

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab (Cosentyx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	30
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	30
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	31
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	31
2.4 Referenzliste für Modul 2	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: In Deutschland zur Behandlung der aktiven PsA zugelassene Arzneimittel.....	11
Tabelle 2-4: In Deutschland zur Therapie der aktiven PsA zugelassene Biologika	14
Tabelle 2-5: In Deutschland zur Behandlung der aktiven AS zugelassene Arzneimittel	22
Tabelle 2-6: In Deutschland zur Therapie der aktiven AS zugelassene Biologika.....	24
Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	30
Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AS	Ankylosierende Spondylitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (cyclic Adenosine Monophosphate)
CD	Cluster of Differentiation
CHO	Chinese Hamster Ovaries
COX	Cyclooxygenase
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ELAM-1	Endothelial Cell Leukocyte Adhesion Molecule-1
Fab	Fragment antigen-binding
Fc	Fragment crystallizable Region
Ig	Immunglobulin
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IL	Interleukin
i. v.	intravenös
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
MTX	Methotrexat
NFκB	Nukleärer Faktor kappa B (Nuclear Factor kappa B)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PDE-4	Phosphodiesterase 4
PsA	Psoriasis-Arthritis, Psoriasis Arthropatica, psoriatische Arthritis
PZN	Pharmazentralnummer
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RNS	Ribonukleinsäure

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
u. a.	unter anderem
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Secukinumab
Handelsname:	Cosentyx®
ATC-Code:	L04AC10

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 10626686	EU/1/14/980/003	150 mg	2 Fertigspritzen à 150 mg
PZN 10626700	EU/1/14/980/005	150 mg	2 Fertigpens à 150 mg
PZN 10626692	EU/1/14/980/006	150 mg	Bündelpackungen mit 6 (3 x 2) Fertigspritzen à 150 mg
PZN 10626717	EU/1/14/980/007	150 mg	Bündelpackungen mit 6 (3 x 2) Fertigpens à 150 mg

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Secukinumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an das humane IL-17A. Dieses proinflammatorische Zytokin ist ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese von PsA und AS, den beiden Indikationen, die Fokus dieses Dokuments sind. Die damit einhergehende Inhibition des IL-17A führt durch eine Unterbrechung der Entzündungskaskade zu einer signifikanten Verbesserung klinischer Krankheitszeichen. Secukinumab unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von anderen in Deutschland zur Therapie der PsA bzw. AS zugelassenen Arzneimitteln durch gezielte Intervention im Immunsystem. Zudem greift es im Vergleich zu anderen Biologika, wie den TNF- α -Inhibitoren, gezielt am Ende der Signalkaskade in die immunitätsbegleitenden Prozesse ein (1-3).

Immunpathologie der PsA und der AS

Immunpathologie der PsA

Cosentyx[®] (Secukinumab), allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (4).

Bei einer PsA beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patienten, die unzureichend auf TNF- α -Inhibitoren ansprechen, 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen null, eins, zwei und drei, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche vier. Für alle anderen Patienten in diesem Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis 150 mg Secukinumab subkutan mit Startdosen in den Wochen null, eins, zwei und drei, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche vier (4).

PsA ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die sich sowohl an der Haut als auch an Gelenken manifestiert, basierend auf einer komplexen, immunologischen Reaktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems, welches körpereigenes Gewebe als körperfremd erkennt (5).

Der initiale Auslöser ist weitgehend unbekannt. Möglicherweise führen mechanische Stressoren oder andere Reize zur Aktivierung von Immunzellen wie z. B. Makrophagen, Mastzellen oder dendritischen Zellen. Diese Zellen sezernieren zu Beginn der Entzündungskaskade Zytokine wie TNF- α oder IL-23. IL-23 spielt im weiteren Schritt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von pathogenen Th17-Zellen aus naiven CD4+ T-Zellen. Wie auch andere Zellen sezernieren Th17-Zellen u. a. das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A. In psoriatischen Läsionen, Gelenkflüssigkeit und im Blut erkrankter Patienten werden Th17-Zellen und vor allem IL-17A in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen (1, 4-6).

IL-17A wirkt u. a. direkt auf Keratinozyten und aktiviert weitere Signalwege wie z. B. den STAT3-Signalweg. Dies führt zu einer Überexpression antimikrobieller Peptide und weiterer chemoattraktiver Substanzen. Dadurch kommt es zu einer Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und weiteren T-Zellen in die Dermis (1, 5, 7). IL-17A verstärkt damit den Entzündungsprozess. Klinisch zeigen sich eine epidermale Hyperproliferation sowie eine massive, kutane Entzündung, Fibrose, Gewebeerstörung und Gefäßneubildung (Neoangiogenese), die zu den psoriatischen Hautsymptomen führen.

Des Weiteren aktiviert IL-17A den NF κ B-Signalweg in Fibroblasten und Synovialzellen und induziert u. a. die Expression des Proteins RANKL, welches eine wichtige Rolle bei der Regulation von Knochenaufbau und -abbau spielt. Dies führt zu einer erhöhten Osteoklastogenese und Knochenabsorption und somit zur destruktiven Arthritis der beteiligten Gelenke (5).

Das Zytokin IL-17A ist das zentrale Bindeglied zwischen pathologischen Prozessen der Th17-Zellen des Immunsystems und den Keratinozyten der Haut bzw. den Fibroblasten und Synovialzellen der Gelenke. An dessen Ende stehen kutane Entzündung, epidermale Hyperproliferation, Gelenkentzündung und Knochenabbau (1, 5). Damit nimmt IL-17A eine Schlüsselfunktion bei der Pathogenese autoimmun induzierter Erkrankungen und immunentzündlicher Prozesse wie der PsA ein (2, 4, 8).

Immunpathologie der AS

Cosentyx[®] (Secukinumab) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (4).

Bei einer AS beträgt die empfohlene Dosis 150 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen null, eins, zwei und drei, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche vier (4).

Die AS ist eine chronisch entzündliche, rheumatische Erkrankung, bei der vor allem die Wirbelsäule und die Sakroiliakalgelenke betroffen sind (9). Sie basiert auf einer komplexen immunologischen Reaktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems (5). Klinisch zeigt sich eine Entzündung des subchondralen Knochens und der Gelenke. Mit Fortbestehen der Entzündung kommt es zu strukturellen Schäden, die zu Knochenerosion aber auch zu Knochenneubildung führen können (10).

Die Verknöcherung des Gelenkspaltes (Ankylose) des Sakroiliakalgelenkes und die Neubildung von Knochen am Außenrand der Zwischenwirbelscheiben (Syndesmophyten) führen zu einer fortschreitenden, irreversiblen Steifigkeit und Unbeweglichkeit (10, 11).

Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei der AS um eine chronische entzündliche Reaktion handelt, bei der das Immunsystem körpereigenes Gewebe als körperfremd erkennt (12). Der initiale Auslöser ist weitgehend unbekannt, eine genetische Prädisposition ist jedoch vorhanden (13). Insbesondere erscheint die Krankheit assoziiert mit dem humanen Leukozyten-Antigen Isotyp B, Antigenvariante 27, welches zur MHC-Klasse I gehört. Diese Genklasse codiert für Proteine, welche eine zentrale Rolle in der Immunabwehr spielen, indem sie fremde Antigene an der Oberfläche körpereigener Zellen präsentieren, beispielsweise nach einer Infektion (14).

