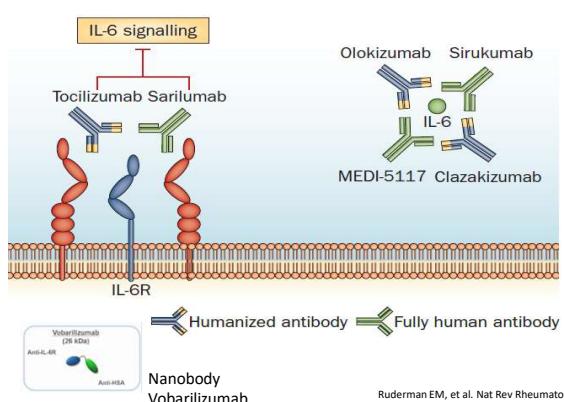
33

TNF-Inhibitoren - Einsatzgebiete

- Rheumatoide Arthritis
- Psoriasisarthritis, Psoriasis
- Ankylosierende Spondylitis
- Juvenile Arthritis
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Uveitis
- Seltene Indikationen wie Sarkoidose, CRMO, M. Still, M. Behcet, Takayasu-Arteriitis (off-label)

34

IL-6 Inhibitoren



35

IL6R-Inhibitoren - Rheumatologie

- Rheumatoide Arthritis (TCZ, SAR), systemische juvenile Arthritis (TCZ)
- Riesenzellarteriitis (TCZ)
- Studien zur Sklerodermie (Phase 3), SLE, Takayasu Arteritis, Uveitis, Behcet, adultem Morbus Still, Myositis, Schnitzler Syndrom, Familiäres Mittelmeerfieber, Amyloidose, Polymalgia rheumatica (off label)

36

IL6R-Inhibitoren – jenseits der Rheumatologie

- Depressionen, Schizophrenie
- Typ 1 Diabetes
- Neuromyelitis optica, ALS (Phase 2)
- Castleman Lymphom
- Studien zur B-CLL, Her2+ Mammakarzinom, Ovarial-, Pankreaskarzinom
- CAR-T cells („Zytokinsturm“)
- COVID-19

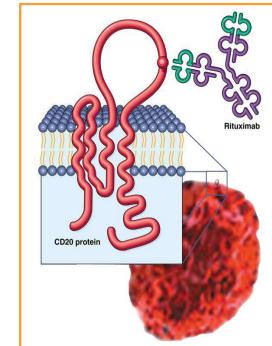
JK, 10/2021 

37

B-Zell-Depletion über CD20: Rituximab

Zulassung 2007 zur Therapie der RA nach Versagen von TNF Inhibitoren

Zulassung 2013 zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis (Induktions- und Erhaltungstherapie)



(Shaw et al., 2003; Silverman & Weisman, 2003)

JK, 10/2021  a.1.vc

38

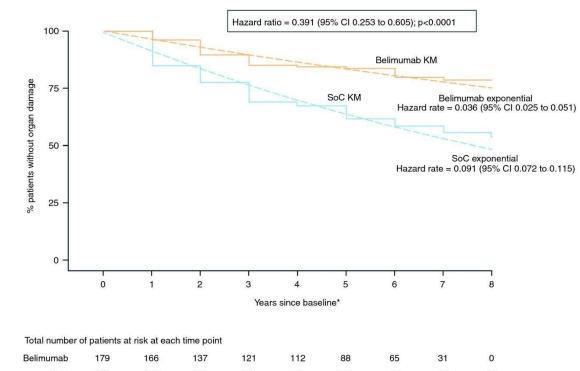
Weitere Einsatzgebiete von Rituximab

- Positive Erfahrungen bei der Kryoglobulinämischen Vaskulitis
- Einsatz bei der Hemmkörperhämophilie
- Positive Berichte mit RTX beim Antiphospholipidsyndrom
- Multiple Studien mit RTX bei ITP, AIH
- Positive Erfahrungen bei Dermatomyositis und Jo-1 Syndrom
- Positive Berichte bei Myasthenia gravis und MS (Ocrelizumab)
- Studien (RCT) mit RTX beim Sjögren-Syndrom, SLE

JK, 10/2021 

39

Belimumab inhibiert B-Zellaktivierung und verzögert Organschäden bei SLE

JK, 10/2021 

40

Urowitz MB, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:372-379

Biologika - Sicherheitshinweise

- Kontraindikation: Hinweise für aktive oder latente unbehandelte Tuberkulose (alle, bis auf Rituximab)
- Kontraindikation: Aktive schwere Infektion / Sepsis (alle)
- KI: Frühere demyelinisierende Erkrankung (z.B. MS) (v. a. TNF Blocker)
- KI: Herzinsuffizienz NYHA Grad III/IV (v. a. TNF Blocker)
- KI: Gegenwärtig oder in der jüngeren Vergangenheit vorhandenes oder aktuelles Lymphom – Krebsvorsorge beachten
- CAVE: Frühere Hepatitis B (v. a. Rituximab, antivirale Therapie!)
- CAVE: Frühere Divertikulitis (v. a. Tocilizumab, Sarilumab)
- CAVE: Reaktivierung viraler Infektionen z.B. Herpes zoster (v. a. TNF-Inhibitoren, Rituximab)

