

Jahrgang 30

Nummer 16/2008

**Retardierte hochwirksame Opioid-Analgetika** (P. Ritzmann) ..... 61

Retard-Opioide sind vor allem bei der Behandlung von Tumorschmerzen wichtig. Der Vergleich verschiedener Präparate lässt keine eindeutigen Vor- und Nachteile bestimmter Mittel erkennen.

**Abatacept** (UP. Masche) ..... 63

Abatacept gleicht anderen Biologika, die bei rheumatoider Arthritis verwendet werden, ist aber bisher nur sehr wenig mit diesen verglichen worden.

## Synopsis

### Retardierte hochwirksame Opioid-Analgetika

P. Ritzmann

Heute stehen mehrere retardierte Präparate von hochwirksamen Opioid-Analgetika zur oralen Schmerztherapie zur Verfügung (siehe Tabelle 1).

#### Chemie/Pharmakologie

*Morphin* ist der Prototyp der stark wirksamen Opioid-Analgetika. Seine analgetische Wirkung kommt hauptsächlich durch eine starke agonistische Wirkung an den  $\mu$ -Rezeptoren und eine schwächere agonistische Wirkung an den  $\kappa$ -Rezeptoren im Nervensystem zustande. Auch die halbsynthetischen Oxycodon (*Oxynorm*<sup>®</sup>, *Oxycontin*<sup>®</sup>) und Hydromorphon (früher als *Dilaudid*<sup>®</sup> im Handel, heute als *Palladon*<sup>®</sup> und *Jurnista*<sup>®</sup>) werden zu den reinen Opioid-Agonisten gezählt. Pro Milligramm sind Oxycodon und Hydromorphon stärker wirksam als Morphin. Kleinere Unterschiede gegenüber Morphin in ihrer Affinität zu den verschiedenen Opioid-Rezeptoren sind von unklarer klinischer Bedeutung.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Morphin und Hydromorphon weisen einen ausgeprägten hepatischen «First Pass»-Effekt auf. Ihre orale Bioverfügbarkeit beträgt durchschnittlich etwa 30% und unterliegt starken interindividuellen Schwankungen. Oxycodon zeichnet sich durch eine höhere Bioverfügbarkeit von etwa 70% mit einer etwas geringeren Variabilität aus. Die Bioverfügbarkeit ist bei den retardierten Präparaten gemäss Angaben der Herstellerfirmen ähnlich wie bei unretardierten Formen.

Morphin, Oxycodon und Hydromorphon werden alle in der Leber metabolisiert. Dabei werden in geringer Konzentration auch aktive Metaboliten gebildet. Unterschiede ergeben sich bezüglich der beteiligten Zytochrome: bei Oxycodon und

Hydromorphon scheinen CYP2D6 und CYP3A4 eine wichtigere Rolle zu spielen als bei Morphin.<sup>1</sup>

Morphin, Oxycodon und Hydromorphon weisen bei intravenöser Gabe alle eine Eliminationshalbwertszeit von weniger als 6 Stunden auf. Durch die verzögerte Resorption der retardierten Präparate verlängert sich diese scheinbar. Dadurch wird bei regelmässiger Einnahme ein Steady-State nach etwa 1 Tag (*MST-Continus*<sup>®</sup>, *M-retard*<sup>®</sup> und *Oxycontin*<sup>®</sup>) bzw. nach 2 bis 3 Tagen erreicht (*Kapanol*<sup>®</sup>, *Sevre-Long*<sup>®</sup>, *Palladon*<sup>®</sup> retard und *Jurnista*<sup>®</sup>).

#### Klinische Studien

##### Tumorschmerzen

Retardierte Opioid-Präparate wurden vor allem bei Tumorkranken untersucht. Die aktuelle Cochrane-Übersicht zur Anwendung von *oralem Morphin* bei Tumorschmerzen umfasst 54 randomisierte Studien. Es handelt sich dabei um meist kleinere Studien von wenigen Wochen Dauer. Gemäss der Meinung der Studienverantwortlichen sind wegen der schmalen Datenbasis insbesondere keine zuverlässigen Aussagen über Vor- und Nachteile gegenüber anderen Opioiden möglich.<sup>2</sup>

In 15 dieser Studien wurden retardierte Morphinpräparate mit nicht-retardierten verglichen; in 7 Studien wurden stärker retardierte Morphin-Präparate mit einmaliger täglicher Dosierung mit anderen Opioid-Analgetika verglichen, in 3 Studien retardierte Morphinpräparate mit einem Fentanyl-Pflaster (*Durogesic*<sup>®</sup> u.a.) und in 5 Studien retardiertes Oxycodon mit retardiertem Morphin. Diese Studien zeigten jeweils eine vergleichbare Wirkung der verwendeten Präparate.<sup>2</sup>

In der aktuellen Cochrane-Übersicht zu *Hydromorphon* werden ausserdem zwei Studien aufgeführt, in denen retardiertes Hydromorphon mit retardiertem Morphin in einem Dosisverhältnis von 1 zu 7,5 mg verglichen wurde. In der kleineren dieser Studien, in welcher für jeweils 5 Tage behandelt wurde, erschien Hydromorphon etwas weniger wirksam und Therapieabbrüche waren häufiger als unter Morphin. In einer Vergleichsstudie mit Oxycodon fanden sich keine signifikanten Unterschiede.<sup>3</sup> In einer neueren Studie mit 200 Tumorkranken wurde ein stärker retardiertes, einmal täglich verabreichtes Hydromorphon-Präparat mit einem 2-mal täglich verabreichten Morphinpräparat in einem Dosisverhältnis von 1 zu 5 mg ver-

glichen. Während der zweiwöchigen Erhaltungsphase fand sich ein knapp signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes (stärkste Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden) zugunsten von Hydromorphon.<sup>4</sup>

#### Chronische Schmerzen anderer Genese

Die analgetische Wirksamkeit von retardierten hochwirksamen Opioiden in der Behandlung chronischer Schmerzen *ohne Tumorursache* ist nur in wenigen randomisierten Studien untersucht worden. Eine kanadische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 umfasst 10 Studien mit *Morphin* oder *Oxycodon* bei 880 Personen mit Schmerzen vom Bewegungsapparat oder neuropathischen Schmerzen. Zusammengenommen waren die hochwirksamen Opioide wirksamer als Placebo bezüglich Schmerzlinderung und funktionellen Endpunkten. Gegenüber anderen medikamentösen Behandlungen fand sich zwar ein Vorteil bezüglich Schmerzen, nicht aber bezüglich Funktionen.<sup>5</sup>

#### Unerwünschte Wirkungen

Morphin, Oxycodon und Hydromorphon verursachen typische Opioidnebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Sedation. Diese treten typischerweise vor allem bei Therapiebeginn auf. Mit Entwicklung einer gewissen Opioid-Toleranz im Verlaufe von etwa 10 Tagen verbessern sie sich häufig. Sehr häufig ist auch Juckreiz, der weniger zur Rückbildung im Verlauf neigt. Bei längerer Verabreichung ist eine Obstipation die häufigste Nebenwirkung; sie kommt durch eine Verlangsamung der Darmpassage zustande. Zur Behandlung werden Kombinationen von stimulierenden und weichmachenden Abführmitteln empfohlen. Gefürchtet ist ein paralytischer Ileus.<sup>1</sup>

Schwerere Nebenwirkungen, die vor allem bei Überdosierung drohen, sind ein Blutdruckabfall, komatöse Zustände, Atemstillstand. Todesfälle mit ärztlich verschriebenen Opioiden haben in den 1990er-Jahren in den USA parallel zu der Zunahme von Verschreibungen zugenommen.<sup>6</sup> Kaum Daten lassen sich finden zum Risiko von Abhängigkeit/Sucht mit retardierten Opioiden. Es kann zwar davon ausgegangen werden, dass das Abhängigkeitsrisiko klein ist, wenn Opioide als Analgetika eingesetzt werden. Trotzdem warnen viele Fachleute vor dem Einsatz bei Suchtkranken, die in der Regel von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden.

#### Interaktionen

Für alle Opioide gilt, dass das Risiko für eine Sedation bei der gleichzeitigen Einnahme von sedierenden Medikamenten und Alkohol ansteigt. Ein besonderes Interaktionsrisiko mit Alkohol besteht offenbar für einzelne retardierte Opioide, deren Retardierung durch die gleichzeitige Einnahme von hochprozentigen Alkoholika aufgehoben werden kann. Dieses Risiko führte zum Rückzug des Hydromorphon-Präparates Palladon<sup>®</sup> in den USA.<sup>7</sup> Möglicherweise ist das Risiko für pharmakokinetische Interaktionen für Oxycodon und Hydromorphon höher als für Morphin, da bei ihrem Abbau die Zytochrome 2D6 und 3A4 eine grössere Rolle spielen. Es ist deshalb davon auszugehen, dass 2D6-Hemmer und 3A4-Hemmer zu höheren Plasmaspiegeln führen können.

#### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Eine Übersicht über die in der Schweiz verfügbaren Präparate gibt Tabelle 1. Sie sind als Betäubungsmittel verschärft rezeptpflichtig und kassenzulässig. Zugelassen sind sie zur Behandlung mittelstarker bis starker Schmerzen bei ungenügender

Tabelle 1: Retardierte Präparate mit hochwirksamen Opioiden zur oralen Schmerztherapie

Wirkstoff Präparate	Verfügbare Dosisstufen (mg)	Zahl der tägl.Dosen	Kosten*
<b>Morphinsulfat</b>			
MST Continus	10, 30, 60, 100, 200	2	71.90
M-retard	10, 30, 60, 100, 200	2	62.80
Kapanol	20, 50, 100	1 oder 2	38.80-77.55
Sevre-Long	30, 60, 120, 200	1	90.80
<b>Oxycodon</b>			
Oxycontin	5, 10, 20, 40, 80	2	80.80
<b>Hydromorphon</b>			
Palladon Retard	4, 8, 16, 24	2	99.95
Jurnista	8, 16, 32	1	96.10

\* Monatliche Kosten (in CHF) für eine Tagesdosis von 60 mg Morphin (bzw. 50 oder 100 mg bei Kapanol), 20 mg Oxycodon oder 8 mg Hydromorphon

Wirksamkeit nicht-opioider Analgetika beziehungsweise schwacher Opioide.

Die retardierten Opioide werden je nach Präparat 1- oder 2-mal täglich eingenommen. Die Dosis sollte individuell eintitriert werden. Die Kosten der retardierten Präparate sind bereits bei niedrigen Dosierungen relativ hoch. Nicht-retardiertes Morphin oder Methadon sind deutlich günstiger, Pflaster mit Fentanyl (Durogesic<sup>®</sup> u.a.) oder Buprenorphin (Transte<sup>®</sup>) teurer, ausser wenn eines der günstigeren Pflaster geteilt wird. Die Anwendung von Opioiden in der *Schwangerschaft* ist problematisch: Morphin und Hydromorphon gelten als teratogen und alle Opioide können zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen. Wegen der Auswirkungen auf das Kind sollen stillende Mütter nicht mit Opioiden behandelt werden.

#### Kommentar

*Retardierte hochwirksame Opioide haben in der Praxis eine wichtige Bedeutung vor allem bei der Behandlung von Tumorschmerzen. Bisher konnte ein relevanter Vorteil der halbsynthetischen Oxycodon oder Hydromorphon gegenüber Morphin nicht belegt werden. Auch Vor- oder Nachteile gegenüber den Fentanyl- oder Buprenorphin-Pflastern sind nicht eindeutig auszumachen. Dass mehrere hochwirksame Opioide zur Schmerztherapie zur Verfügung stehen, ermöglicht allerdings das Wechseln im Falle eines Wirkungsverlustes, was eine gängige Praxis darstellt. Dass es kaum Daten zu den Risiken der Langzeitanwendung und zum Abhängigkeitsrisiko gibt, ist insbesondere deshalb bedenklich, weil gerade der Einsatz von Opioiden zur Behandlung von chronischen Schmerzen ohne Tumorursache stark zugenommen hat. Das unklare Verhältnis von Nutzen und Risiko sollte uns bewusst sein und uns daran hindern, Opioidbehandlungen leichtfertig zu beginnen.*

#### Literatur

- 1 <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf>
- 2 Wiffen PJ, McQuay HJ. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD003968
- 3 Quigley C. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD003447
- 4 Hanna M, Thipphawong J. BMC Palliat Care 2008; 7: 17-30
- 5 Furlan AD, Sandoval JA et al. CMAJ 2006; 174: 1589-94
- 6 Hall AJ, Logan JE et al. JAMA 2008; 300: 2613-20
- 7 <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/palladone/default.htm>

