Wertigkeit von Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Influence of tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis

Werner Kulp[1]
Michael Corzillus
Wolfgang Greiner[2]
Ludger Pientka[3]
Uwe Siebert[4]
Johann-Matthias von der Schulenburg[1]
Jürgen Wasem[5]

1 Universität Hannover, Institut für Versicherungsbetriebslehre, Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Hannover, Deutschland

2 Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement, Bielefeld, Deutschland

3 Augusta-Kranken-Anstalt GmbH, Bochum, Deutschland

4 Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technologie (UMIT), Eduard-Wallnöfer-Zentrum I, Hall in Tirol, Österreich

5 Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Duisburg-Essen, Deutschland

Abstract

Objective

Rheumatoid arthritis (RA) is the most prevalent inflammatory rheumatic disorder. It is a chronic and incurable disease that leads to painful inflammation, often irreversible joint damage, and eventually to functional loss.
Conventional treatment is based on unspecific immunosuppressive agents, e.g. Methotrexate, Azathioprin or Gold. However, the longterm outcomes of these approaches have been poor with frequently ongoing inflammatory disease activity, functional decline, and temporary or permanent work disability. More recently, antagonists of the human cytokine Tumor Necrosis Factor α (TNF-α) have been introduced that are potent suppressors of inflammatory processes. Infliximab is a chimeric antibody against TNF-α. Etanercept is a soluble human TNF-α receptor.
The report assesses the efficacy of TNF-α-antagonists to down-regulate inflammation, improve functional status and prevent joint damage in RA with particular regard to the following indications: Treatment of severe, refractory and ongoing disease activity despite adequate use of conventional antirheumatic agents; and treatment of early RA before conventional treatment failure has been demonstrated.

Methods

A systematic review of the literature is been performed using established electronic databases. The literature search is supplemented by a hand search of journals and publications relevant to RA, reviews of websites of national and international rheumatologic expert societies, as well as contacts to manufacturers. A priori defined inclusion and exclusion criteria are used for literature selection. Analysis and evaluation of included publications are based on standardised criteria sets and checklists of the German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care.

Results

Health Technology Assessment reports and metaanalyses cannot be identified. A total of 12 clinical trials are analysed, as well as national and international expert recommendations and practice guidelines. Numerous non-systematic reviews are found and analysed for additional sources of information that is not identified through the systematic search. Case reports and safety assessements are considered as well. A total of 137 publications is included.
The primary outcome measures in clinical trials are suppression of inflammatory disease activity and slowing of structural joint damage. Clinical response is usually measured by standardised response criteria that allow a semi-quantitative classification of improvement from baseline by 20%, 50%, or 70%.

In patients with RA refractory to conventional treatment, TNF-α-antagonists are unequivocally superior to Methotrexate with regard to disease activity, functional status and prevention of structural damage. In patients with early RA, TNF-α-antagonists show a more rapid onset of anti-inflammatory effects than Methotrexate. However, differences in clinical response rates and radiologic progression disappear after a few months of treatment and are no longer statistically significant. Serious adverse events are rare in clinical trials and do not occur significantly more often than in the control groups. However, case reports and surveillance registries show an increased risk for serious infectious complications, particularly tuberculosis. Expert panels recommend the use of TNF-α-antagonists in patients with active refractory RA after failure of conventional treatment. Studies that compare Infliximab and Etanercept are lacking.
There are no pharmacoeconomic studies although decision analytic models of TNF-α-antagonists for the treatment of RA exist. Based on the results of the models, a combination therapy with Hydroxychloroquin (HCQ), Sulfaslazin (SASP) and Methotrexate as well as Etanercept/Methotrexate can be considered a cost-effective treatment for Methotrexate-resistant RA.

Conclusions

TNF-α-antagonists are clearly effective in RA patients with no or incomplete response to Methotrexate and superior to continuous use of Methotrexate. It refers to both, reduction of inflammatory disease activity including pain relief and improved functional status, and prevention of structural joint damage. Therefore, TNF-α-antagonism is an important new approach in the treatment of RA. There is still insufficient evidence that early use of TNF-α-antagonists in RA prior to standard agents is beneficial and further studies have to be awaited.
An analytic model suggests that TNF-α-antagonists are, due to their clinical effectiveness in patients with no or incomplete response to Methotrexate, a cost-effective alternative to common therapies chosen in the subpopulations of patients. Nevertheless, it has to be borne in mind that the acquisition costs of TNF-α-antagonists lead to high incremental costs and C/E ratios, which exceed the common frame of assessing the cost-effectiveness of medical methods and technologies. Hence, society's willingness-to-pay is the critical determinant in the question whether TNF-α-antagonists shall be reimbursed or not, or to define criteria for reimbursement. Changes in the quality of life attributable to the use of TNF-α-antagonists in RA have not yet been assessed which might assist the decision making.