JK, 10/2021 

41

4. Laufende Entwicklungen

JK, 10/2021 

42

SLE: (Bio)-Pharmazeutische Therapien in klinischer Prüfung

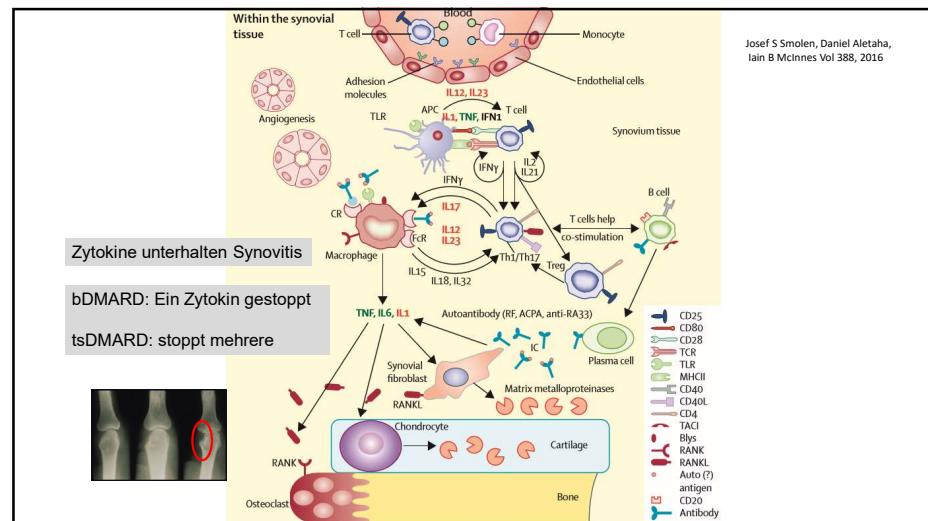
Substanz	Ziel-Protein	SLE nicht-renal (NR) Lupus Nephritis (LN)	Studien- Phase mit pos. Resultat	Geplante oder bereits laufende Studie	Name
Anifrolumab ⁽¹⁾	IFN α -Rezeptor I	NR	III		TULIP 2
Baricitinib ⁽²⁾	JAK-1/2	NR	II	III	BRAVE 1/2
Belimumab ⁽³⁾	BAFF	LN	III		BLISS-LN
Dapirolizumab Pegol ⁽⁴⁾	CD40L	NR	II	III	
Obinutuzumab ⁽⁵⁾	CD20	LN	II	III	
Telitacicept ⁽⁶⁾	APRIL/BAFF	NR	II	-	
Ustekinumab ^(7,8)	IL-12/IL-23	NR	II	III	
Voclosporin ⁽⁹⁾	Calcineurin	LN	III		AURORA
Secukinumab	IL-17 A	LN	-	III	
Efavaleukin alfa	IL-2R	NR	IIb	-	

H  43

und sonst?

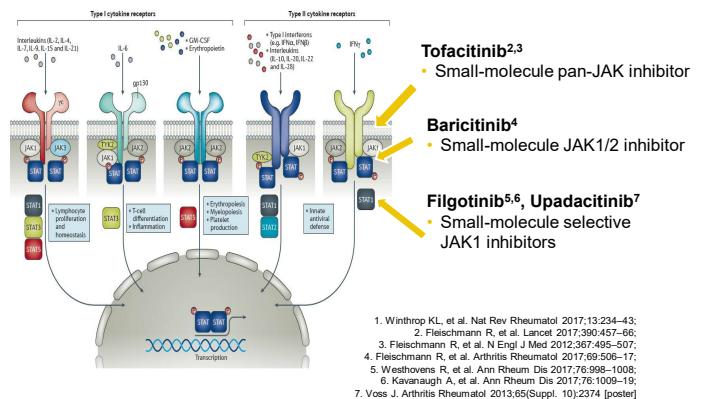
- N Engl J Med 2020;383:1117-28
- Lancet 392(10143):222-231, 2018
- N Engl J Med 2020;383:1117-28
- Arthritis Rheumatol 71 (Suppl 10), 2019 (abstract #944)
- Arthritis Rheumatol 71 (Suppl 10), 2019 (abstract #939)
- Arthritis Rheumatol 71 (Suppl 10), 2019 (abstract L18)
- Lancet 392:1330-9, 2018
- Arthritis Rheumatol 72(5):761-768, 2020
- Kidney International (2019) 95, 219-231

44



45

Keine Biologika, sondern tsDMARDs, mit Hemmung mehrerer Zytokine: die JAK-STAT-Inhibitoren (JAKi)



46

Biologika - Zusammenfassung

- Biologika haben das Therapiespektrum erheblich erweitert.
- Sie sind sehr effektiv bei entzündlichen Gelenkerkrankungen und weiteren systemischen rheumatischen Erkrankungen
- Eine Welt ohne sie ist heute unvorstellbar geworden, für Patienten, Angehörige und für alle betreuenden medizinischen Berufe
- Trotzdem lösen sie nicht alle Probleme
- Das Sicherheitsprofil ist insgesamt gut, aber nicht komplett unproblematisch