## Abatacept

UP. Masche

Abatacept (Orencia<sup>®</sup>) wird für die Basisbehandlung der rheumatoiden Arthritis empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Bei der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis spielen T-Lymphozyten eine wichtige Rolle. Für deren Aktivierung, die durch Antigen-präsentierende Zellen eingeleitet wird, braucht es zwei Signale. Das eine wird direkt vermittelt durch den Kontakt zwischen Antigenen und T-Zell-Rezeptor. Das andere beruht auf einem Antigen-unabhängigen Weg, indem sich CD80 und CD86 («Cluster of Differentiation»), zwei Moleküle auf den Antigen-präsentierenden Zellen, an CD28 auf der T-Lymphozyten-Oberfläche binden; dadurch entsteht ein Ligan-den-Rezeptor-Komplex, der als sogenannte Ko-Stimulation fungiert. Aktivierte T-Lymphozyten bilden vermehrt CTLA-4 («Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4»), ein Oberflächenprotein, das eine stärkere Affinität zu CD80/86 hat als CD28. Wenn sich CTLA-4 anstelle von CD28 an CD80/CD86 heftet, wirkt dies als negative Rückkoppelung, mit der eine überschüssige T-Zell-Aktivierung verhindert wird.

Abatacept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, bestehend aus CTLA-4 und einem modifizierten Fc-Anteil von menschlichem Immunglobulin C<sub>γ</sub>1. Mit der Immunglobulin-Komponente wird die Halbwertszeit verlängert und die Komplement-Fixation verhindert. Abatacept unterbricht analog zu CTLA-4 die Antigen-unabhängige Ko-Stimulation und blockiert damit die T-Zell-Aktivierung.<sup>1,2</sup>

### Pharmakokinetik

Nach intravenöser Verabreichung von Abatacept wird die maximale Plasmakonzentration nach ½ bis 1 Stunde gemessen. Der Abbau erfolgt vermutlich wie bei anderen grossen Proteinen über Makrophagen in Leber und Milz sowie zum Teil über proteolytische Enzyme in Lunge und Darm. Die Angaben zur durchschnittlichen Halbwertszeit bewegen sich zwischen 13 und 17 Tagen. Ob eine Leber- oder Niereninsuffizienz die Pharmakokinetik beeinflusst, ist nicht untersucht.<sup>1,2</sup>

### Klinische Studien

Abatacept ist in mehreren Doppelblindstudien bei Personen mit rheumatoider Arthritis untersucht worden, bei denen trotz einer mehrmonatigen Behandlung mit *Methotrexat* oder anderen Basismedikamenten Zeichen einer Krankheitsaktivität bestanden und als Ausdruck dessen mindestens 10 geschwollene und 12 schmerzhafte Gelenke gezählt werden konnten. Abatacept wurde intravenös verabreicht, und zwar während des ersten Monats alle zwei, danach alle vier Wochen. Die vorbestehende Behandlung mit *Methotrexat* (oder einem anderen «nicht-biologischen» Basismedikament) führte man fort; sofern nötig, war auch ein Kortikosteroid (bis zu einem Prednison-Äquivalent von 10 mg/Tag) erlaubt. Als primäre Endpunkte dienten verschiedene Messinstrumente, die in Tabelle 1 erläutert sind.

In einer placebokontrollierten *Dosisfindungsstudie* wurden bei 339 Personen zwei verschiedene Abatacept-Dosen (2 bzw. 10 mg/kg) geprüft. Nach sechs Monaten erfüllten mit der niedrigeren Abatacept-Dosis 42% die ACR20-Kriterien, mit der höheren 60% und mit Placebo 35%.<sup>3</sup> Aufgrund dieses Ergebnisses wurden 10 mg/kg für die weiteren Studien als Richtdosis gewählt; faktisch waren dies 500 mg bei einem Gewicht unter 60 kg, 750 mg bei 60 bis 100 kg und 1000 mg bei über 100 kg. 652 Patienten und Patientinnen, denen *Methotrexat allein* zu wenig geholfen hatte, erhielten zusätzlich *Abatacept oder Placebo*. Nach einem halben Jahr konnte die *Methotrexat*-Dosis verändert oder ein anderes «nicht-biologisches» Basismedikament wie Hydroxychloroquin (Plaquenil<sup>®</sup>) oder Sulfasalazin (Salazopyrin<sup>®</sup>) dazugegeben werden. Nach sechs Monaten richtete man das Augenmerk auf die ACR20-Kriterien, die bei Abatacept von 68% und bei Placebo von 40% erreicht wurden. Nach einem Jahr wurde der Anteil der Personen bestimmt, die auf der HAQ-DI-Skala eine als klinisch bedeutsam geltende Verbesserung von 0,3 Einheiten erreicht hatten; er lag unter Abatacept bei 64% und unter Placebo bei 39%. Ebenfalls nach einem Jahr konnte radiologisch anhand der modifizierten «Sharp»-Skala nachgewiesen werden, dass Abatacept das Fortschreiten von Gelenkspaltverschmälerungen und Knochenerosionen signifikant verlangsamt.<sup>4</sup>