With respect of the questions mentioned above and the potential financial effect of a systematic use of TNF-α-antagonists in the treatment of RA, we come to the conclusion that TNF-α-antagonists should not introduced as a standard benefit reimbursed by the statutory health insurers in Germany.

Keywords: health economics, tumor necrosis factor, TNF-alpha, treatment, rheumatoid arthritis, cost-effectiveness

Zusammenfassung

Fragestellung

Rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Sie ist chronisch, bislang nicht heilbar, und äußert sich in schmerzhafter Entzündung sowie in häufig irreversibler Destruk-

tion von Gelenken, was zu Funktionseinbußen des Bewegungsapparats führt.
Konventionelle Therapieansätze benutzen unspezifisch immunsuppressive Medikamente wie z.B. Methotrexat (MTX), Azathioprin, oder Goldpräparate, haben aber bislang zu unbefriedigenden Langzeitergebnissen geführt mit häufig anhaltender Entzündungsaktivität, fortschreitender Gelenkschädigung, Funktionseinschränkungen, Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit. Seit kurzem stehen gentechnologisch hergestellte Präparate zur Verfügung, die über die Hemmung des körpereigenen Zytokins TNF-α eine Suppression des Entzündungsprozesses herbeiführen: Infliximab, ein chimärer Antikörper gegen TNF-α, und Etanercept, ein löslicher, humaner TNF-α-Rezeptor. Dieser Bericht soll die Wirksamkeit von TNF-α-Antagonisten zur Senkung der Entzündungsaktivität, zur Besserung des Funktionsstatus und zur Hemmung der Gelenkdestruktion bei zwei möglichen Einsatzgebieten in der Behandlung der RA analysieren: die Therapie der schweren, refraktären RA mit anhaltender Krankheitsaktivität trotz adäquater konventioneller Therapie, und die Therapie der frühen RA, ohne ein Versagen konventioneller Behandlung abzuwarten.
RA ist sowohl aus gesellschaftlicher als auch aus individueller Sicht mit hohen Kosten verbunden. Die Erkrankung verursacht insbesondere hohe indirekte und intangible Kosten. Ein großer Teil der direkten Behandlungskosten von RA ist auf stationäre Leistungen zurückzuführen, während die medikamentöse Therapie von RA bei den Gesamtkosten mit rund 15% einen vergleichsweise geringen Anteil einnimmt. TNF-α-Antagonisten werden in Deutschland nur sehr selten verwendet. Es ist nunmehr aus gesundheitsökonomischer Sicht zu bewerten, unter welchen Bedingungen sich die Therapie von RA mit Infliximab und Etanercept als kosteneffektiv erweist. Schließlich soll weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf bestimmt werden.

Methode

Die Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit RA. Eine systematische Übersichtsarbeit der Literatur wird durchgeführt unter Verwendung einschlägiger Literaturdatenbanken. Die Recherche wird ergänzt durch eine Handsichtung relevanter Fachzeitschriften und Internetseiten von Fachgesellschaften sowie durch die Kontaktaufnahme zu Herstellern. Die Literaturselektion erfolgt anhand a priori festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien. Zur Analyse und Bewertung eingeschlossener Literatur werden standardisierte, auf den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin beruhende Kriterien und Checklisten der German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care benutzt.
Die Literaturrecherche zu gesundheitsökonomischen Konsequenzen von TNF-α-Antagonisten zur Behandlung von RA umfasst neben einer umfangreichen Handsuche in gesundheitsökonomischen Zeitschriften auch Publikationen, die bei internationalen HTA-Institutionen sowie in einschlägigen Datenbanken (wie DARE, EMBASE, MEDLINE, NEED) verzeichnet sind. Die Publikationen müssen in Deutsch, Englisch oder Französisch verfasst sein.