Möglicherweise führen mechanische Stressoren, Infektionen oder andere Reize zur Aktivierung von Immunzellen wie z. B. Makrophagen, Mastzellen oder dendritischen Zellen (15). Diese Zellen sezernieren Zytokine wie TNF- α oder IL-23. IL-23 spielt im weiteren Schritt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von pathogenen Th17-Zellen aus naiven CD4⁺ T-Zellen (10). Wie auch andere Zellen sezernieren Th17-Zellen u. a. das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A. In entzündetem Gewebe und im Blut erkrankter AS-Patienten werden Th17-Zellen und vor allem das pro-inflammatorische IL-17A in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen (15, 16).

Des Weiteren aktiviert IL-17A den NF κ B-Signalweg in Fibroblasten und Synovialzellen und induziert u. a. die Expression des Proteins RANKL, welches eine wichtige Rolle bei der Regulation von Knochenauf- und -abbau spielt (5, 17). Das Zytokin IL-17A ist ein zentrales Bindeglied zwischen pathologischen Prozessen der Th17-Zellen des Immunsystems und den Synovialzellen und den Osteoblasten der Gelenke an dessen Ende Gelenkentzündung, Knochenabbau und Verknöcherung stehen. Damit nimmt IL-17A eine wichtige Schlüsselfunktion bei der Pathogenese autoimmun induzierter Erkrankungen und immunitzündlicher Prozesse wie der AS ein (2, 4, 8, 17).

Wirkmechanismus von Secukinumab

Humaner rekombinanter monoklonaler Antikörper

Secukinumab ist ein vollhumaner, hochaffiner, rekombinanter, monoklonaler Antikörper, der selektiv das pro-inflammatorische Zytokin IL-17A antagonisiert. Secukinumab ist ein Immunglobulin vom Isotyp IgG1/ κ und wird in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zelllinie) exprimiert.

Neutralisierung von IL-17A

Secukinumab bindet selektiv an humanes IL-17A und neutralisiert die Bioaktivität dieses Zytokins (4). Die Antagonisierung basiert auf einer spezifischen Komplexbildung mit dem homodimeren IL-17A, wodurch dessen biologische Aktivität selektiv unterbunden wird. Dies geschieht durch Hemmung der Interaktion von IL-17A mit dessen zuständigen Rezeptoren (3). IL-17A-Rezeptoren finden sich auf Keratinozyten, Synovialzellen, Fibroblasten und weiteren Epithel- und Endothelzellen sowie dendritischen Zellen (2, 3). Durch die Inhibition der Rezeptorbindung wird die durch IL-17A getriggerte Freisetzung pro-inflammatorischer Botenstoffe gehemmt (2, 4).

Molekularbiologische Eigenschaften und Klinik

Molekularbiologisch zeigt sich eine verminderte Expression von IL-17A. Zudem kommt es zu einer verminderten Expression verschiedener Entzündungsmediatoren (2). Klinisch reduziert Secukinumab bei einer PsA die typischen psoriatischen Krankheitszeichen der Haut, wie Erythem, Verhärtung und Schuppung, sowie der Gelenke, wie Entzündung und strukturelle Schädigung, und führt zu einer verbesserten körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität (4). Zudem reduziert es bei einer AS typische Krankheitszeichen wie Entzündung, Schmerz und Steifigkeit (4).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Psoriasis-Arthritis

In Deutschland stehen zur Behandlung einer aktiven PsA verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Neben einer Behandlung mit NSAR kommt auch eine Therapie mit DMARDs, Glukokortikoiden sowie systemisch verabreichten, biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zur Anwendung. Hierbei handelt es sich um monoklonale Antikörper, Fusionsproteine oder Rezeptormoleküle (sogenannte Biologika). Zu Beginn der Erkrankung wird von der European League Against Rheumatism eine Behandlung mit NSAR empfohlen. Bei aktiver Erkrankung und tendenziell schlechter Prognose sollte eine Behandlung mit DMARDs früh in Betracht gezogen werden (18). DMARDs werden auch unter dem Begriff Basistherapie zusammengefasst. Sie können als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen DMARD oder je nach Krankheitsschwere mit einem Glukokortikoid verabreicht werden (5). Nach unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung mit DMARDs können Biologika oder der PDE-4-Inhibitor Apremilast indiziert sein. Eine Auflistung der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erfolgt in Tabelle 2-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zur Behandlung der aktiven PsA zugelassene Arzneimittel

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der PsA
Biologika		
TNF- α -Inhibitor	Etanercept	Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist (19).
	Infliximab	Indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remicade® sollte verabreicht werden <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit MTX • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist (20).
	Adalimumab	Indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben (21).
	Golimumab	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (22).
	Certolizumab Pegol	In Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden (23).
IL-12/23-Inhibitor	Ustekinumab	Allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist (24).
IL-17A-Inhibitor	Secukinumab	Allein oder in Kombination mit MTX, angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (4).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der PsA
PDE-4-Inhibitoren		
PDE-4-Inhibitor	Apremilast	Allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (25).
Glukokortikoide		
Glukokortikoide	z. B. Prednison	Angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht angewandt werden können: - Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, PsA, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (26).
Basistherapie/ DMARD		
Methotrexat		Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der PsA, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (27).
Sulfasalazin		Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritis und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (28).
Leflunomid		Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum (DMARD) zur Behandlung von Erwachsenen mit: - aktiver PsA (Arthritis psoriatica) (29).
Goldverbindungen	Natriumaurothiomalat	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis), Arthritis psoriatica (30)
NSAR		
Nicht-selektive NSAR		
Acetylsalicylsäure		Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und/ oder Fieber (31)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe nach Therapieformen	Anwendung in der PsA
Arylpropionsäure- derivate z. B. Ibuprofen	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondyloarthrosen) • entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen (32)
Arylessigderivate z. B. Diclofenac	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen • entzündliche weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (33)
Indolessigderivate z. B. Indometacin	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen • entzündliche weichteilrheumatischen Erkrankungen • schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (34)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der PsA
Anthranilsäure-derivate	z. B. Etofenamat	<p>Symptomatische Behandlung von starken Schmerzen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrit) • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und bei anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen • Reizzuständen degenerativer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondyloarthrosen) • Tendovaginitis, Bursitis • Schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen (35)

Quelle: (5)

Biologika

Die in der Behandlung der aktiven PsA zur Anwendung kommenden Biologika richten sich spezifisch gegen Zytokine, welche immunpathologisch für die Entstehung der PsA bedeutsam sind. Neben dem IL-17-Inhibitor Secukinumab lassen sich die zugelassenen Biologika in zwei weitere Gruppen einteilen: TNF- α -Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren.

