



Aktuelles aus dem BIKER-Register, Stand 2013

Gerd Horneff, Kinderreumazentrum Sankt Augustin für die BIKER-Register Studiengruppe

Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie führt seit 2001 ein Register zur Langzeitdokumentation der Anwendung von **Bi**ologika in der **K**inder**r**heumatologie (**BIKER**) [1]. Ziele des Projektes sind primär die Überwachung der Sicherheit bei der Therapie dieser neuartigen Substanzen und sekundär die Akkumulation von Erfahrungen auch zur Verbesserung der therapeutischen Effektivität.

Durch das Register wurde es möglich, weitaus größere Fallzahlen als in klinischen Studien in einer tatsächlichen klinischen Behandlungssituation zu untersuchen und die künstliche Beeinflussung durch in Studien notwendige Ein- und Ausschlusskriterien und damit Verhinderung der Untersuchung von Patienten mit Komorbiditäten und Komedikationen zu vermeiden. Dokumentiert werden demografische Daten, Diagnose, Nebendiagnosen, Vorbehandlung, Begleittherapie und Komplikationen sowie Therapieabbrüche. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt anhand der PedACR30/50- und -70-Kriterien für Therapiestudien bei der JIA, dem Juvenile Arthritis Disease Activity Score und den Remissionskriterien für die JIA. Zur Beurteilung der Sicherheit werden unerwünschte Ereignisse (Adverse Events, AE) abgefragt, die nach einer internationalen Nomenklatur kodiert werden (MedRA). Diese werden graduiert nach Schweregrad, Einschätzung der Kausalität von Therapie bzw. Grunderkrankung (kein Zusammenhang – wahrscheinlich kein Zusammenhang - möglicher Zusammenhang - wahrscheinlich Zusammenhang) mit Nachverfolgung bis zum Ausgang solcher AE (vollständige Erholung - Rückbildung mit Schäden – in Rückbildung befindlich- nicht rückbildend - Tod), die entweder als ernsthaft klassifizieren (Serious Adverse Events, SAE) oder zu den Ereignissen von besonderem Interesse zählen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ernsthafte Ereignisse und Ereignisse von besonderem Interesse

Definition für Ernsthafte Ereignisse	Ereignisse von besonderem Interesse
Tod Unmittelbare Lebensbedrohung Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängert Angeborene Anomalie nach intrauteriner Exposition Anhaltende oder schwerwiegende Behinderung / Erwerbsunfähigkeit	Anaphylaxie / Überempfindlichkeit Schwere/medizinisch bedeutsame Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen) Autoimmunerkrankungen (inklusive Lupus-like- Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Uveitis) demyelinisierende Erkrankungen Zytopenien Herzinfarkt / akutes Koronarsyndrom Stroke Blutungsereignisse Magen-Darm-Perforationen Hepatische Ereignisse Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) Malignome Schwangerschaft

Aufgrund behördlicher Bestimmungen sind in einem Register prospektiv nur dann Informationen über die Anwendung von Arzneimitteln dokumentierbar, wenn diese in der der dokumentierten Indikation auch zugelassen sind. Bei Dokumentation von nicht zugelassenen Anwendungen sind Eigenschaften einer klinischen Studie erfüllt mit den Implikationen der Überwachung, Versicherung und dem Ausschluss der Verordnung der Arzneimittel zulasten gesetzlicher Krankenkassen. Insofern war die prospektive Dokumentation der Anwendung von Etanercept ab dem Jahr 2000, von Adalimumab ab 2004, von Abatacept ab 2008 von Tocilizumab ab 2011 möglich. Nach Zulassung von Methotrexat in 2005 wurde auch die Führung einer nicht-Biologika exponierten Kontrollkohorte möglich. Nicht zugelassene Arzneimittel wurden ausschließlich dann erfasst, wenn sich die Patienten bereits aufgrund eines zugelassenen Arzneimittels in der Überwachung des Registers befanden.