Ergebnisse

HTA-Berichte und Metaanalysen zum Thema werden nicht identifiziert. Es werden zwölf klinische Studien analysiert. Nationale und internationale Expertenempfehlungen und Stellungnahmen von Fachgesellschaften liegen vor und werden berücksichtigt. Zahlreiche nicht-systematische Übersichtsarbeiten werden identifiziert und nach Hinweisen auf eventuell in der Recherche sonst nicht gefundene Datenquellen durchsucht. Ebenso werden Fallberichte und Analysen zu Sicherheitsaspekten der

Technologie berücksichtigt. Insgesamt werden 137 Publikationen eingeschlossen.
Primäre Zielgrößen der Studien sind die Suppression der klinischen Krankheitsaktivität und die Verzögerung fortschreitender struktureller Gelenkdestruktionen. Das klinische Ansprechen wird anhand standardisierter, zusammengesetzter "Responsekriterien" bemessen, die semiquantitativ eine Besserung um 20%, 50% oder 70% des Ausgangsbefunds definieren.
Bei Patienten mit refraktärer RA sind TNF-α-Antagonisten der Therapie mit MTX bei der Reduktion aktueller Krankheitsaktivität, bei der Besserung von Funktionsstatus und Lebensqualität, sowie bei der Progressionshemmung struktureller Gelenkschäden durchgehend signifikant überlegen. Bei Patienten mit früher RA ist der Wirkeintritt von TNF-α-Antagonisten schneller als bei MTX. Klinische Ansprechraten und Progressionshemmung radiologischer Läsionen gleichen sich nach wenigen Monaten jedoch soweit an; dass die Unterschiede nicht mehr signifikant sind. Schwere Komplikationen sind in den klinischen Studien selten und nicht signifikant häufiger als bei den Kontrollgruppen. Fallberichte und Sammelstatistiken weisen auf ein Risiko schwerer Infektionen, insbesondere Tuberkulose (Tbc) hin. Expertengremien und Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von TNF-α-Antagonisten bei Patienten mit aktiver refraktärer Erkrankung nach Versagen der Standardtherapie. Es gibt keine Studien zum direkten Vergleich von Infliximab und Etanercept.
Aus gesundheitsökonomischer Sicht fehlen weitgehend Arbeiten, abgesehen von Entscheidungsmodellen, Studien zu Kosten und Nutzen einer Therapie mit TNF-α-Antagonisten im Vergleich zu der herkömmlichen Behandlung von RA bzw. MTX-resistenter RA. Entscheidungsanalytisch lässt sich zeigen, dass eine Kombinationstherapie von Hydroxychloroquin (HCQ), Sulfaslazin (SASP) und MTX sowie Etanexerpt in Kombination mit MTX grundsätzlich als kosteneffektiv zu bewerten ist.

Schlussfolgerung

TNF-α-Antagonisten sind bei Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf eine Standardtherapie mit MTX eindeutig wirksam und einer Fortführung der Standardtherapie deutlich überlegen. Dies gilt für die Zielgrößen der Senkung aktueller Entzündungsaktivität, inklusive Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung, aber auch für die Progressionshemmung irreversibler Gelenkschäden. Insofern bedeutet die Technologie eine wichtige Bereicherung des therapeutischen Spektrums. TNF-α-Antagonisten eröffnen aufgrund des neuartigen Therapieprinzips, das in einer sehr frühen Phase der Entzündung ansetzt, neue Ansätze zur Behandlung von RA. Hierzu sind allerdings derzeit keine Langzeitdaten verfügbar. Die grundsätzliche Entscheidung für die Verwendung von TNF-α-Antagonisten bei der Therapie von RA hängt von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft ab. Es besteht erheblicher weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf bezüglich der direkten, indirekten und intangiblen Kosten sowie des langfristigen Nutzens der Therapie mit TNF-α-Antagonisten.

