

# Neue Mittel gegen rheumatoide Arthritis

## Wirkungen und Nebenwirkungen

NEW ENGLAND JOURNAL  
OF MEDICINE

Mehrere neue Arzneimittel gegen die rheumatoide Arthritis sind auf den Markt gekommen oder befinden sich in der Erprobung. Nancy J. Olson and C. Michael Stein stellen sie im «New England Journal of Medicine» vor.

Welches Antigen dafür verantwortlich ist, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Immunantwort ausgelöst wird, die dann zu den selbstzerstörerischen Folgen für die betroffenen Gelenke führt, ist noch nicht klar. Doch man weiss inzwischen recht genau, wie die einzelnen Vorgänge dieses Autoimmungeschehens ablaufen und mit welchen Substanzen man sie unterbinden oder hemmen kann. Es sind spezifische T-Lymphozyten, CD4+-T-Zellen, auf die ein Antigen trifft und die die Proliferation von anderen T-Zellen sowie von B-Zellen auslösen. Zu Plasmazellen gereifte B-Lymphozyten produzieren dann oft spezielle Antikörper, die Rheumafaktoren. Es handelt sich dabei um Auto-Antikörper gegen menschliche Immunglobuline. Diagnostisch am wichtigsten sind die Immunglobuline der Klasse M gegen die Immunglobuline der Klasse G. Doch nur bei 64 bis 89 Prozent der Patienten finden sich Rheumafaktoren.

Ausser den Lymphozyten sind noch weitere Entzündungszellen, wie einwandernde Monozyten, Makrophagen und Fibroblasten, wichtig. Sie produzieren eine Reihe von Zytokinen, so den Tumornekrosefaktor alpha, das Interleukin-1 sowie Kollagenasen und Metalloproteinasen, welche Schädigungen von Knochen-, Knorpel- und Weichteilgeweben verursachen. Diese Entzündungszellen werden angezogen, wenn sich Komplement-Proteine an die IgM-Rheumafaktoren binden.

### Leflunomid – besser verträgliche Basistherapie?

Ganz am Anfang der Entzündungsprozesse setzt Leflunomid (Arava®) an, welches die Pyrimidin-Synthese hemmt und daher antiproliferativ wirkt, da aktivierte Lymphozyten von Pyrimidin abhängig sind (*Abbildung*). Leflunomid ist die Vorstufe der wirksamen Form, wird oral eingenommen, in der Leber metabolisiert und zu je 50 Prozent via Galle und Urin ausgeschieden. Wenn nicht eine Aufsattdosis von 100 mg täglich über drei Tage gegeben wird, kann eine Vorlaufzeit von bis zu zwei Monaten nötig sein, bis mit der Standarddosis von 20 mg pro Tag ein stabiler Wirkspiegel erreicht ist. Die Proteinbindung ist stark und die Halbwertszeit mit 15 bis 18 Tagen lang, was ein einfaches Therapieschema erlaubt, doch es dauert andererseits auch lange, bis die Substanz eliminiert ist. Daher kann es bei starken Nebenwirkungen nötig sein, mit 3 x 8g Colestyramin über bis zu 11 Tage die hepatoenterale Wiederaufnahme zu hemmen.

Unerwünschte Wirkungen sind vor allem gastrointestinale Unverträglichkeit, Hepatotoxizität, seltener Hauterscheinungen, reversible Alopezie und Hypertonie. Leflunomid

## Merk-sätze

- Neue Rheumamedikamente greifen gezielt in den Entzündungsprozess ein.
- Zu den Substanzen gehören u.a. Leflunomid, Tumornekrosefaktorantagonisten und Anakinra.
- Die Substanzen scheinen gut wirksam, sind aber schweren Fällen vorbehalten und können mitunter nicht unerhebliche Nebenwirkungen hervorrufen.

ist teratogen. Kontraindiziert ist Leflunomid daher in Schwangerschaft und Stillzeit, ausserdem bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, bei Status nach Hepatitis B und C, bei HIV-Positivität, bei Alkoholabusus und bei Zytopenien. Doch alles in allem ist die Hepatotoxizität nicht gross. Zwar werden oft (bei bis zu 5% der Behandelten) erhöhte Transaminasen gesehen, doch nur selten schwere Leberschäden. Das Risiko nimmt jedoch zu, wenn eine Kombinationsbehandlung mit dem Purinsynthesehemmer Methotrexat durchgeführt wird. Diese beiden Substanzen wirken synergistisch, doch Leflunomid kann auch statt Methotrexat gegeben werden. Die Wirkung von Leflunomid ist sehr gut, doch die Leberwerte sollten am Anfang der Therapie zweiwöchentlich, später alle zwei Monate kontrolliert werden. Interaktionen wurden