Tabelle 2-4: In Deutschland zur Therapie der aktiven PsA zugelassene Biologika

Substanz	Applikationsart	Antizytokine Variante	Wirkmechanismus
Etanercept	subkutan	Humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein	Kompetitiver Inhibitor, der durch Bindung an lösliches TNF- α dessen Bindung an seine Zelloberflächenrezeptoren und dadurch die biologische Aktivität von TNF- α hemmt (19, 36).
Infliximab	intravenös	Chimärer human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper	Bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane und bereits rezeptorgebundene Formen von TNF- α , geht mit dem Verlust der funktionellen Aktivität von TNF- α einher (7, 20).
Adalimumab	subkutan	Rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper	Bindet spezifisch an lösliches und membrangebundenes TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion von TNF- α mit Rezeptoren blockiert (21, 36).
Golimumab	subkutan	Humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper	Bindet spezifisch an lösliches und membrangebundenes TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion von TNF- α mit Rezeptoren blockiert (22).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	Applikationsart	Antizytokine Variante	Wirkmechanismus
Certolizumab Pegol	subkutan	Rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF- α	Bindet spezifisch an lösliches und membrangebundenes TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion dosisabhängig, indem es die Interaktion von TNF- α mit Rezeptoren blockiert (23).
Ustekinumab	subkutan	Humaner rekombinanter monoklonaler IgG1 κ -Antikörper	Spezifische Bindung an p40-Protein-Untereinheit von IL-12 und IL-23. Somit Hemmung der biologischen Aktivität von humanem IL-12 und IL-23, da p40 nicht an Oberflächen-Rezeptorprotein binden kann (24).
Secukinumab	subkutan	Rekombinanter, vollhumaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper	Bindet selektiv und neutralisiert IL-17A. Hemmt dadurch Interaktion mit IL-17-Rezeptor (4).

TNF- α -Inhibitoren

TNF- α wird von vielen Zellen produziert, die im Entzündungsprozess der PsA eine wichtige Rolle spielen. Es verursacht zu Beginn der Entzündungskaskade die Aktivierung dendritischer Zellen, die Einwanderung von T-Zellen sowie die Freisetzung weiterer inflammatorischer Zytokine und Chemokine wie IL-1, IL-6, IL-8, Monocyte Chemotactic Protein-1 und des Vascular Endothelial Growth Factors. TNF- α -Inhibitoren verhindern diese biologische Aktivität des pro-inflammatorischen Zytokins (37). Neben diesem erwünschten Effekt werden jedoch durch TNF- α -Inhibitoren auch andere unerwünschte immunologische Reaktionen, wie die Reaktivierung latenter Infektionen, getriggert (19-23). In Deutschland sind derzeit die TNF- α -Inhibitoren Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]), Adalimumab (Humira[®]), Golimumab (Simponi[®]) und Certolizumab Pegol (Cimzia[®]) zugelassen.

Etanercept

Etanercept ist seit 2002 in Deutschland zur Therapie der PsA zugelassen (37). Es ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Etanercept verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit PsA und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (19). Etanercept wird zweimal wöchentlich à 25 mg oder einmal wöchentlich à 50 mg subkutan verabreicht (19).

Etanercept ist ein humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, welches in einer CHO-Zelllinie überexprimiert wird. Hierbei wurde die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne des humanen TNF-Rezeptor-2 der 75-kDa-Variante (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 zu einem Dimer (Etanercept) kombiniert (19). Etanercept hat eine hohe Affinität zu löslichem, biologisch aktivem TNF- α .

Die kompetitive Bindung von freiem TNF- α führt zu dessen biologischer Inaktivität und damit zu einem verminderten Entzündungsprozess (7, 19). Über die direkte Hemmung von TNF- α hinaus kommt es zu weiteren indirekten Veränderungen immunologischer Reaktionen. So bindet Etanercept zusätzlich das Zytokin Lymphotoxin- α (auch TNF- β genannt), welches u. a. an inflammatorischen und autoimmunen Prozessen beteiligt ist (36, 38).

Infliximab

Infliximab ist in Deutschland seit 2004 zur Therapie der PsA zugelassen (37). Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist. Infliximab sollte verabreicht werden in Kombination mit MTX oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist. Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit PsA und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde (20). Der ersten i. v.-Infusion folgen weitere i. v.-Infusionen mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht nach zwei und sechs Wochen, danach alle acht Wochen (20).

Infliximab ist ein chimärer, human-muriner (Mensch/Maus), monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , der mit Hilfe rekombinanter DNS-Technologie in murinen Hybridomazellen hergestellt wird (20). Infliximab ist ein IgG1-Immunglobulin und bindet sowohl an freies als auch an membranständiges (transmembranöses) und bereits rezeptorgebundenes TNF- α (20, 36, 37). *In vivo* hemmt Infliximab durch stabile Komplexbildung die funktionelle Aktivität von TNF- α (20). Bei Anwendung von Infliximab reduziert sich die Anzahl der T-Zellen und Blutgefäße in der Synovia und in der psoriatischen Haut (20). Infliximab kann zu einer Reaktivierung von Tuberkulose-Granulomen mit einhergehender Tuberkulose-Reaktivierung führen (7). Aufgrund der chimären human-murinen Struktur kommt es unter Therapie mit Infliximab häufig zu einer Bildung von wirkstoffassoziierten Antikörpern, welche mit einer erhöhten Rate an Infusionsreaktionen einhergehen können (39).

Adalimumab

Adalimumab ist seit 2005 in Deutschland zur Therapie der PsA zugelassen (37). Es ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Adalimumab reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren, strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischen Subtyp der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit (21). Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg, die jede zweite Woche subkutan injiziert wird (21).

Adalimumab ist ein rekombinanter, vollhumaner, monoklonaler Antikörper, der in einer CHO-Zelllinie exprimiert wird (7, 21). Es ist ein humanes Immunglobulin vom Typ IgG1. Über die spezifische Bindung an sowohl lösliches als auch membrangebundenes, humanes TNF- α verhindert Adalimumab dessen Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren und blockiert somit die biologische Aktivität von TNF- α (7).

Es verhindert die Induktion endothelialer Adhäsionsmoleküle (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1), die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind, und die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (7, 21). Es kann jedoch auch eine körpereigene Immunantwort auf die Adalimumab-Antikörper ausgelöst werden, sodass z. B. Anti-Adalimumab-Antikörper gebildet werden. Die Bildung dieser Antikörper kann zu einer eingeschränkten Wirksamkeit führen (7, 21).

Golimumab

Golimumab ist seit 2009 in Deutschland zur Therapie der PsA zugelassen (40). Es ist indiziert zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit DMARD unzureichend gewesen ist. Golimumab verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischen Subtypen der Erkrankung, und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit (22). Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg, die einmal im Monat und zwar jeweils am selben Tag des Monats, subkutan verabreicht wird. Bei Patienten über 100 kg Körpergewicht, die nach drei bis vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, kann die Dosis auf 100 mg Golimumab einmal im Monat erhöht werden (22).

Golimumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der durch rekombinante DNS-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird (22). Golimumab bildet sowohl mit löslichen als auch mit membranständigen, bioaktiven Formen vom humanen TNF- α hochaffine, stabile Komplexe, wodurch die Bindung von TNF- α an die entsprechenden Rezeptoren verhindert wird. Es neutralisiert zudem die TNF- α induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selectin, VCAM-1 und ICAM-1) auf der Zelloberflächen von humanen Endothelzellen. Unter Therapie mit Golimumab kann es jedoch zu einer Bildung von wirkstoffassoziierten Antikörpern kommen, welche mit einer erhöhten Rate an Injektionsreaktionen einhergehen können (22).

Certolizumab Pegol

Certolizumab Pegol ist seit 2013 in Deutschland zur Therapie der PsA zugelassen (41). Es ist in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab Pegol als Monotherapie verabreicht werden (23). Die empfohlene Initialdosis beträgt 400 mg Certolizumab Pegol in Woche null, zwei und vier, die subkutan in zwei Injektionen zu 200 mg verabreicht werden. Als Erhaltungsdosis werden 200 mg subkutan alle zwei Wochen verabreicht. Alternativ kann nach Bestätigung des klinischen Ansprechens eine Erhaltungsdosis von 400 mg alle vier Wochen erwogen werden (23).

Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes, humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF- α , welches in *Escherichia coli* exprimiert und mit Polyethylenglycol konjugiert wird. Es verfügt über eine hohe Affinität für humanes TNF- α und neutralisiert membranassoziiertes und lösliches TNF- α (23). Da Certolizumab Pegol keine Fc-Region enthält, wie sie normalerweise in einem vollständigen Antikörper vorhanden ist, bewirkt es *in vitro* weder Komplementfixierung noch eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zelltoxizität (42).

IL-12/23-Inhibitoren

IL-12/23-Inhibitoren hemmen spezifisch die Bioaktivität von humanem IL-12 und IL-23. IL-12 und IL-23 sind heterodimere Zytokine, welche von aktivierten, antigenpräsentierenden Zellen, wie Makrophagen, Langerhans-Zellen der Haut, B-Lymphozyten und dendritischen Zellen, ausgeschüttet werden (24, 43). IL-12 vermittelt die Differenzierung von naiven T-Zellen zu Th1-Zellen. Simultan stimuliert es natürliche Killerzellen (43). IL-23 bedingt gemeinsam mit weiteren Botenstoffen die Differenzierung zu Th17-Zellen. Diese produzieren wiederum das pro-inflammatorische IL-17A, welches das Schlüsselzytokin im inflammatorischen Kreislauf der PsA darstellt (5). Bisher ist in Deutschland nur der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab (Stelara[®]) für die Behandlung der PsA zugelassen (siehe Tabelle 2-3).

Ustekinumab

Ustekinumab wurde 2013 in Deutschland zur Behandlung der PsA zugelassen (44). Ustekinumab ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische DMARD-Therapie unzureichend gewesen ist (24). Es wird subkutan verabreicht. Nach der initialen Gabe erfolgt eine weitere Injektion nach vier Wochen, anschließend alle zwölf Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht bis 100 kg erhalten 45 mg, während Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg 90 mg Ustekinumab erhalten können (24).

Ustekinumab ist ein rein humaner, rekombinanter, monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität an die gemeinsame Protein-Untereinheit (p40) der Zytokine IL-12 und IL-23 bindet (24). Die Bioaktivität von freiem IL-12 und/oder IL-23 wird inhibiert, indem Ustekinumab eine Bindung der p40-Protein-Untereinheit an das IL-12R β 1-Rezeptorprotein blockiert, welches auf der Oberfläche von Immunzellen wie T-Zellen und natürlichen Killerzellen exprimiert wird (7). Bereits an IL-12R β 1-Rezeptoren gebundene Interleukine können von Ustekinumab nicht gebunden werden (24). Die Inhibition von IL-12 und IL-23 führt durch Unterbrechung der Differenzierung von T-Zellen zu Th1- und Th17-Zellen zu einer Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes der PsA (24).

Differenzierung der Biologika

Secukinumab wird gemeinsam mit den Wirkstoffen Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol und Ustekinumab in der Therapie der PsA unter dem Oberbegriff Biologika zusammengefasst. Die zunächst entwickelten TNF- α -Inhibitoren führen zu einer frühen Unterbrechung der Differenzierung von T-Zellen, induzieren Apoptose und hemmen die weitere Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. Dadurch kommt es zu einer Verringerung des Entzündungsgeschehens (5).

Die Immunpathologie der PsA ist jedoch nicht ausschließlich auf die überschießende T-zellvermittelte Reaktion zurückzuführen. So induzieren IL-12 und IL-23 eine Reihe pro-inflammatorischer Zytokine, welche eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PsA spielen. IL-12/23-Inhibitoren führen über die Unterbrechung der Differenzierung von T-Zellen zu Th17-Zellen zu einer verminderten Expression von IL-17A, welches immunpathologisch besonders zur Aufrechterhaltung und Krankheitsprogression der PsA beiträgt (5).

Der Wirkmechanismus von Secukinumab unterscheidet sich von den Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Biologika. Secukinumab greift gezielt am Ende der Signalkaskade in die immun-entzündlichen Prozesse ein. Im Gegensatz zu bisher eingesetzten Therapien inhibiert es hochselektiv das für die beschriebenen Krankheitsprozesse wichtige pro-inflammatorische Zytokin IL-17A ohne weitere immunologisch wichtige Funktionen der Th17-Zellen oder anderer Mitglieder der IL-17-Familie zu beeinträchtigen (3).

PDE-4-Inhibitoren

Apremilast

Apremilast ist derzeitig der einzige zugelassene PDE-4-Inhibitor in Deutschland. Der Wirkstoff ist seit Januar 2015 zugelassen und allein oder in Kombination mit DMARDs indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (25). Apremilast ist in Tablettenform erhältlich. Die empfohlene Dosierung beträgt 30 mg zweimal täglich nach initialer Titration (25).

Apremilast ist ein oraler Inhibitor des Enzyms PDE-4 und wirkt intrazellulär durch Modulation eines Netzwerks pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren. PDE-4 ist ein spezifisches Enzym zum Abbau von cAMP in Leukozyten und anderen Körperzellen. Durch die Hemmung von PDE-4 erhöht sich der intrazelluläre cAMP-Spiegel, was zu einer Herunterregulation der Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen wie z. B. TNF- α , IL-23 und IL-17 führt. Dadurch werden in Entzündungszellen weniger Entzündungsmediatoren gebildet. Zudem wird die Konzentration von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10 moduliert. Es wird angenommen, dass die beschriebenen pro- und anti-inflammatorischen Zytokine am Krankheitsgeschehen der PsA beteiligt sind (25).

Glukokortikoide

Prednison

Prednison ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und NSAR nicht angewandt werden können wie z. B. Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, PsA, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität) (26). Glukokortikoide werden bei einer PsA als lokale Injektion in den Entzündungsherd oder systemisch verabreicht (18).

Grundsätzlich weisen alle Glukokortikoide eine anti-inflammatorische, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung auf (37). Glukokortikoide binden an nukleäre Rezeptoren und hemmen vielfältige, intrazelluläre Reaktionen (37). Sie hemmen hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktion (26). Glukokortikoide können zur Verstärkung der Psoriasis Symptome führen und sind daher bei Patienten mit starker Hautbeteiligung mit Vorsicht zu verabreichen (18).