Schlüsselwörter: Gesundheitsökonomie, Tumor-Nekrose-Faktor, TNF-alpha, Behandlung, rheumatoide Arthritis, Kosteneffektivität

Executive Summary

1. Objective

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic disease with underlying pathologic mechanisms which are not fully understood and where no cure exists to date. The main symptoms of RA are painful inflammations in joints leading to irreversible destructions associated with a loss in functionality.
Conventional drug therapies use unspecific immunsupressive agents such as methotrexate, azathioprim or gold preparations which lead to unsatisfactory long term results. Biologicals such as etanercept and infliximab promise to interfere more substantially with pathologic mechanisms in antagonising TNF-α, a cytokine which plays a central role in the RA causing inflammation process.
The HTA report examines the effectiveness of etanercept and infliximab in decreasing inflammation activity in order to sustain functionality and prevent irreversible destructions of joints. The focus of the report is on two indications: severe forms of RA, where conventional therapies failed, and early stages of RA without prior testing of conventional therapies for response.
From the social as well as from the individual perspective RA is a substantial financial burden. Especially the high rates of indirect and intangible costs of RA are of major concern when assessing the health economic consequences of RA. A major proportion of the direct costs is caused by secondary care whereas the costs for medication account only for 15% of the total costs. To date biologicals play an inferior role in treating RA in Germany. From the health economic perspective the cost-effectiveness of biologicals is examined and the circumstances are to be assessed under which biologicals can be considered cost-effective. Hence, further health economic research needs are assessed.

2. Methods

The portion of the population of concern in the report are adult patients. In order to assess available evidence a systematic search in scientific databases and in relevant journals has been conducted. This assessment was complemented by a handsearch in relevant journals and on the manufactures` internet pages. The available information was assessed by using established evidence-medicine based criteria and the checklists prepared by the German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care.
The health economic consequences of the treatment of RA with TNF-α-antagonists were assessed in a systematic search in health economic databases (DARE, EMBASE, NEED, and MEDLINE) and an extensive handsearch in health economic journals. International HTA-institutions were contacted in order to identify relevant information. Publications had be written in German, English and French.

3. Results

Neither HTA reports nor meta-studies could be identified. Twelve clinical studies were found and analysed. National and international guidelines, expert options, non-systematic reviews, case reports and publications concerning the safety of TNF-α-antagonists where included in the assessment of the clinical effectiveness. 137 publications were identified.
The primary clinical goal of assessing TNF-α-antagonists in the treatment of RA was the suppression of the clinical activity and a delay of the destruction of RA-affected joints. Clinical response was assessed using standardized response criteria on the basis of semi-quantative instruments using 20%, 50% or 70% improvement levels.
In patients with refractive RA TNF-α-antagonists are significantly more effective than methotrexate in the reduction of symptoms, in stabilising functionality and quality of life as well as structural destruction of the joints. The faster onset of clinical response using TNF-α-antagonists compared with methotrexate can be observed. Nevertheless the clinical response and the inhibition of progression radiologic lesions equal within several months. Severe complications of TNF-α-antagonists are rare and their rate does not differ significantly between groups. Case studies describe the risk of severe infections, especially tuberculosis. Therapeutic guidelines and expert options suggest TNF-α-antagonists in the treatment of patients with refractive RA after insufficient response to standard therapy. No head-to-head-studies between infliximab and etanercept exist to date.
Apart from analytic decision models health economic studies assess the cost-effectiveness of which TNF-α-antagonists are lacking. Based on decision models it can be concluded that a combination therapy of hydroxychloroquin (HCQ), sulfasalazin (SASP) and methotrexate as well as a combination of etanercept and methotrexate can be considered cost-effective in principal.

4. Conclusion

TNF-α-antagonists are effective in patients with insufficient response to a standard therapy with methotrexte. In those patients TNF-α-antagonists are significantly more effective compared to the standard therapy. This applies to lowering the inflammation activity as well as to pain relief, improvement of functionality and slowing down joint destruction.