Die gemeinsam erhobenen Daten lassen zahlreiche Analysen zu, von denen aus 2013 nachfolgend eine Zusammenfassung gegeben wird:

Einsatz von Biologika bei der JIA in Deutschland

Auf dem EULAR 2013 wurde eine Analyse der Verwendung von Biologika in der im BIKER-Register dokumentierten JIA Patienten vorgestellt [2]. Es wurden insgesamt 2566 Behandlungszyklen mit Biologika an 2016 JIA-Patienten dokumentiert. 1583 Patienten erhielten ein Biologikum, 337 konsekutiv zwei, 77 drei, 18 zwei und 1 Patient 6 verschiedene Agentien. Wie erwartet wurde Etanercept am häufigsten verwendet, gefolgt von Adalimumab, Tocilizumab und weiteren (Tabelle 2). Die Wahl des Biologikums war neben der Zulassung offenbar davon abhängig, ob eine systemische Arthritis oder eine Uveitisanamnese vorlag.

Tabelle 2: Biologika im BIKER-Register

	Alle JIA Patienten		Systemische JIA		JIA mit Uveitis	
	1. Wahl	Jemals	1. Wahl	Jemals	1. Wahl	Jemals
Abatacept	8 (0.4%)	59(2.3%)	1(0.6%)	4(1.5%)	5(0.9%)	22(3.2%)
Adalimumab	165(8.2%)	464(18.1%)	1(0.6%)	10(3.7%)	112(20.3%)	191(27.8%)
Anakinra	9(0.4%)	61(2.4%)	4(2.2%)	46(17.1%)	1(0.2%)	4(0.6%)
Canakinumab	6(0.3%)	14(0.5%)	5(2.8%)	13(4.8%)	5(0.9%)	7(1%)
Etanercept	1786(88.5%)	1813(70.6%)	153(86%)	154(57.2%)	400(72.5%)	411(59.7%)
Golimumab	16(0.8%)	28(1.1%)	0	0	14(2.5%)	19(2.8%)
Infliximab	11(0.5%)	48(1.9%)	0	1(0.4%)	5(0.9%)	11(1.6%)
Tocilizumab	18(0.9%)	82(3.2%)	14(7.9%)	41(15.2%)	10(1.8%)	23(3.3%)
Total	2019(100%)	2569(100%)	178(100%)	269(100%)	552(100%)	688(100%)



Bei der Analyse der Abbrüche ist zu bemerken, dass bei „neueren“ Biologika nicht nur zeitlich geringere Wechselmöglichkeiten bestehen als bei „alten“. Die Therapietreue war am höchsten mit Tocilizumab (95%), gefolgt von Etanercept (79%), Adalimumab (79%), Abatacept (68%), Anakinra (64%) und Canakinumab (50%). Bei der systemischen JIA war die Therapietreue höher mit Tocilizumab (90 %) als mit Anakinra (67%), gefolgt von Canakinumab (62%) und den TNF-Inhibitoren (50 % > 62%) und schließlich Abatacept (25%).

Unwirksamkeit war der häufigste Grund für den Abbruch eines Biologikums (13%), gefolgt von Remission (11,3%) und Intoleranz (4,8%). Demnach tolerierten nur wenige Patienten die Behandlung mit Biologika nicht. Unwirksamkeit führte zum Abbruch bei Abatacept bei 12 (21,1 %), Etanercept bei 283 (15,6%), Canakinumab in 2 (14 %), Adalimumab in 31 (6,7%), Tocilizumab in 3 (4%), Infliximab in 1 und Golimumab in 2 (4%).

