

# Tocilizumab verhindert fortschreitenden Gelenkschaden unabhängig von der entzündungshemmenden Wirkung

Vergleich von MTX plus Tocilizumab und MTX plus Plazebo bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

An einer grossen Stichprobe der individuellen Patientendaten der LITHE-Studie wurde untersucht, ob die Hemmung von Interleukin-6 mit Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis über die Wirkung auf die Krankheitsaktivität hinaus mit der Gelenkdestruktion interferiert.

## ANNALS OF RHEUMATIC DISEASES

Ausmass und Fortschreiten der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis (RA) stehen primär mit dem Grad des Entzündungsprozesses in Zusammenhang. Das Fortschreiten der Destruktion ist besonders in geschwollenen, also stark entzündeten Gelenken zu beobachten. Diese Zusammenhänge gelten sowohl für den natürlichen Verlauf als auch für die Entwicklung unter Therapie mit synthetischen DMARD (disease modifying antirheumatic drugs). Neu und bemerkenswert war daher die Beobachtung, dass Biologika, die den Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ) hemmen, zusammen mit Methotrexat (MTX) in der Lage sind, die radiologische Progression der Gelenkerstörung selbst bei fortbestehender Krankheits-

aktivität aufzuhalten. Neben TNF- $\alpha$  spielen bei RA offenbar weitere Zytokine eine pathogenetische Rolle. So aktiviert Interleukin (IL-)6 eine ganze Kaskade von Entzündungsprozessen, die zu einer Schwächung der Knorpelmatrix und zur Osteoklastenaktivierung führt. Tocilizumab, ein Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper, hat sich entsprechend bei RA als wirksam erwiesen. Die vorliegende Studie wollte prüfen, ob für dieses neuere Biologikum ebenso wie für TNF- $\alpha$ -Hemmer gilt, dass es mit der Gelenkerstörung über den Einfluss auf die Synovitis hinaus interferiert.

### Methodik

Die Autoren erhielten vom Sponsor eine zufällig bestimmte 90-Prozent-Stichprobe von Patientendaten der Studie TociLizumab Safety and THE Prevention of Structural Damage (LITHE), welche die Auswirkungen von Tocilizumab (TCZ, Actemra®) bei Patienten mit aktiver RA trotz MTX-Behandlung untersucht hat. Bei 117 Patienten war Plazebo zu MTX hinzugefügt worden, bei 414 TCZ alle 4 Wochen. Ausgangs- und 1-Jahres-Daten für die klinischen und serologischen Variablen wurden mit Messparametern für die Gelenkerstörung (Veränderung des total genannten modifizierten Sharp-Scores [TGSS] nach 1 Jahr, TGSS-Progression, Erosion und Gelenkspaltverschmälerung [joint space narrowing, JSN]) jeweils in Gruppen mit tiefer und hoher Krankheitsaktivität verglichen.

### Resultate

Die TGSS-Veränderung war unter TCZ im Vergleich zu Plazebo geringer ( $0,29 \pm 0,96$  vs.  $0,90 \pm 1,92$ ;  $p = 0,0007$ ). Bei den Patienten, die Plazebo erhalten hatten, ergaben sich eine signifikante

Korrelation der TGSS-Veränderung mit der Krankheitsaktivität (simplified disease activity index [SDAI]) und der Anzahl geschwollener Gelenke sowie ähnliche Trends für das C-reaktive Protein. Ähnliche Korrelationen wurden auch für den SDAI, den klinischen Krankheitsaktivitätsindex sowie Krankheitsaktivitätsscore nach 1 Jahr und die radiologischen Veränderungen nach 1 Jahr beobachtet ( $p = 0,002-0,006$ ). Im Gegensatz dazu ergab sich bei den mit TCZ plus MTX behandelten Patienten für keine der Ausgangs- und 1-Jahres-Variablen eine signifikante Korrelation mit den Veränderungen im Röntgenbefund, was als Hinweis auf eine Aufhebung der Assoziation der Verbindung zwischen Krankheitsaktivität und Gelenkschaden durch TCZ interpretiert werden kann.

Schliesslich war bei Patienten in Remission oder mit geringer Krankheitsaktivität die Progression von TGSS, Erosionen und JSN zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (TGSS  $0,4 \pm 1,1$  unter Plazebo,  $0,2 \pm 0,7$  unter TCZ,  $p = n.s.$ ), bei Patienten mit mittlerer oder hoher Krankheitsaktivität fiel das Fortschreiten der Gelenkschäden jedoch signifikant deutlicher aus (TGSS  $1,2 \pm 2,2$  vs.  $0,4 \pm 1,2$ ;  $p = 0,0009$ ).

### Diskussion

«Die hier vorgestellten Daten deuten darauf hin, dass TCZ plus MTX die übliche Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und Gelenkschaden aufhebt», kommentieren die Autoren. Dieser Schluss basiert auf der Beobachtung, dass bei RA-Patienten, die zuvor auf MTX nicht ausreichend angesprochen hatten, selbst bei weiterhin mittlerer oder hoher Krankheitsaktivität unter TCZ-Therapie das Fortschreiten der Gelenkschädigung nicht stärker war als bei denjenigen Patienten, die unter TCZ plus MTX eine geringe Krankheitsaktivität oder Remission erreicht hatten. ❖

### Halid Bas

Josef S. Smolen et al.: Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis* (2011). doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200395.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde teilweise unterstützt von Roche sowie durch EU-Forschungsgelder.

## Merksatz

- ❖ Die Hemmung von Interleukin-6 mit Tocilizumab verzögert das Fortschreiten der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis unabhängig von der Auswirkung auf die Krankheitsaktivität.