Auf ein ähnliches Protokoll stützte sich eine andere Studie (n = 391); der Hauptunterschied bestand darin, dass die vorgängige, als zuwenig wirksam taxierte Basistherapie auch einen der beiden TNF- $\alpha$ -Hemmer *Etanercept* (Enbrel<sup>®</sup>) oder *Infliximab* (Remicade<sup>®</sup>) zu enthalten hatte (die vor Studienbeginn gestoppt wurden). Unter Abatacept kamen nach sechs Monaten 50% der Behandelten auf die ACR20-Limite und 47% auf eine relevante Abnahme der HAQ-DI-Punktezahl; in der Placebo-Gruppe waren es 20% bzw. 23%.<sup>5</sup> Beide Untersuchungen wurden nach der doppelblinden Phase offen fortgesetzt, indem das gesamte Kollektiv Abatacept erhielt. Es liess sich damit zeigen, dass der Effekt von Abatacept über den geprüften Zeitraum von zwei Jahren erhalten blieb.<sup>6-8</sup>

Alsdann liegt das Ergebnis einer Studie vor, in der 431 Individuen einer Therapie mit Abatacept, *Infliximab* oder *Placebo* zugeteilt wurden. Nach einem halben Jahr war der DAS28 in der Abatacept-Gruppe von 6,9 auf 4,4 gefallen, in der *Infliximab*-Gruppe von 6,8 auf 4,6 und in der *Placebo*-Gruppe von 6,8 auf 5,3. Für einen *statistischen* Direktvergleich zwischen Abatacept und *Infliximab* mangelte es der Studie indessen an genügend «Power».<sup>9</sup>

Auch bei *Kindern und Jugendlichen* wurde Abatacept getestet. 190 Knaben und Mädchen, die an einer juvenilen idiopathischen Arthritis litten, wurden mit Abatacept behandelt. Diejenigen, die nach 4 Monaten gemäss ACR-Richtlinien eine mindestens 30%-ige Linderung erfahren hatten, nahmen an der anschliessenden 6-monatigen placebokontrollierten Doppelblindphase teil. Mit Abatacept war das Risiko eines Rückfalls bzw. erneuten Arthritisschubs signifikant geringer als mit Placebo («hazard ratio» = 0,3).<sup>10</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, die unter Abatacept häufiger vorgebracht wurden als unter Placebo, waren Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspepsie, Übelkeit und Hypertonie; zum Teil standen sie in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion. Selten sind anaphylaktische und Überempfindlichkeits-Reaktionen.

Tabelle 1: Messinstrumente bei rheumatoider Arthritis

**ACR20:** Mindestens 20%-ige Besserung nach den Kriterien des «American College of Rheumatology», berücksichtigt werden:

- Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität
- Schmerzstärke auf visueller Analogskala
- Ausmass der funktionellen Behinderung (gemäss HAQ-DI)
- CRP-Konzentration

**HAQ-DI:** «Health Assessment Questionnaire Disability Index»

- Selbsteinschätzung der Kranken, bei der in acht Bereichen (Anziehen, Aufstehen/Gehen, Essen, Körperpflege u.a.) das Ausmass der Behinderung eingestuft wird
- Ergibt einen Wert zwischen 0 (keine Behinderung) und 3 (starke Behinderung)

**DAS28:** «Disease Activity Score» auf der Basis von 28 definierten Gelenken (Fingergrund- und -mittelgelenke, Hand-, Ellbogen-, Schulter-, Kniegelenke), berücksichtigt:

- Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke
  - Blutsenkungsgeschwindigkeit oder CRP-Konzentration
  - Subjektiv empfundene Krankheitsaktivität
- Ergibt einen Wert zwischen 0 und 10 (<2,6 = Remission, 2,6 bis 3,2 = niedrige Aktivität, >5,1 = hohe Krankheitsaktivität)

Auch bei den *Infektionen* ergab sich eine Differenz zu Ungunsten von Abatacept; zu nennen sind vor allem respiratorische Infekte und Herpes-simplex-assoziierte Aphthen oder Ulzera im Mund. Bei chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit scheint unter Abatacept das Risiko einer pulmonalen Verschlechterung zuzunehmen. Ob Abatacept das Auftreten von Krebs- oder Autoimmunerkrankungen fördert, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Bei einem kleinen Prozentsatz der Behandelten liessen sich Antikörper gegen Abatacept nachweisen. Klinische Konsequenzen (z.B. Wirkungsverlust) konnten bislang damit nicht verbunden werden.