Wissenschaftliche Kurzfassung

1. Fragestellung

Die Therapiemöglichkeiten bei RA sind bislang nicht zufrieden stellend. Konventionelle Therapien führen bei weniger als 5% der Patienten zur Remission der Entzündung und müssen im Mittel nach anderthalb bis zwei Jahren wegen unbefriedigender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen abgebrochen werden. Selbst bei Linderung der entzündlichen Krankheitsaktivität schreiten strukturelle Destruktionen am Bewegungsapparat fort. Das Langzeitergebnis ist unbefriedigend wegen chronischer Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Mehr als die Hälfte der Patienten ist nach zehn Jahren Krankheitsdauer berufsunfähig. TNF-α ist ein proinflammatorisches Zytokin, das eine zentrale Rolle im Entzündungsprozess bei RA spielt. Mit Methoden rekombinanter Gentechnologie werden TNF-α-Antagonisten entwickelt, von denen zwei zur Therapie bei RA zugelassen werden: Etanercept, ein rein humanes Fusionsprotein aus zwei TNF-α-Rezeptormolekülen des Molekulargewichts 75 kD gebunden an das Fragmente Cristalline-Teil (Fc-Teil) eines Immunglobulin-G-Moleküls (IgG-Moleküls), sowie Infliximab, ein chimärer, monoklonaler Antikörper, bei der die TNF-α-bindenden Anteile von der Maus stammen. Zwei Hauptindikationen werden untersucht: der Einsatz bei refraktärer RA, deren Krankheitsaktivität trotz Standardtherapie nicht befriedigend kontrollierbar ist, sowie der Einsatz bei aktiver früher RA anstatt oder parallel zu einer konventionellen Basistherapie. Der vorliegende HTA-Bericht analysiert die verfügbare Evidenz zur medizinischen Wirksamkeit der TNF-α-Antagonisten bezüglich Entzündungshemmung, Funktionsverbesserung und Verhinderung irreversibler Gelenkschäden.

RA ist sowohl aus gesellschaftlicher als auch aus individueller Sicht mit hohen Kosten verbunden. Unterteilt man die mit RA verbundenen Kosten in direkte und indirekte, dominieren letztere. RA führt im Krankheitsverlauf vergleichsweise schnell zur Berufsunfätigkeit. Intangible Kosten entstehen durch Einbußen an Lebensqualität, etwa durch Schmerzen, durch Depressionen, durch Angst und durch Veränderungen der Familienstrukturen. So sind abhängig von den gewählten Kriterien etwa 14% bis 43% der RA-Patienten depressiv.

Ein großer Teil der Behandlungskosten von RA ist auf stationäre Leistungen zurückzuführen. Es ist insgesamt allerdings festzustellen, dass dieser Anteil in den vergangenen Jahren abnimmt, auch ist die mittlere Verweildauer rückläufig. Diese Entwicklung wird auf die verstärkte krankengymnastische Betreuung der Patienten zurückgeführt.

Die medikamentöse Therapie von RA ist bei den Gesamtkosten mit rund 15% vergleichsweise gering. Aufgrund der deutlich höheren Preise von TNF-α-Antagonisten im Vergleich zu den derzeitigen Standardmedikamenten kann es zu einer Erhöhung der Gesamttherapiekosten für RA kommen. Bei der medikamentösen Therapie von RA ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den bislang verwendeten Antirheumatika, insbesondere bei Immunsuppressiva, um hochwirksame Arzneimittel mit ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil handelt. Die Kosten, die durch Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten entstehen, sind den Kosten für Arzneimittel hinzuzuzählen. Die Verwendung neuartiger Substanzen findet in Deutschland nur in einem geringen Ausmaß statt: 2000 werden TNF-α-Antagonisten bei 1% der RA-Patienten angewendet.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht stehen folgende Fragen im Mittelpunkt der Wirtschaftlichkeitsbewertung:

- Lässt sich anhand kontrollierter Studien eine im Vergleich zu der konventionellen medikamentösen Behandlung von RA höhere Wirksamkeit (Efficacy) der Behandlung von RA mit Infliximab und Etanercept belegen?
- Bei einer höheren Wirksamkeit erweist sich die Therapie von RA mit Infliximab und Etanercept unter welchen Bedingungen als kosteneffektiv?
- Genügen die bislang vorliegenden gesundheitsökonomischen Studien im Hinblick auf ihre Transparenz und ihre methodische Qualität den in gesundheitsökonomischen Richtlinien vorgegebenen Anforderungen?
- Reichen die gegenwärtig vorliegenden Informationen zur Kosteneffektivität zur Unterstützung gesundheitspolitischer Entscheidungen aus?
- Welcher weiterere gesundheitsökonomische Forschungsbedarf ist zu bestimmen?

2. Methodik

Eine systematische Übersichtsarbeit wird erstellt unter Verwendung der Datenbanken MEDLINE, HealthStar, Current Contents/Clinical Medicine, EMBASE, DARE, Cochrane Library, sowie Dissertation Abstracts. Zusätzlich wird eine manuelle Sichtung relevanter Fachzeitschriften für die Monate Januar bis Oktober 2001 durchgeführt: Die Internetseiten einschlägiger Fachgesellschaften werden einbezogen. Nach grauer Literatur wird durch die Kontaktaufnahme mit den Industrieunternehmen geforscht. Die Literaturselektion erfolgt anhand a priori definierter Ein-/Ausschlusskriterien. Zur Analyse und Bewertung eingeschlossener Literatur werden standardisierte, auf den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin beruhende Kriterien und Checklisten der German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care benutzt. Die Publikationen werden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet.