Etanercept bei erweiterter Oligoarthritis, Enthesitis assoziierte Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Nach Zulassungserweiterung von Etanercept für die Behandlung der JIA Kategorien erweitert auf Oligoarthritis (ExOA), Enthesitis assoziierte Arthritis (ERA) und Psoriasis-Arthritis (PSA) wurden die Erfahrungen bei der Behandlung von 238 Patienten mit ERA, 315 Patienten mit ExOA und 127 Patienten mit PSA dargestellt [3]. Bei allen Kategorien bestand zu Beginn ein hoher mittlerer JADAS10 von > 15 (ExtOA 17,5; ERA 16,0 und 15,2 PSA, zum Vergleich: RF positive polyJIA 19,3; RF-negative polyJIA 18,3). Der JADAS10 war nach 3 Monaten (ExtOA 5,4; ERA 4,3; PsA 4,8 bzw. RF-positive polyJIA 8,2; RF-negative polyJIA 7,25) bzw. 24 Monaten (ExtOA 2,6; ERA 4,0 und 4,8 PSA, RF-positive polyJIA 4,7; RF-negative polyJIA 5,1) deutlich und im Ausmaß in allen JIA Kategorien vergleichbar verbessert. Meldungen zu bedeutsamen Nebenwirkungen waren in allen JIA Kategorien vergleichbar häufig. Allerdings war die Uveitisrate bei PSA (3,3/100 Jahre [95% CI 1,6-6,7]), ExtOA (2,8 [1,8 bis 4,3]) und ERA (2,7 [1,5 bis 4,9]) höher als bei RF negativer polyJIA (1,3 [0,8 -2,2]) oder RF-positiver Poly JIA (0,3 [0,05-0,7]). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen waren besonders bei ExtOA (0,73 [95% CI 0,3-1,7]), ERA (0,49 [0,1 bis 1,8]) und PSA (0,47 [0,09-0,89]) auffällig. Diese Ergebnisse betonen, dass Etanercept bei Patienten mit den besonderen JIA-Kategorien sicher und wirksam ist.

Tocilizumab bei systemischer JIA

Auf dem EULAR 2013 wurde zudem eine Analyse von 29 Patienten mit einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis die mit Tocilizumab behandelt wurden vorgestellt [4]. Die Behandlung mit Tocilizumab begann bei einem mittleren (\pm SD) Alter von $9,9 \pm 5,3$ Jahre (1,5 bis 19 Jahre) nach einer Krankheitsdauer von $5,8 \pm 4,7$ Jahren. Weniger als 30% wurden früh, während der ersten 2 Jahre der Erkrankung behandelt, so dass zahlreiche Vorbehandlungen erfolgten: 39 Therapiekurse von einem oder mehreren Immunsuppressiva (Methotrexat 23, Cyclosporin 9, andere 7) und 29 Biologikaanwendungen (Etanercept 18, Anakinra 7, Canakinumab 2, Abatacept 1, Adalimumab 1) bei 17 Patienten. Bei 12 Patienten war Tocilizumab das erste Biologikum. Es zeigte sich eine hohe therapeutische Effektivität mit Abnahme der Anzahl geschwollener Gelenke um 91%, aktiver Gelenke um 78 %, der Patienten-Globalurteil um 54%, Arzt-Globalurteil um 54 %, des CHAQ-Disability Indices um 55 %, der BSG um 79% und des CRPs um 96 %. Nach einer mittleren Beobachtungszeit (Median) von 16 (11) Monaten wurde ein pedACR30/50/70 von 66%/66%/45% der Patienten erreicht. 23 unerwünschte Ereignisse wurden beobachtet, meist nicht schwerwiegend, darunter 3 medizinisch wichtige Infektionen (Herpes zoster, Influenza, Pneumonie), zwei Fälle mit Zytopenien, 2 Patienten mit generalisierter Urtikaria und drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (2 MAS, 1 Herpes Zoster), alle kamen zu endgültigen Ausheilung.