#### Interaktionen

Es gibt begründete Hinweise, dass die Kombination von Abatacept mit TNF- $\alpha$ -Hemmern mit einer vermehrten Gefahr von Infektionen behaftet ist.

#### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Abatacept (Orencia<sup>®</sup>) wird in Form von Durchstechflaschen angeboten, die 250 mg enthalten und mit denen eine Infusionslösung hergestellt wird. Das Mittel ist freigegeben für die Basistherapie der rheumatoiden Arthritis – in der Regel in Verbindung mit Methotrexat –, sofern Methotrexat oder TNF- $\alpha$ -Hemmer nicht genügend gewirkt haben. Abatacept wird als 30-minütige Kurzinfusion verabreicht. Die Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht (wie im Detail im Abschnitt «Klinische Studien» ausgeführt). Im ersten Monat wird Abatacept zwei-, danach vierwöchentlich infundiert. Die Kombination mit anderen «biologischen» Substanzen wie TNF- $\alpha$ -Hemmern gilt als kontraindiziert. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn ein Infektionsscreening (Tbc, Hepatitis B und C, HIV) durchzuführen. Die gleichzeitige Verabreichung von Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden. Schwangeren und stillenden Frauen sollte kein Abatacept verordnet werden. Die Anwendung bei Kindern ist in klinischen Studien in gewissem Umfang geprüft, offiziell aber nicht genehmigt.

Abatacept ist limitiert kassenzulässig und kostet bei einer Durchschnittsperson (750 mg/4 Wochen) 2153.40 Franken pro

Kalendermonat. Mit TNF- $\alpha$ -Hemmern kommt man auf einen ähnlichen Preis, einzig Infliximab ist, sofern es nicht in höherer Dosierung verschrieben wird, billiger.

#### Kommentar

*Obschon ein anderer Wirkmechanismus zugrundeliegt, ähnelt Abatacept in Bezug auf die erwünschten und unerwünschten Effekte den TNF- $\alpha$ -Hemmern. Zweifellos hat sich dank dieser «biologischen» Medikamente die Prognose bei einer rheumatoiden Arthritis verbessert, indem sie die gelenkdestruierenden Prozesse etwas stärker zu bremsen vermögen. Da sie in der Regel zusammen mit Methotrexat verabreicht werden, beruht dieser Erfolg aber möglicherweise zu einem erheblichen Teil auf der Kombinationsbehandlung.*

*Nach wie vor bleiben zentrale Punkte zu beanstanden. Zum einen sind Abatacept und die anderen «biologischen» Medikamente nur wenig untereinander verglichen worden, so dass sich nicht festlegen lässt, welches (und in welcher Situation) bevorzugt zu wählen ist. Dieses Manko scheint ein Grund gewesen zu sein, dass sich das britische «National Institute for Clinical Excellence» im letzten Jahr gegen den Einsatz von Abatacept ausgesprochen hat.<sup>11</sup> Zum anderen kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, dass der Nutzen dieser Substanzen im Allgemeinen als zu positiv dargestellt wird. In praktisch allen Studien fungierte der ACR20-Wert als ein primäres Bewertungsinstrument. Er eignet sich gut, um eindrücklich einen Unterschied zu dokumentieren, ist aber, eine globale Verbesserung von 20% als Erfolg wertend, aus klinischer Sicht zu lasch. Auch darf nicht ausgeblendet werden, dass kaum kontrollierte Langzeitdaten existieren, die angesichts der nicht zu negierenden Risiken mehr Sicherheit verschaffen würden.*

#### Literatur

- 1 Bruce SP, Boyce EG. Ann Pharmacother 2007; 41: 1153-62
- 2 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-en6.pdf>
- 3 Kremer JM et al. N Engl J Med 2003; 349: 1907-15
- 4 Kremer JM et al. Ann Intern Med 2006; 144: 865-76
- 5 Kremer JM et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 953-63
- 6 Genant HK et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1084-9
- 7 Genovese MC et al. N Engl J Med 2005; 353: 1114-23
- 8 Genovese MC et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 547-54
- 9 Schiff M et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1096-103
- 10 Ruperto N et al. Lancet 2008; 372: 383-91
- 11 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA141guidance.pdf>

## pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer  
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 20 Nummern): 102 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.