DMARD

Methotrexat

MTX ist angezeigt bei schweren Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der PsA, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind (27). Systemisch verabreichtes MTX zur Behandlung der PsA ist sowohl in Tablettenform als auch als Fertigspritze zur subkutanen Applikation erhältlich (27, 45).

MTX ist ein Folsäureanalogon aus der Gruppe der Antimetabolite. Es inhibiert kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und hemmt die Umwandlung von Folsäure über Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure, welche für die Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten benötigt wird. Somit inhibiert MTX die DNS- und RNS-Synthese, die DNS-Reparatur und die Zellnachbildung (27, 37). Es ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von MTX auf einer anti-inflammatorischen oder immunsuppressiven Wirkung beruht (27, 37). Aus klinischer Sicht problematisch bleibt die engmaschige Überwachung der Patienten aufgrund der hepatotoxischen Wirkung von MTX (18, 37).

Sulfasalazin

Sulfasalazin ist angezeigt zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritid und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (28). Sulfasalazin sollte täglich eingenommen werden, initial in kleinen Dosen und stufenweise auf die optimale Dosis erhöht werden. Im Allgemeinen wird Sulfasalazin zur Langzeittherapie eingesetzt und kann bei zufriedenstellender Wirksamkeit und Verträglichkeit über Jahre eingenommen werden (28).

Die klinische Wirkung von Sulfasalazin wird mit antibakteriellen Effekten, einer entzündungshemmenden Wirkung und der Abschwächung der Immunreaktion in Verbindung gebracht (28). Sulfasalazin reduziert die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-1 und IL-2 und hemmt die Bindung von TNF- α an dessen Rezeptor sowie die T-Zell-Proliferation. Zudem verringert es die Prostaglandin-Synthese und hemmt den Transkriptionsfaktor NF κ B (46).

Leflunomid

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver PsA. Die Behandlung wird mit einer Aufsättigungsdosis von 100 mg einmal täglich über drei Tage begonnen. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 20 mg einmal täglich (29).

Leflunomid hat antiproliferative, immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften (47). Der aktive Metabolit A771726 von Leflunomid hemmt das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase, wodurch eine antiproliferative Wirkung entsteht (29). Die Synthese von Nucleinsäuren wird beeinträchtigt und die Proliferation aktivierter Lymphozyten gehemmt (47). Bei gleichzeitiger oder kurz zurückliegender Behandlung mit einer hepatotoxischen Basistherapie wie MTX, ist das Risiko schwerer Nebenwirkungen bei der Einnahme von Leflunomid erhöht, sodass die Nutzen-Risiko-Abwägung bei Behandlungsbeginn sorgfältig abzuwägen ist (29).

Goldverbindungen

Natriumaurothiomalat

Natriumaurothiomalat ist ein langsam und lang wirkendes Antirheumatikum. Es ist indiziert zur Behandlung von chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) und PsA. Die Behandlung gliedert sich in eine Testphase, eine Aufsättigungsphase und eine Erhaltungsphase, bei denen Natriumaurothiomalat in unterschiedlichen Dosen jeweils intramuskulär injiziert wird (30).

Natriumaurothiomalat ist ein Goldsalz, das antimikrobielle Effekte zeigt und seine therapeutische Wirkung über vielfältige Einflüsse auf das Immunsystem entfaltet (30). Es reichert sich in den Lysosomen von Makrophagen an und hemmt die proteolytische Spaltung der antigenen Peptide, sodass Antigene nicht mehr präsentiert werden können. Es wird zudem vermutet, dass die TNF- α -Freisetzung gehemmt wird, was dazu führt, dass weniger Adhäsionsmoleküle exprimiert werden und weniger Kollagenasen und proteolytische Enzyme freigesetzt werden. Des Weiteren beeinflusst Natriumaurothiomalat die Immunglobulinsynthese (30).

NSAR

NSAR sind antipyretisch-antiphlogistische Analgetika und führen somit zur Fiebersenkung, Entzündungshemmung und Schmerzlinderung. Alle haben einen schwach sauren Charakter und eine hohe Plasmaproteinbindung gemeinsam. Diese Eigenschaften sind wichtig für die Entzündungshemmung. Aufgrund der guten Plasmaproteinbindung gelangen sie im entzündeten Gewebe mit seiner erhöhten Kapillarpermeabilität gut ins Interstitium. Da der pH-Wert im Interstitium eines entzündeten Gewebes niedriger ist als im nicht-entzündeten Gewebe, dissoziieren die NSAR von den Plasmaproteinen und reichern sich im Intrazellularraum an. Nicht saure Analgetika können nur in geringem Ausmaß an Plasmaprotein binden und reichern sich kaum in entzündetem Gewebe an. Daher haben sie keine antiphlogistische (entzündungshemmende) Wirkung (48).

Alle NSAR hemmen das Enzym COX. Produkte dieses Enzyms sind u. a. Prostaglandin und Thromboxan. Prostaglandine haben pro-inflammatorische Eigenschaften. Als Folge der COX-Hemmung werden die Prostaglandinsynthese und ihre pro-inflammatorische Wirkung unterbunden. Des Weiteren wird die Sensibilisierung der Nozizeptoren verhindert, was zur analgetischen Wirkung führt. Die Hemmung der COX wirkt sich zudem auf das Wärmeregulationszentrum aus, wodurch die antipyretische Wirkung zu erklären ist (48).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gewebshormone, wie die Prostaglandine und Thromboxan, besitzen vielfältige, wichtige, physiologische Funktionen, die durch die Hemmung der COX ebenfalls unterbunden werden. Dies kann zu erheblichen Nebenwirkungen, wie z. B. gastrointestinalen Beschwerden, führen (48).

Ankylosierende Spondylitis

In Deutschland stehen zur Behandlung einer aktiven AS verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Neben einer Behandlung mit NSAR kommt auch eine Therapie mit dem Basistherapeutikum Sulfasalzin (DMARD), Glukokortikoiden sowie systemisch verabreichte, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, wie monoklonale Antikörper oder Rezeptormoleküle (sogenannte Biologika), zur Anwendung. NSAR gelten laut S3-Leitlinie als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Schmerzen und Steifigkeit. Andere konventionelle Therapien wie Injektionen mit einem Glukokortikoid oder die Gabe von Sulfasalzin sind nur bei begleitendem Vorliegen einer peripheren Arthritis zugelassen und werden auch in der S3-Leitlinie ausschließlich bei Vorliegen einer symptomatischen peripheren Arthritis empfohlen. Bei weiterhin hoher Krankheitsaktivität und nach Versagen von konventionellen Therapien wie NSAR sollte eine Behandlung mit Biologika erfolgen. Diese können als Monotherapie oder in Kombination mit NSAR verabreicht werden (9). Eine Auflistung der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erfolgt in Tabelle 2-5.