Die Literaturrecherche zu gesundheitsökonomischen Konsequenzen von TNF-α-Antagonisten zur Behandlung von RA umfasst neben einer umfangreichen Handsuche in gesundheitsökonomischen Zeitschriften Publikationen, die bei internationalen HTA-Institutionen sowie in einschlägigen Datenbanken (wie DARE, EMBASE, MEDLINE, NEED) verzeichnet sind. Die Veröffentlichungen müssen in Deutsch, Englisch oder Französisch verfasst sein.

Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit RA. Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen, für die Etanercept und Infliximab ebenfalls zugelassen sind,

werden nicht betrachtet. Als Effektparameter werden international etablierte aggregierte Effektparametersets (ACR 20, ACR 50, ACR 70 (ACR=American College of Rheumatology) oder der Disease Activity Score (DAS)) sowie die Mehrkosten pro beschwerdenfreies Lebensjahr oder pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY) verwendet.

3. Ergebnisse

HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen werden nicht identifiziert. Es werden insgesamt zwei offene, unkontrollierte und zehn randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT=Randomisierte, klinische Studie) zu TNF-α-Antagonisten bei RA gefunden. Des Weiteren liegen Empfehlungen von Fachgesellschaften und Expertengremien vor, Fallberichte zur Wirkung bei Sonderformen der RA, Untersuchungen und Fallberichte zu Sicherheitsaspekten sowie eine große Zahl nicht-systematischer Übersichtsarbeiten.

Von den zwölf klinischen Studien werden elf an Patienten mit fortgeschrittener RA und anhaltender Krankheitsaktivität trotz Basistherapie durchgeführt. In ausreichenden Dosen können TNF-α-Antagonisten übereinstimmend bei der Mehrzahl der Patienten eine signifikante Besserung ihres Zustands erzielen. Auf der Grundlage standardisierter, semiquantitativer "Responsekriterien" wird in Phase-III-Studien bei 50% bis 75% der Patienten ein Rückgang der Krankheitsaktivität um 20% erzielt, bei etwa einem Drittel um 50% und bei etwa 10% bis 15% der Patienten um 70% des Ausgangswerts. Die "Responsekriterien" berücksichtigen Parameter der Lebensqualität, wie Schmerz und Funktionsstatus. Radiologische Untersuchungen in einer Studie demonstrieren eine signifikante Überlegenheit der TNF-α-Antagonisten bei der Progressionshemmung struktureller Gelenkschäden.

Patienten mit früher RA ohne vorhergehende Basistherapie werden in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht. Hier tritt die Wirkung der TNF-α-Antagonisten rascher ein als bei der Standardtherapie mit MTX, wobei sich die "Responseraten" nach wenigen Monaten annähern und die Unterschiede nicht mehr signifikant sind. Radiologische Untersuchungen zeigen über die ersten sechs Monate eine langsamere Progression struktureller Gelenkschäden bei TNF-α-Antagonisten, während die Unterschiede zu MTX in der Folgezeit nicht mehr signifikant sind.

Schwere unerwünschte Ereignisse sind in den klinischen Studien selten und nicht signifikant gehäuft im Vergleich zu denen in Kontrollgruppen. Seltene Fälle schwerer, vereinzelt auch tödlich verlaufender Infektionen werden beobachtet. Eine Zunahme maligner Erkrankungen verglichen mit der erwarteten Inzidenz vergleichbarer Normalkollektive ist in den klinischen Studien nicht erkennbar. In Einzelfällen lösen TNF-α-Antagonisten ein Krankheitsbild aus, das einem systemischen Lupus Erythematodes ähnelt und teilweise mit dem Auftreten von Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA (DNA=Desoxybonukleinsäure) einhergeht, das nach Absetzen aber stets komplikationslos verschwindet. In Fallberichten und Auswertungen von Melderegistern wird über weitere Fälle infektiöser Komplikationen berichtet, wobei insbesondere das Auftreten von disseminiert verlaufender Tbc nach Infliximab, seltener nach Etanercept, auffällt.

