

## Etanercept (Enbrel®) bei rheumatoider Arthritis\*

□ Etanercept (Enbrel®) ist bei therapierefraktärer rheumatoider Arthritis ein wirksames, aber kosten-

intensives Arzneimittel der 2. Wahl. Die schwerwiegenden Risiken der TNF $\alpha$ -Blockade sind zu beachten.

### Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Jede gesicherte rheumatoide Arthritis (RA) sollte frühestmöglich zunächst mit „konventionellen“ Basistherapeutika (DMARDs – Disease Modifying Antirheumatic Drugs – einschließlich Methotrexat (MTX)) behandelt werden, um frühzeitig Gelenkdestruktionen zu vermeiden. Bei refraktärer Therapie (aktiver Krankheitsprozess >6 Monate) oder Kontraindikationen gegen „konventionelle“ Basistherapeutika dürfen unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie TNF $\alpha$ -Antagonisten zur Remissionsinduktion eingesetzt werden [1]. Der Stellenwert einer frühzeitigen Therapie mit Etanercept ist hinsichtlich des langfristigen Verlaufs noch nicht eindeutig geklärt [2]. Die Behandlung mit Etanercept ist eine Dauertherapie, sie führt nicht zur Heilung der RA, an-

haltende Remissionen nach Absetzen sind selten [3].

Entsprechend der Zulassung von Etanercept wird bei der Therapie der RA folgendes Vorgehen empfohlen:

- Applikation subkutan als Monotherapie oder in Kombination mit niedrigdosiertem MTX
- Dosierung: 2 x 25 mg/Woche [4]
- Therapieende nach 12 Wochen, wenn keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität [1;2]
- Bisher kein Nachweis verbesserter klinischer oder radiologischer Parameter bei höherer Dosierung
- Keine Dosiserhöhung auf 2 x 50 mg/Woche [5]
- Behandlung mit Etanercept nur durch internistischen Rheumatologen mit Erfahrung in der Anwendung

### Kosten

Die Kosten für eine Behandlung mit dem TNF $\alpha$ -Antagonisten Etanercept sind bis über 200fach höher als mit dem Basistherapeutikum Methotrexat. Die schwerwiegenden Risiken der TNF $\alpha$ -Blockade können immense Folgekosten

(Diagnostik, Behandlung) verursachen. Zu den Mehrkosten pro beschwerdefreies Lebensjahr oder pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY) liegen in Deutschland noch keine Studien vor [6].

„Konventionelles“ Basistherapeutikum				
Wirkstoff	Präparat	Standarddosierung	Kosten pro Woche	Jahrestherapiekosten
Methotrexat	MTX Generika	7,5–25 mg/Woche	1,08–3,80 €	56,16–197,60 €
TNF $\alpha$ -Antagonist				
Wirkstoff	Präparat	Standarddosierung	Kosten pro Injektion	Jahrestherapiekosten
Etanercept	Enbrel®	2 x 25 mg/Woche	213,81 €	22.236,12 € + evtl. MTX

Preise: Lauertaxe, Stand: 15.08.2006

### Wirkungsweise

Ziel des pharmakotherapeutischen Ansatzes ist die Hemmung des an der Pathogenese der RA beteiligten pro-

inflammatorischen Zytokins TNF $\alpha$ . Etanercept ist ein Fusionsprotein, bei dem zwei rekombinante TNF-Rezep-

\* Etanercept ist für weitere Indikationen zugelassen

tormoleküle mit dem Fc-Anteil von humanem IgG<sub>1</sub> gekoppelt sind. Etanercept als kompetitiver Inhibitor wird sowohl an TNF $\alpha$  als auch an TNF $\beta$  gebunden, sodass die

beiden Zytokine nicht mehr die zellständigen TNF-Rezeptoren besetzen können, der Entzündungsprozess blockiert und die Krankheitsprogression verlangsamt werden.