## Neue Mittel gegen rheumatoide Arthritis

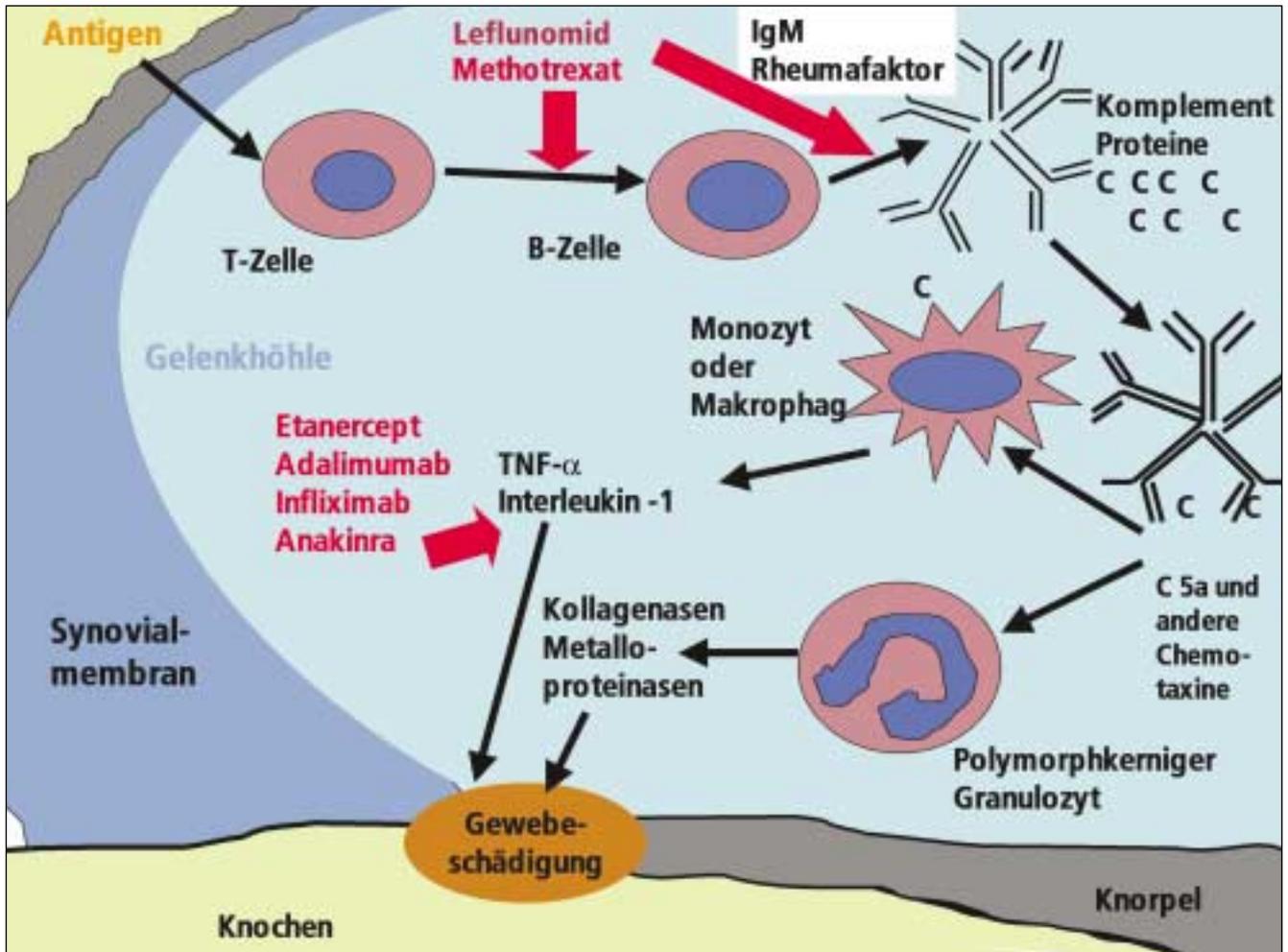


Abbildung: Angriffspunkte neuer Rheumamedikamente

mit Warfarin beobachtet, dessen Wirkung verstärkt wird, sowie mit Rifampin, welches die Konzentration der aktiven Metabolite um bis zu 40 Prozent ansteigen lässt.

### Tumornekrosefaktor-Antagonisten

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) ist ein Zytokin, das von aktivierten Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten sezerniert wird und entzündliche Reaktionen auslöst und aufrechterhält. Arthritispatienten haben hohe TNF-alpha-Konzentrationen in ihrer Synovialflüssigkeit, was oft zu Knochenerosionen führt. Moderne TNF-Antagonisten wie Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>, von Wyeth), Infliximab (Remicade<sup>®</sup>, von Essex Chemie) und Adalimumab (Humira<sup>®</sup>,

von Abbott) verhindern, dass das Zytokin an seinen Rezeptoren andockt, und lysieren Zellen, die TNF-alpha auf ihrer Zelloberfläche haben. Sie werden subkutan injiziert oder infundiert. Sie zählen zu den effizientesten Medikamenten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, die bereits nach Tagen bis Wochen wirken, doch ihr Preis ist hoch. Noch gibt es zu wenig Studien, um Vergleiche über die erwünschten und nicht erwünschten Wirkungen der einzelnen Substanzen zu machen. Äusserst mager ist auch die Datenlage, was mögliche Assoziationen zwischen TNF-Antagonisten und Herzinsuffizienz und demyelinisierenden Erkrankungen betrifft. Vorsichtshalber jedoch sollte auf Infektionskrankheiten geachtet werden, insbesondere auf Tuber-

kulose und Histoplasmose, und in diesen Fällen auf eine Gabe von TNF-Antagonisten verzichtet werden, bis die Erkrankung kuriert ist. Da jedoch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ernste und chronische Infektionserkrankungen zweimal so häufig wie bei Gesunden auftreten, lässt sich schwer sagen, ob dort wirklich ein Zusammenhang mit der TNF-Antagonisten-Therapie besteht oder nicht. Das Gleiche gilt für das Auftreten von Lymphomen. