

# EULAR 2007

## Patientenversorgung und Biologika bei rheumatoider Arthritis

**In Europa ist die Patientenversorgung bei rheumatoider Arthritis stark vom Bruttoinlandprodukt des jeweiligen Landes abhängig, und auch bei den Geschlechtern bestehen unterschiedliche therapeutische Gewichtungen. Positive Nachricht: Die Erforschung moderner und wirkungsvoller «Biologics» macht Fortschritte. Dies wurde beim diesjährigen Kongress der European League Against Rheumatism (EULAR) in Barcelona deutlich.**

---

**KLAUS DUFFNER**

---

In einer aktuellen Untersuchung von Forschern am schwedischen Karolinska-Institut wurde deutlich, dass Männer und Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) nicht gleich behandelt werden. Frauen erhielten erst Zugang zu (teuren) TNF- $\alpha$ -Hemmern, wenn sie eine im Vergleich zu Männern höhere Krankheitsaktivität aufwiesen. Für die prospektive Studie wurden 644 RA-Patienten einbezogen und deren Krankheitsaktivität mit dem DAS 28 (Disease Activity Score) bestimmt. Der DAS 28 ist ein Punktesystem zur Erfassung der Befindlichkeit von RA-Patienten (0 = keine Ak-

tivität, 10 = höchste Aktivität; *siehe Kasten*). Während bei Männern bereits bei einem Wert von 5,04 mit Biologika behandelt wurde, war dies bei Frauen erst ab 5,53 der Fall ( $p < 0,001$ ). Auch bei der eher subjektiven Bewertung der Krankheit durch die Patienten selbst schnitten Frauen schlechter ab als Männer. Die Ärzte sahen bei ihrer Bewertung hingegen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Studienleiter Dr. Roland van Vollenhoven nahm die Ergebnisse als Ansporn: «Wir hoffen, dass die Daten helfen, dieses Ungleichgewicht zu beseitigen, um für alle gleiche Verschreibungen und gleiches Krankheitsmanagement zu ermöglichen.»

### Europäische Schieflage bei der Versorgung

Die Qualität der Versorgung von Rheumapatienten ist in Europa sehr unterschiedlich, wie Dr. Tuulikki Sokka vom Zentralkrankenhaus in Jyväskylä, Finnland, darlegte. In der QUEST-RA-Studie wurde die Krankheitsaktivität (DAS 28) bei 5235 RA-Patienten aus 21 Ländern (davon 17 aus Europa, ohne Schweiz) bestimmt. Zudem wurde versucht, über eine Umfrage auch zu einer Patientenbewertung zu kommen. Ergebnis: In den europäischen Ländern mit hohem Bruttoinlandprodukt wie den Niederlanden, Frankreich oder Deutschland liegt der durchschnittliche DAS 28 bei 3 bis 4 Punkten. In ärmeren, zumeist osteuropäischen Ländern wie Serbien und Litauen, aber auch Ungarn und Polen, überschreitet dieser Wert zumeist 5 Punkte. «Es wird deutlich, dass eine zunehmende Krankheitsaktivität sehr stark mit der geringeren Wirtschaftskraft der Länder korreliert», sagte Sokka in

Barcelona. Der scheidende Präsident der EULAR, Professor Tore Kvien aus Norwegen, nahm diese klaren Aussagen zum Anlass, darauf zu drängen, das Ungleichgewicht der RA-Versorgung in Europa abzubauen und allen Bürgern eine adäquate Therapie zu ermöglichen.

### Biologika auf dem Vormarsch

Egal, welche Therapie gewählt werde, der Krankheitsverlauf sollte möglichst engmaschig überwacht werden, und zwar am besten alle zwei bis drei Monate, sagte der neue EULAR-Präsident Professor Ferdinand Breedveld. Viele Experten waren sich überdies darin einig, mit einer Biologikatherapie nicht zu zögern, wenn keine rasche, adäquate Besserung durch die Behandlung mit DMARD eintritt. Nicht nur zu den in der Schweiz schon zugelassenen Biologika wie Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®), Rituximab (MabThera®) oder Adalimumab (Humira®) wurden in Barcelona eine Fülle aktueller Studienergebnisse vorgestellt –, auch eine ganze Reihe neuer Biologika steht vor der Zulassung oder in Phase-II/III-Studien. Tocilizumab ist der erste humanisierte monoklonale Antikörper gegen den Interleukin-6-(IL-6-)Rezeptor und verhindert so die entzündungsfördernde Wirkung von IL-6 auf die Zelle. Dies eröffnet einen ganz neuen Ansatz bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Die in Barcelona vorgestellten Ergebnisse einer multinationalen Phase-III-Studie mit Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer RA litten, zeigen, dass eine Behandlung mit Tocilizumab plus Methotrexat im Vergleich zu einer Methotrexat-Monotherapie die Krankheitssymptome deutlich vermindert.

Auch ein neuer TNF- $\alpha$ -Hemmer steht vor der Zulassung. Da es sich lediglich um das Fragment eines humanisierten Antikörpers (nämlich die antigenbindende Domäne) handelt, ist Certolizumab ein sehr kleines Molekül. Dadurch soll die Gewebegängigkeit erhöht sein. Durch die Pegylierung des Moleküls konnte zudem die Halbwertszeit von Certolizumab verlängert werden. Eine längere Zirkulation und eine höhere Effektivität seien die Folge, erklärte Professor Edward C. Keystone aus Toronto. Eine weitere Neuigkeit ist, dass die Substanz nicht in tierischen Zellen, sondern in Bakterien hergestellt wird.