Tabelle 2-5: In Deutschland zur Behandlung der aktiven AS zugelassene Arzneimittel

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der AS
Biologika		
TNF- α -Inhibitor	Etanercept	Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben (19).
	Infliximab	Indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (20).
	Adalimumab	Indiziert zur Behandlung der schweren aktiven AS bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (21).
	Golimumab	Angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven AS bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (22).
	Certolizumab Pegol	Angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschließlich Erwachsener mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf NSAR angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAR besitzen (23).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der AS
IL-17A-Inhibitor	Secukinumab	Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (4).
Glukokortikoide		
Glukokortikoide	z. B. Prednison	Angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und NSAR nicht angewandt werden können: - Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (26)
Basistherapie/ DMARD		
Sulfasalazin		Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthrititis und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (28).
NSAR		
Nicht-selektive NSAR		
Acetylsalicylsäure		Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und/ oder Fieber (31).
Arylpropionsäure-derivate	z. B. Ibuprofen	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (32)
Arylessigderivate	z. B. Diclofenac	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (33)
Indolessigderivate	z. B. Indometacin	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (34)
Anthranilsäure-derivate	z. B. Etofenamat	Symptomatische Behandlung von starken Schmerzen bei <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und bei anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (35)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe nach Therapieformen		Anwendung in der AS
Oxicame	z. B. Piroxicam	Indiziert zur symptomatischen Behandlung von aktivierter Arthrose, rheumatoider Arthritis oder Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) (49).
Pyrazolindione	z. B. Phenylbutazon	Zur Kurzzeitanwendung (max. eine Woche): symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> akuten Schüben der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) Die Anwendung von Ambene® Tabletten sollte grundsätzlich nur erfolgen, wenn andere therapeutische Maßnahmen, einschließlich anderer NSAR, unzureichend gewirkt haben. Angesichts der vielfältigen möglichen Nebenwirkungen und Interaktionen ist eine besonders strenge Indikationsstellung erforderlich (50).
Selektive NSAR		
Coxibe	Celecoxib	Angewendet für die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierter Arthrosen), chronischer Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (51).

Quelle: (9)

Biologika

Die in der Behandlung der aktiven AS zur Anwendung kommenden Biologika richten sich spezifisch gegen Zytokine, welche immunpathologisch für die Entstehung der AS bedeutsam sind. Die neben dem IL-17-Inhibitor Secukinumab zugelassenen Biologika lassen sich alle in die Gruppe der TNF- α -Inhibitoren einordnen.

Tabelle 2-6: In Deutschland zur Therapie der aktiven AS zugelassene Biologika

Substanz	Applikationsart	Antizytokine Variante	Wirkmechanismus
Etanercept	subkutan	Humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein	Kompetitiver Inhibitor, der durch Bindung an lösliches TNF- α dessen Bindung an seine Zelloberflächenrezeptoren und dadurch die biologische Aktivität von TNF- α hemmt (19, 36).
Infliximab	intravenös	Chimärer human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper	Bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane und bereits rezeptorgebundene Formen von TNF- α , geht mit dem Verlust der funktionellen Aktivität von TNF- α einher (7, 20).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	Applikationsart	Antizytokine Variante	Wirkmechanismus
Adalimumab	subkutan	Rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper	Bindet spezifisch an lösliches und membrangebundenes TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion von TNF- α mit Rezeptoren blockiert (21, 36).
Golimumab	subkutan	Humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper	Bindet spezifisch an lösliches und membrangebundenes TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion von TNF- α mit Rezeptoren blockiert (22).
Certolizumab Pegol	subkutan	Rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen TNF- α	Bindet spezifisch an lösliches und membrangebundenes TNF- α und neutralisiert dessen biologische Funktion dosisabhängig, indem es die Interaktion von TNF- α mit Rezeptoren blockiert (23).
Secukinumab	subkutan	Rekombinanter, vollhumaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper	Bindet selektiv und neutralisiert IL-17A. Hemmt dadurch Interaktion mit IL-17-Rezeptor (4).

TNF- α -Inhibitoren

TNF- α wird von vielen Zellen produziert, die im Entzündungsprozess der AS eine wichtige Rolle spielen. Es verursacht zu Beginn der Entzündungskaskade die Aktivierung dendritischer Zellen, die Einwanderung von T-Zellen sowie die Freisetzung weiterer inflammatorischer Zytokine und Chemokine wie IL-1, IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein-1 und des Vascular Endothelial Growth Factors. TNF- α -Inhibitoren verhindern diese biologische Aktivität des pro-inflammatorischen Zytokins (37). Neben diesem erwünschten Effekt werden jedoch durch TNF- α -Inhibitoren auch andere unerwünschte immunologische Reaktionen, wie die Reaktivierung latenter Infektionen, getriggert (19-23). In Deutschland sind derzeit die TNF- α -Inhibitoren Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]), Adalimumab (Humira[®]), Golimumab (Simponi[®]) und Certolizumab Pegol (Cimzia[®]) zugelassen.

Etanercept

Etanercept ist seit 2004 in Deutschland zur Therapie der AS zugelassen (52). Es ist indiziert zur Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben (19). Etanercept wird zweimal wöchentlich à 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg subkutan verabreicht (19)

Etanercept ist ein humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, welches in einer CHO-Zelllinie überexprimiert wird. Hierbei wurde die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne des humanen TNF-Rezeptor-2 der 75-kDa-Variante (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 zu einem Dimer (Etanercept) kombiniert (19). Etanercept hat eine hohe Affinität zu löslichem, biologisch aktivem TNF- α .

Die kompetitive Bindung von freiem TNF- α führt zu dessen biologischer Inaktivität und damit zu einem verminderten Entzündungsprozess (7, 19). Über die direkte Hemmung von TNF- α hinaus kommt es zu weiteren indirekten Veränderungen immunologischer Reaktionen. So bindet Etanercept zusätzlich das Zytokin Lymphotoxin- α (auch TNF- β genannt), welches u. a. an inflammatorischen und autoimmunen Prozessen beteiligt ist (36, 38).

Infliximab

Infliximab ist seit 2003 in Deutschland zur Therapie der AS zugelassen (53). Es ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (20). Der ersten i. v.-Infusion folgen weitere i. v.-Infusionen mit einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht nach zwei und sechs Wochen, danach alle sechs bis acht Wochen (20).

Infliximab ist ein chimärer, human-muriner (Mensch/Maus) monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , der mit Hilfe rekombinanter DNS-Technologie in murinen Hybridomazellen hergestellt wird (20). Infliximab ist ein IgG1-Immunglobulin und bindet sowohl an freies als auch an membranständiges (transmembranöses) und bereits rezeptorgebundenes TNF- α (20, 36, 37). *In vivo* hemmt Infliximab durch stabile Komplexbildung die funktionelle Aktivität von TNF- α (20). Infliximab kann zu einer Reaktivierung von Tuberkulose-Granulomen mit einhergehender Tuberkulose-Reaktivierung führen (7). Aufgrund der chimären human-murinen Struktur kommt es unter Therapie mit Infliximab häufig zu einer Bildung von wirkstoffassoziierten Antikörpern, welche mit einer erhöhten Rate an Infusionsreaktionen einhergehen können (39).

Adalimumab

Adalimumab ist seit 2006 in Deutschland zur Therapie der AS zugelassen (54). Es ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven AS bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg, die jede zweite Woche subkutan injiziert wird (21).