Erhöhte Inzidenz von Herpes zoster

In einer weiteren Arbeit wurde die Inzidenz von Herpes zoster in Abhängigkeit der Medikation untersucht [5]. Insgesamt wurden 18 Herpes zoster dokumentiert (6 / 1.000 Patienten [3,2 bis 8,7]; 3,3/1000 Patientenjahre [2,1 bis 5,3]). Somit war die Inzidenzrate höher als erwartet ($p < 0,001$, IRR 2,97 [1,9 bis 4,7]). Ein Patient entwickelte eine Interkostalneuralgie, einer hatte einen rekurrenden Zoster. In allen Fällen kam es zur finalen Ausheilung. Da i.d.R. Patienten eine Kombinationstherapie erhielten, ist die Analyse zur Medikamentexposition komplex. Das Auftreten von Herpes zoster war signifikant assoziiert mit der Exposition gegenüber Kortikosteroiden ($p < 0,0001$) und der Dauer der Exposition gegenüber Methotrexat (70 ± 56 Monate mit Zoster gegenüber 36 ± 33 Monate ohne Zoster, $p < 0,01$). Kein Zusammenhang war zum Alter des Patienten oder zur Dauer der Erkrankung erkennbar. Im Vergleich zur Exposition mit Methotrexat (3,3/1000 Therapiejahre) führte die Exposition zu einem Etanercept (3,6/1000 Therapiejahre), Adalimumab oder Tocilizumab nicht zu einem erhöhten Zosterrisiko.

Window of Opportunity: Vorteil eines frühen Therapiestarts

Der Einfluss eines frühen Therapiestarts wurde anhand des Therapieverlaufes von 483 JIA Patienten zum Ende der kinderrheumatologischen Versorgung analysiert [6]. Patienten mit einer frühen Behandlung mit Biologics hatten deutlich bessere Ergebnisse im Follow-up. In der Gruppe mit frühem Therapiebeginn in den ersten 12 Erkrankungsmonaten erreichten 39 % eine inaktive Krankheit (14 %, $p < 0,001$) und 63 % hatten beim Übergang ins Erwachsenenalter keine funktionellen Einschränkungen (45 %, $p = 0,048$). Darüber hinaus haben Patienten der Frühbehandlungsgruppe berichtet, weniger Schmerzen auf einer NRS (2,1 gegenüber 3,1, $p = 0,003$) und eine höhere SF-36 Scores körperliche Gesundheit (49 gegenüber 45, $p = 0,02$). Auch waren Operationen seltener in der frühen Therapiegruppe (4%) im Vergleich zu der Gruppe mit ≥ 5 Jahre Krankheitsdauer bis zum Biologikastart (28 %, $p = 0,01$). Kein Patient in der frühen Behandlungsgruppe hatte einen Gelenkersatz erhalten, aber 7% in der Gruppe mit spätem Behandlungsbeginn mit Biologika. Eine frühe Biologikatherapie ist mit besseren Langzeitergebnissen verbunden.

Adalimumab first or second line bei der polyartikulären JIA

Nach Zulassung von Adalimumab für die polyartikuläre JIA für Kinder ab 2 Jahren war eine prospektive Überwachung von Wirksamkeit und Sicherheit im BiKeR möglich [7]. Berichtet wurde über 329 Patienten (72 % weiblich) im mittleren Alter zu Beginn der Behandlung von 13,8 Jahren (STD +/- 4.1) und mit mittlerer Krankheitsdauer von 5,1 Jahre (STD +/-4.0). Eine Rheumafaktor negative Polyarthritits war mit 34,3% die häufigste JIA Kategorie gefolgt von extended Oligoarthritis (22,9%). 22% der Patienten hatten anamnestisch eine Uveitis. Vor der Behandlung mit Adalimumab hatten 92,4 % Methotrexat (MTX), 35,6% andere DMARDs und 63,3 % bereits Biologika (60 % Etanercept) erhalten. Begleitend erhielten 55,3% NSAR, 38% Steroide, 58% MTX und 13% andere DMARDs. Biologika-naive Patienten zeigten zu 65%/61%/46% ein Ansprechen nach den PedACR 30/50/70 Kriterien, Biologika-exponierte zu 73%/65%/48%. 96 Patienten hatten 220 unerwünschte Ereignisse (72 pro 100 Patientenjahre). 14 von ihnen wurden als schwerwiegend (4,6 pro 100 Patientenjahre) eingeschätzt. Ein Therapieende erfolgte aufgrund Unwirksamkeit in 9%, Unverträglichkeit in 5% und Remission in 3%. Somit ist Adalimumab auch als second line Biologikum vergleichbar wirksam und verträglich.



Zweiter TNF-Hemmer oder alternative Biologikastrategie nach Beendigung einer Etanercepttherapie?

Auf dem ACR 2013 wurden Erfahrungen bei Einsatz eines zweiten TNF-Inhibitors oder eines alternativen Biologics bei JIA Patienten beschrieben, bei denen eine Therapie mit einem ersten TNF-Inhibitor voranging [8]. Von 1725 JIA Patienten mit Etanercept als erstem Biologikum erhielten 279 Patienten ein zweites Biologikum, einen TNF-Inhibitor in 219 (Adalimumab 190, Infliximab 30, Golimumab 5) und einen nicht-TNF-Inhibitor in 60 Fällen (16 Abatacept, Anakinra 31, Tocilizumab 13). Patienten mit einer systemischen JIA wechselten häufiger (15,1% vs 6,6 %, $p < 0,001$; Odds-Ratio 2,5 (1,7-3,7)), ERA-Patienten seltener (9,7% vs. 15,9 %, $p=0,008$, Odds-Ratio 0.6 (0.4- 0,9)). Bereits unter der Ersttherapie mit Etanercept zeigte sich eine deutliche Verbesserung des JADAS10 und eine weitere Abnahme der Krankheitsaktivität in allen Kohorten. Zum letzten Follow-up war der JADAS10 am niedrigsten nach Switching zu Adalimumab ($6,2 \pm 6,1$), gefolgt von Infliximab ($9,7 \pm 9,9$) und Tocilizumab ($10,2 \pm 7,2$). Offenbar können JIA Patienten nach einer ersten Therapie mit Etanercept sehr erfolgreich mit einem zweiten TNF-Hemmer behandelt werden.

Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Etanercept-Therapie

In einer zweiten Arbeit wurden auf dem ACR 2013 Meldungen zum Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) analysiert [9] und die Inzidenzen in durch Exposition mit verschiedenen Therapien definierten Kohorten mit dem Auftreten in der Population verglichen.

Bei insgesamt 3070 Patienten mit einer Gesamtbeobachtungszeit von 8389 Patientenjahren wurden 13 CED-Meldungen von 12 Patienten (33 % männlich), 8 mit Morbus Crohn und 4 mit Colitis ulcerosa dokumentiert. 4 Patienten hatten eine erweiterte Oligoarthritis (eoJIA, 33%), 3 eine seronegative Polyarthritis (RF-poly JIA, 25 %), 3 eine Enthesitis-assoziierte Arthritis (ERA, 25 %) und 2 eine Psoriasisarthritis (PsA , 17%). Damit trat bei ERA, eoJIA und PsA häufiger eine CED auf als erwartet. Bei systemischer JIA, RF positiver Polyarthritis oder persistierender Oligo-JIA wurde keine CED gemeldet. CED-Inzidenz in JIA -Patienten betrug 143 /100 000 Beobachtungsjahre (BJ) und deutlich höher als erwartet ($5.2/100,000$ BJ, $p < 0,001$; OR 27,50 [15,54-48,67]). Die mittlere Erkrankungsdauer bis zum Auftreten der CED betrug $7,8 \pm 4,0$ Jahre (1,8-16,8).

Die Inzidenz einer CED war signifikant höher mit Leflunomid ($p < 0,05$; OR 7,03 [1,55 bis 31,91]), Etanercept (OR 4,53 [1,25 bis 16,47] $p < 0,05$) und Sulfasalazin ($p < 0,001$; OR [12,63 (3,45-46,24)] und niedriger mit Methotrexat ($p < 0,05$; OR 0,16 [0,04 bis 0,59]). Zu Beginn der Dokumentation wurden JIA-Patienten, die später eine CED entwickelten mit MTX (100%) Steroiden (67%), Sulfasalazin (33%), Azathioprin (25%), Leflunomid (17%) und Hydroxychloroquin (8%) behandelt. Zum Zeitpunkt der CED-Diagnose waren 83% mit Etanercept, 33% mit Steroiden, 25% mit MTX, 25% mit Sulfasalazin, 17% mit Leflunomid und 1 mit Adalimumab behandelt. Somit wurde insbesondere die vorbestehende Therapie mit Methotrexat und Steroiden vor Auftreten der CED häufig beendet.