Konsensuskonferenzen und Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von TNF-α-Antagonisten bislang nur bei Patienten mit refraktärer RA mit Krankheitsaktivität trotz adäquater konventioneller Therapie. Als weitere Voraussetzungen eines Einsatzes der Technologie werden genannt der sorgfältige Ausschluss insbesondere infektionsbedingter Kontraindikationen, die eingehende Überwachung auf Komplikationen und die standardisierte Dokumentation des Therapieerfolgs sowie die Betreuung durch Ärzte, die im Umgang mit immunsuppressiven Substanzen erfahren sind.

Bislang sind keine Studien zu Kosten und Nutzen einer Therapie mit TNF-α-Antagonisten im Vergleich zu der herkömmlichen Behandlung von RA bzw. MTX-resistenter RA durchgeführt worden. In einem Markovmodell zur Ermittlung der Kosteneffektivität verschiedener Therapieoptionen bei MTX-resistenter RA erweisen sich über einen Zeitraum von sechs Monaten lediglich eine Kombinationstherapie von HCQ, SASP und MTX sowie Etanercept in Kombination mit MTX als grundsätzlich kosteneffektiv. Der Beobachtungszeitraum des Modells ist allerdings zu kurz, um langfristige Effekte aufzeigen zu können.

4. Schlussfolgerung

TNF-α-Antagonisten sind eine wirksame Technologie, um die Krankheitsaktivität und das Fortschreiten struktureller Gelenkschäden bei refraktärer RA zu kontrollieren. Bei der Mehrzahl der Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf eine Standardtherapie ist eine rasch einsetzende, signifikante, zumindest partielle Besserung zu erwarten, was auch für Parameter der Lebensqualität, wie Schmerz und Funktionsstatus, gilt. Eine mehr als kurzfristige Überlegenheit gegenüber einer Standardtherapie ist bei Patienten mit früher RA bislang nicht eindeutig belegt. Schwere Komplikationen sind selten, aber möglich, wobei insbesondere das Auftreten schwerer Infektionen überwacht werden muss. Das Risiko von Malignomen und anderen langfristigen Nebenwirkungen kann erst nach längeren Beobachtungszeiten endgültig beurteilt werden. Direkte Vergleichsstudien von Infliximab und Etanercept gibt es nicht, so dass eine Überlegenheit einer der Substanzen derzeit nicht valide beurteilt werden kann. Langzeitstudien müssen erweisen, ob der hemmende Effekt auf das Fortschreiten radiologischer Gelenkschäden langfristig besteht sowie sich in bessere klinische und sozialmedizinische Langzeitergebnisse umsetzt.

Es liegen derzeit nur in einem geringen Umfang gesundheitsökonomische Arbeiten zur Beurteilung der Kosteneffektivität von TNF-α-Antagonisten vor. Einem entscheidungsanalytischen Modell kann entnommen werden, dass eine Therapie von RA mit TNF-α-Antagonisten, auch bei vorliegender MTX-Resistenz, zumindest für einen

kurzen Studienzeitraum als nicht kosteneffektiv anzusehen ist. Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand hängt eine grundsätzliche Entscheidung für die Verwendung von TNF-α-Antagonisten bei der Therapie von RA von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft ab. Als Entscheidungshilfe kann die Bestimmung der Kosten pro zusätzliches QALY dienen.

Es besteht somit erheblicher weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf, insbesondere auch zu Fragen des Einflusses der Therapie mit TNF-α-Antagonisten auf die Lebensqualität, auf den Nutzwert für Patienten sowie auf den langfristigen Erhalt der Erwerbstätigkeit.

Korrespondenzadresse:
Werner Kulp
Universität Hannover, Institut für Versicherungsbetriebslehre, Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Welfengarten 1, 30167 Hannover
wk@ivbl.uni-hannover.de

Bitte zitieren als
Kulp W, Corzillus M, Greiner W, Pientka L, Siebert U, von der Schulenburg JM, Wasem J. Wertigkeit von Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. GMS Health Technol Assess. 2005;1:Doc12.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.egms.de/en/journals/hta/2005-1/hta000012.shtml

Veröffentlicht: *21.12.2005*

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta075_bericht_de.pdf

Copyright
©2005 Kulp et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.