Adalimumab ist ein rekombinanter, vollhumaner, monoklonaler Antikörper, der in einer CHO-Zelllinie exprimiert wird (7, 21). Es ist ein humanes Immunglobulin vom Typ IgG1. Über die spezifische Bindung an sowohl lösliches als auch membrangebundenes, humanes TNF- α verhindert Adalimumab dessen Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren und blockiert somit die biologische Aktivität von TNF- α (7). Es verhindert die Induktion endothelialer Adhäsionsmoleküle (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1), die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind, und die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine (7, 21). Es kann jedoch auch eine körpereigene Immunantwort auf die Adalimumab-Antikörper ausgelöst werden, sodass z. B. Anti-Adalimumab-Antikörper gebildet werden. Die Bildung dieser Antikörper kann zu einer eingeschränkten Wirksamkeit führen (7, 21).

Golimumab

Golimumab ist seit 2009 in Deutschland zur Therapie der AS zugelassen (55). Es ist indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven AS bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg, die einmal im Monat und zwar jeweils am selben Tag des Monats, subkutan verabreicht wird. Bei Patienten über 100 kg Körpergewicht, die nach drei bis vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, kann die Dosis auf 100 mg Golimumab einmal im Monat erhöht werden (22).

Golimumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1 κ -Antikörper, der durch rekombinante DNS-Technologie aus einer murinen Hybridom-Zelllinie gewonnen wird (22). Golimumab bildet sowohl mit den löslichen als auch mit den membranständigen, bioaktiven Formen vom humanen TNF- α hochaffine, stabile Komplexe, wodurch die Bindung von TNF- α an die entsprechenden Rezeptoren verhindert wird. Es neutralisiert zudem die TNF- α induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selectin, VCAM-1 und ICAM-1) auf der Zelloberflächen von humanen Endothelzellen. Unter Therapie mit Golimumab kann es jedoch zu einer Bildung von wirkstoffassoziierten Antikörpern kommen, welche mit einer erhöhten Rate an Injektionsreaktionen einhergehen können (22).

Certolizumab Pegol

Certolizumab Pegol ist seit 2013 in Deutschland zur Therapie der AS zugelassen (56). Es ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschließlich Erwachsener mit schwerer, aktiver AS, die ungenügend auf NSAR angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAR besitzen (23). Die empfohlene Initialdosis beträgt 400 mg Certolizumab Pegol in Woche null, zwei und vier, die subkutan in zwei Injektionen zu 200 mg verabreicht werden. Als Erhaltungsdosis werden 200 mg alle zwei Wochen oder 400 mg alle vier Wochen subkutan verabreicht (23)

Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab-Fragment gegen TNF- α , welches in *Escherichia coli* exprimiert und mit Polyethylenglycol konjugiert wird. Es verfügt über eine hohe Affinität für humanes TNF- α und neutralisiert membranassoziiertes und lösliches TNF- α (23). Da Certolizumab Pegol keine Fc-Region enthält, wie sie normalerweise in einem vollständigen Antikörper vorhanden ist, bewirkt es *in vitro* weder Komplementfixierung noch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zelltoxizität (42).

Differenzierung der Biologika

Secukinumab wird gemeinsam mit den Wirkstoffen Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab Pegol in der Therapie der AS unter dem Oberbegriff Biologika zusammengefasst. Die zunächst entwickelten TNF- α -Inhibitoren führen zu einer frühen Unterbrechung der Differenzierung von T-Zellen, induzieren Apoptose und hemmen die weitere Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. Dadurch kommt es zu einer Verringerung des Entzündungsgeschehens (5)

Der Wirkmechanismus von Secukinumab unterscheidet sich von den Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Biologika. Secukinumab greift gezielt am Ende der Signalkaskade in die immumentzündlichen Prozesse ein. Im Gegensatz zu bisher eingesetzten Therapien inhibiert es hochselektiv das für die beschriebenen Krankheitsprozesse wichtige pro-inflammatorische Zytokin IL-17A ohne weitere immunologisch wichtige Funktionen der Th17-Zellen oder anderer Mitglieder der IL-17-Familie zu beeinträchtigen (2, 3).

Glukokortikoide

Prednison

Prednison ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und NSAR nicht angewandt werden können wie z. B. Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität) (26). Glukokortikoide werden bei einer AS als lokale Injektion in den Entzündungsherd und nur bei Auftreten einer peripheren Arthritis verabreicht. Die systemische Gabe insbesondere bei Patienten mit Achsenskelettbeteiligung wird jedoch nicht empfohlen (9).

Grundsätzlich weisen alle Glukokortikoide eine anti-inflammatorische, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung auf. Glukokortikoide binden an nukleäre Rezeptoren und hemmen vielfältige, intrazelluläre Reaktionen (37). Sie hemmen hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktion (26).

DMARD

Sulfasalazin

Sulfasalazin ist angezeigt zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritid und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben (28). Sulfasalazin sollte täglich eingenommen werden, initial in kleinen Dosen und stufenweise auf die optimale Dosis erhöht werden. Im Allgemeinen wird Sulfasalazin zur Langzeittherapie eingesetzt und kann bei zufriedenstellender Wirksamkeit und Verträglichkeit über Jahre eingenommen werden (28).

Die klinische Wirkung von Sulfasalazin wird mit antibakteriellen Effekten, einer entzündungshemmenden Wirkung und der Abschwächung der Immunreaktion in Verbindung gebracht (28). Sulfasalazin reduziert die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-1 und IL-2 und hemmt die Bindung von TNF- α an dessen Rezeptor sowie die T-Zell-Proliferation. Zudem verringert es die Prostaglandin-Synthese und hemmt den Transkriptionsfaktor NF κ B (46).

NSAR

NSAR sind saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika und führen somit zur Fiebersenkung, Entzündungshemmung und Schmerzlinderung. Alle haben einen schwach sauren Charakter und eine hohe Plasmaproteinbindung gemeinsam. Diese Eigenschaften sind wichtig für die Entzündungshemmung. Aufgrund der guten Plasmaproteinbindung gelangen sie im entzündeten Gewebe mit seiner erhöhten Kapillarpermeabilität gut ins Interstitium. Da der pH-Wert im Interstitium eines entzündeten Gewebes niedriger ist als im nicht-entzündeten Gewebe, dissoziieren die NSAR von den Plasmaproteinen und reichern sich im Intrazellularraum an. Nicht saure Analgetika können nur in geringem Ausmaß an Plasmaprotein binden und reichern sich kaum in entzündetem Gewebe an. Daher haben sie keine antiphlogistische (entzündungshemmende) Wirkung (48).

Alle NSAR hemmen das Enzym COX. Produkte dieses Enzyms sind u. a. Prostaglandin und Thromboxan. Prostaglandine haben pro-inflammatorische Eigenschaften. Als Folge der COX-Hemmung werden die Prostaglandinsynthese und ihre pro-inflammatorische Wirkung unterbunden. Des Weiteren wird die Sensibilisierung der Nozirezeptoren verhindert, was zur analgetischen Wirkung führt. Die Hemmung der COX wirkt sich zudem auf das Wärmeregulationszentrum aus, wodurch die antipyretische Wirkung zu erklären ist (48). Gewebshormone (Prostaglandine und Thromboxane) besitzen vielfältige wichtige physiologische Funktionen, die durch die Hemmung der COX ebenfalls unterbunden werden. Dies kann zu erheblichen Nebenwirkungen, wie z. B. gastrointestinalen Beschwerden führen (48).