In Phase-II-Studien befindet sich «CP-690,550 (CP)», ein Inhibitor des Enzyms Janus-Kinase-3 (JAK3). Das Enzym spielt bei der Aktivierung mehrerer Zytokine (Interleukin 2, 4, 7, 9, 15 und 21) eine Rolle, und es ist für die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten notwendig. JAK3 gilt daher als ein Schlüsselprotein. Wird die Kinase JAK3 gehemmt, unterbleibt die Signaltransduktion und die Aktivierung dieser Zytokine.

Ebenfalls neue Phase-II-Resultate wurden zum neuen monoklonalen Antikörper Belimumab vorgelegt. Er bremst die B-Lymphozyten-Stimulation und reduziert so die Aktivität der Immunzellen. In der Studie erhielten Lupuserhythematodes-(SLE-)Patienten zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie Belim-

umab oder Plazebo. Nach 52 Wochen sprachen 46 Prozent der Patienten auf die Therapie an.

Ofatumumab ist ein gegen das CD20-Antigen auf B-Zellen gerichteter Antikörper. In einer in Barcelona vorgestellten Phase-II-Studie wurden 225 zuvor erfolglos therapierte Patienten mit akuter RA mit dem Antikörper behandelt und unter anderem nach der vom American College of Rheumatology (ACR) ausgearbeiteten Standardmethode bewertet. Nach 24 Wochen wurde bei 46 Prozent der mit Ofatumumab behandelten Patienten ein ACR20-Ansprechen erreicht, 24 Prozent erreichten ein ACR50-Ansprechen und 6 Prozent ein ACR70-Ansprechen. Patienten der Plazebogruppe wiesen eine signifikant geringere Besserung auf.

Gegen den RANK-Liganden (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B ligand) ist der neue humane monoklonale Antikörper Denosumab gerichtet. Der RANK-Ligand ist ein für die Differenzierung und das Funktionieren von Osteoklasten essenzieller Mediator. Durch die Blockade dieses Liganden soll dem Abbau des Gelenkknochens bei RA entgegengewirkt werden. In Barcelona wurden neue Resultate einer Phase-II-Studie vorgestellt. Danach habe die Denosumab-Behandlung zwar keinen Einfluss auf die klinischen RA-Werte, so Professor Désirée van der Heijde von der Universität Leiden, wohl aber gebe es radiologisch sig-

nifikant weniger Erosionen an den Gelenkflächen.

### **Zu guter Letzt: ein Gläschen zur RA-Protektion?**

So manche humoristische Bemerkung löste eine epidemiologische Studie zu Alkoholkonsum und RA-Risiko unter den aufmerksamen Zuhörern am Kongress in Barcelona aus. Tierversuche mit Mäusen hatten einen protektiven Effekt von Alkoholkonsum gegen RA gezeigt (ohne einen Wirkmechanismus aufdecken zu können). Dr. Henrik Källberg vom Karolinska-Institut in Stockholm und sein Team wollten herausfinden, ob dieser Effekt auch bei Menschen nachweisbar sei und verglichen darum 1207 neu diagnostizierte RA-Patienten mit einer 871-köpfigen Kontrollgruppe im Alter von 18 bis 70 Jahren. Über einen Fragebogen wurden Angaben zum Lebensstil, einschliesslich Alkoholkonsum und Rauchverhalten, erfasst und gleichzeitig DNA-Proben zur Feststellung von HLA-DRB1-SE-Allelen analysiert sowie der CCP-Antikörper-Status (zyklisches citrulliniertes Peptid) bestimmt. Je höher der Alkoholkonsum (vor allem in Form von Wein), desto geringer war das Risiko, eine RA zu entwickeln. Dabei boten schon drei Gläser Bier oder Wein pro Woche einen gewissen Schutz vor rheumatischen Entzündungen, sagte Källberg. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig vom CCP-Status der Patienten. Die negativen Einflüsse des Rauchens oder einer ungünstigen genetischen Anlage auf die Entwicklung von RA wurden durch den Konsum von Alkohol zumindest etwas ausgeglichen. Trotzdem sei Rauchen auch bei hohem Alkoholkonsum immer ein RA-Risikofaktor, betonte Källberg. Das höchste Risiko für die Entwicklung einer RA hatten demnach rauchende Teilnehmer mit HLA-DRB1-SE-Allel, die wenig oder nie Alkohol anrührten. Vielleicht wollen uns die schwedischen Forscher ja Folgendes sagen: Wenn man schon raucht, sollte man wenigstens noch dazu trinken ... ■

#### **Kasten: Kriterien des DAS 28**

- Anzahl geschwollener Gelenke
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der ersten Stunde
- Patientenurteil zur Krankheitsaktivität
- Werte zwischen 0 und 3,2 entsprechen einer fehlenden bis geringen Krankheitsaktivität = «grüner Bereich», dabei wird noch einmal unterschieden: Werte zwischen 0 und 2,6 entsprechen einer sehr niedrigen Krankheitsaktivität = «tiefgrüner» Bereich
- Werte zwischen 3,3 und 5,1 entsprechen einer mittleren Krankheitsaktivität = «gelber Bereich»
- Werte oberhalb von 5,1 bis 10 entsprechen einer hohen Krankheitsaktivität = «roter Bereich»

DAS: Disease Activity Score; im Gegensatz zu den ACR-Kriterien des American College of Rheumatology erlaubt der DAS eine kontinuierliche Beurteilung des Krankheitsverlaufs; 28 Gelenke werden für den DAS 28 beurteilt.

*Klaus Duffner*

Erstpublikation in TMJ 5/2007.