## Wirksamkeit

Etanercept wurde in mehreren randomisierten Doppelblindstudien geprüft. Als primärer Endpunkt für die Behandlung mit Etanercept wurde die 20%ige, 50%ige oder 70%ige Besserung nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) gewählt. In einer Studie wurde bei 234 Patienten die Gabe von Etanercept (2 x 10 mg oder 2 x 25 mg/Woche) vs. Placebo verglichen. Eine ACR-Response von 20% erreichten nach drei Monaten in der Verumgruppe (2 x 25 mg/Woche) 62% der Patienten, in der Placebogruppe 23% (p<0,001) [7]. Bei einer Studie (n=89) war die Kombination MTX plus Etanercept (n=59, 2 x 25 mg/Woche) bei der ACR 20 mit 71% der Patienten (n=42) gegenüber der von MTX plus Placebo (n=30) mit 27% der Patienten (n=8) nach 24 Wochen überlegen (p<0,001) [8].

In einer weiteren Studie mit 632 Patienten mit früher RA (Krankheitsdauer <3 Jahre) wurde eine Gruppe mit der Monotherapie mit Etanercept (2 x 10 mg oder 2 x 25 mg/Woche) mit der mit MTX (7,5 bis 20 mg/Woche) verglichen. Nach sechs Monaten war die ACR-Response bei den mit Etanercept Behandelten (2 x 25 mg/Woche) signifikant höher als bei denen, die nur MTX erhielten, nach 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr. Der radiologische Score wies bei der Hemmung der Gelenkerstörung innerhalb der ersten sechs Monate in der Gruppe, die Etanercept erhielt, mit 0,30 einen niedrigeren Anstieg gegenüber 0,68 in der MTX-Gruppe auf (p=0,001), der Score zur Messung der Gelenkspaltverschmälerung zeigte dagegen in beiden Gruppen keine signifikante Differenz [9].

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste Nebenwirkungen von Etanercept sind Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Rötung, Juckreiz, Schmerzen. Wie alle TNF $\alpha$ -Antagonisten bewirkt auch Etanercept aufgrund seiner Immunsuppression eine erhöhte Inzidenz für bakterielle und opportunistische Infektionen einschließlich der Tuberkulose, teilweise mit letalem Verlauf. Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wie demyelinisierende Erkrankungen und Störungen der Blutbildung (z. B. Panzytopenie) sind beschrieben. Ein erhöhtes Risiko von malignen Erkrankungen wie Lymphomen in Verbindung mit der Applikation von Etanercept ist nicht ausgeschlossen [2]. Unter Etanercept ist eine vermehrte Bildung von Autoantikörpern beschrieben, ebenso ein Arzneimittel induzierter Lupus erythematodes.

**Folgende Vorsichtsmaßnahmen sind vor dem Einsatz von Etanercept zu beachten [1;4;10]:**

- Jeder Patient ist auf aktive oder latente Tuberkulose zu testen.
- Etanercept ist bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff kontraindiziert.
- Lebendimpfungen sind während der Therapie zu vermeiden.
- Etanercept führt zur Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist auf eine adäquate Empfängnisverhütung während und bis über mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung mit Etanercept zu achten. Nach einer Therapie mit Etanercept dürfen Frauen 6 Monate lang nicht stillen.
- Etanercept ist bei Kindern unter 4 Jahren nicht zugelassen.

## Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Stand März 2006): <http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf>. Zuletzt geprüft: 23. August 2006.
2. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al.: Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4: iv2-14.
3. Listing J, Strangfeld A, Rau R et al.: Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low - results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R66.
4. Wyeth: Fachinformation "Enbrel® 25 mg". Stand: August 2006.
5. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ et al.: Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006; 33: 659-664.
6. Kulp W, Corzillus M, Greiner W et al.: Wertigkeit von Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *GMS Health Technol Assess* 2005; 1: Doc12.
7. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al.: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-486.
8. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al.: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-259.
9. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al.: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593.
10. Khanna D, McMahon M, Furst DE: Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-324.