Es gibt zwei Isoenzyme der COX, die COX-1, die konstitutiv exprimiert wird, und die COX-2, die hauptsächlich durch Entzündungsmediatoren induziert wird (57). Die nicht-selektiven NSAR zeigen keine Subtypselektivität, sodass sowohl die COX-1 als auch die COX-2 gehemmt werden und Nebenwirkungen wie z. B. gastrointestinale Beschwerden auftreten können. Die unterschiedlichen Wirkstoffgruppen der zugelassenen NSAR sind in Tabelle 2-3 dargestellt. Selektive NSAR, auch unter dem Begriff Coxibe bekannt, hemmen hauptsächlich die COX-2, die vor allem in Entzündungszellen exprimiert wird (57). Sie wurden entwickelt, um chronische Entzündungen langfristig behandeln zu können, ohne die unerwünschten Nebenwirkungen, die bei Hemmung der COX-1 auftreten zu erhalten.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Secukinumab, allein oder in Kombination mit MTX, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist (siehe Abschnitt 5.1).	nein	19.11.2015	B
Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	nein	19.11.2015	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-7 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Secukinumab (4) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 19.11.2015 (58).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ^a .	15.01.2015
a: Dieses Anwendungsgebiet trägt die Kodierung A im Dossier vom 29.05.2015.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die in Tabelle 2-8 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Secukinumab (4) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 15.01.2015 für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis (59).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation von Cosentyx[®] und der ATC-Klassifikation des Wissenschaftlichen Institutes der AOK (4, 60) sowie internen Quellen von Novartis. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank Medline sowie den jeweiligen Fachinformationen. Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Deutschland beruhen auf internen Quellen von Novartis.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. Expert opinion on investigational drugs. 2013;22(8):993-1005.
2. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Science translational medicine. 2010;2(52):52ra72.
3. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72 Suppl 2:ii116-23.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 11/2015). 2015.
5. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. Auto- immunity highlights. 2014;5(1):9-19.
6. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. The British journal of dermatology. 2013;168(2):412-21.
7. Wozel G. Biologics in der Dermatologie. 2013.
8. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. Seminars in arthritis and rheumatism. 2013;43(2):158-70.
9. Kiltz UB, J. . Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen*. Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen2013.
10. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nature reviews Rheumatology. 2010;6(7):399-405.
11. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
12. Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2013;5(1):45-54.
13. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-90.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(8):2478-81.
15. Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X. Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2015;20(1):1-14.
16. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9906):1705-13.
17. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):585-600.
18. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(1):4-12.
19. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 04/2015). 2015.
20. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 04/2015). 2015.
21. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 03/2015). 2015.
22. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2015). 2015.
23. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung (Stand: 12/2014). 2014.
24. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 07/2015). 2015.
25. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten (Stand: 01/2015). 2015.
26. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis® (Stand: 05/2014). 2014.
27. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 07/2014). 2014.
28. medac GmbH. Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Stand: 09/2014). 2014.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Stand: 09/2014). 2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Takeda GmbH. Fachinformation Tauredon® 10/20/50 mg (Stand: 11/2012). 2012.
31. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin® (Stand: 06/2014). 2014.
32. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 400/600/800 mg Filmtabletten (Stand: 01/2014). 2014.
33. Hexal AG. Fachinformation Diclac® 25 mg magensaftresistente Tabletten Diclac® 50 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: 12/2013). 2013.
34. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Indo-CT 25/50 mg Hartkapseln Indo-CT 75 mg Retardkapseln (Stand: 11/2013). 2013.
35. MEDA Manufacturing GmbH. Fachinformation Rheumon® i.m. (Stand: 03/2015). 2015.
36. Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine*. 2013;61(3):704-12.
37. Nast A. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. 2011.
38. Spadaro A, Lubrano E, Ferrara N, Scarpa R. Etanercept in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2012;89:74-6.
39. Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, Raychaudhuri SP, Wehrli LN, Ono Y, et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;44(2):121-40.
40. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) summary for the public, Simponi/Golimumab. 2013.
41. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) summary for the public, Cimzia/certolizumab pegol. 2013.
42. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British journal of pharmacology*. 2010;160(4):810-20.
43. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. *American journal of clinical dermatology*. 2011;12(2):113-25.
44. Psoriasis-Netz. Stelara® für Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen. 2013 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 26.10.2015]; Abrufbar unter: <http://www.psoriasis-netz.de/medikamente/c59-ustekinumab/stelara-psoriasis-arthritis-zulassung.html>.
45. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® 20 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze (Stand: 06/2011). 2011.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. Plischke H. Untersuchungen zur Compliance und Verträglichkeit der Sulfasalazin-Therapie bei rheumatoider Arthritis und seronegativen Spondylarthropathien. 2002.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweise Leflunomid. Bundesanzeiger: Bundesministerium für Gesundheit; 2007. p. S. 8 316.
48. Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage ed: URBAN & FISCHER; 2001.
49. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Piroxicam acis® 20 mg (Stand: 01/2014). 2014.
50. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Ambene® Tabletten (Stand: 11/2013). 2013.
51. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation CELEBREX® 100 mg/200 mg Hartkapseln (Stand: 07/2014). 2014.
52. rheuma-online. Etanercept (Enbrel) nun auch für die Therapie der ankylosierenden Spondylitis (M. Bechterew) zugelassen. 2004 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 26.10.2015]; Abrufbar unter: <https://www.rheuma-online.de/aktuelles/news/artikel/etanercept-enbrel-nun-auch-fuer-di/>.
53. Neuro Depesche. Ankylosierende Spondylitis - Zulassung für Therapie mit TNF alpha-Blocker. 2003 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 26.10.2015]; Abrufbar unter: <http://www.neuro-depesche.de/nachrichten/zulassung-fuer-therapie-mit-tnf-alpha-blocker/>.
54. rheuma-online. Gute Nachrichten für Bechterew-Patienten: Neue therapeutische Möglichkeiten - Adalimumab von der EMEA als weiterer TNF-Blocker für die Therapie der ankylosierenden Spondylitis offiziell zugelassen - Überzeugende Ergebnisse der ATLAS-Studie. 2006 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 26.10.2015]; Abrufbar unter: <https://www.rheuma-online.de/aktuelles/news/artikel/gute-nachrichten-fur-bechterew-patienten-neue-therapeutische-moglichkeiten/>.
55. European Medicines Agency. Committee for medicinal Products for Human Use Summary of positive Opinion for Simponi. In: Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human use, editor. 2009.
56. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation) - Cimzia (certolizumab pegol). 2013.
57. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. Arthritis and rheumatism. 2001;44(1):180-5.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

58. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.11.2015 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2015)203(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Cosentyx - Secukinumab“. 2015.
59. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.01.2015 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Cosentyx - Secukinumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2015.
60. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015.