Zusammenfassend ist die Häufigkeit einer CED ist bei JIA -Patienten höher als erwartet. Ein Risiko besteht insbesondere für Patienten mit ERA, PsA und eoJIA. MTX stellte sich als protektiv heraus, nicht aber Etanercept, Leflunomid oder Sulfasalazin. Bislang sind die Fallzahlen zu klein für weitere statistische Analysen der Kausalität einschließlich linearer Regressionsmodelle.



Diskussion und Zusammenfassung

Im BIKER-Register konnte eine große Zahl von Behandlungen von Patienten mit einer JIA mit verschiedenen Biologika dokumentiert werden. Aus verschiedenen Gründen, aufgrund der breitesten Indikation und der längsten Verfügbarkeit ist Etanercept das am häufigsten verwendete Biologikum. Die Therapie mit Biologika wird nur selten aufgrund einer Unverträglichkeit beendet. Bei unzureichender Wirkung erfolgt ein Wechsel zu einem alternativen zweiten oder auch dritten und vierten Biologikum. Ein Therapieende in Remission ist dabei der zweithäufigste Abbruchgrund.

Insgesamt ist die Verträglichkeit, gemessen an der Rate der Meldung unerwünschter Ereignisse als sehr gut zu bewerten, werden doch weniger unerwünschte Ereignisse in der Biologikakohorte als in der Kontrollkohorte gemeldet. Von besonderem Interesse ist die Erfassung ernsthafter Ereignisse und solcher mit einem theoretisch erhöhten Risiko, wie z.B. ernsthafte Infektionen. Zwar werden ernsthafte Infektionen häufiger in den Biologika-exponierten Kohorten beobachtet. Doch wird das Risiko z.B. durch Krankheitsaktivität, die JIA Kategorie und die Begleittherapie, insbesondere durch Kortikosteroide erheblich beeinflusst. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich der Rohdaten nicht zu gestatten. Die Meldungen zu ernsthaften unerwünschten Ereignissen, ernsthaften Infektionen und insbesondere zu Malignomen verdeutlicht die große Bedeutung des gemeinsamen Registers.

Referenzen

1. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:519-25
2. Horneff G, Minden KJ, Huppertz HI: USE OF BIOLOGICS IN PATIENT WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS EULAR13-2840 OP0157
3. Windschall D, Horneff G: SAFETY AND EFFICACY OF ETANERCEPT IN CHILDREN WITH THE JIA CATEGORIES EXTENDED OLIGOARTHRITIS, ENTHESITIS RELATED ARTHRITIS AND PSORIASIS ARTHRITIS. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):71
4. Horneff G, Nimmrich S: INCIDENCE OF HERPES ZOSTER INFECTIONS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS PATIENTS – EXPERIENCE OF THE BIKER REGISTRY. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):738
5. Horneff G, N. Onken, A. Hospach, G. Ganser, H. I. Huppertz. EXPERIENCE WITH TOCILIZUMAB IN 29 PATIENTS WITH SYSTEMIC ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):737
6. Klotsche J, K. Minden, M. Niewerth, E. Seipelt, M. Hammer, A. Zink, G. Horneff IS EARLY TREATMENT WITH BIOLOGICS ASSOCIATED WITH A BETTER LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA)? *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):739
7. Schmelting H, G. Horneff. EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):71
8. Horneff G, K Minden, HI Huppertz: Second TNF-inhibitor or alternative biologics in juvenile idiopathic arthritis patients failing a first TNF-inhibitor. *ACR* 2013
9. Barthel D, Horneff G: Inflammatory Bowel Disease In Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Upon Biologics. *ACR* 2013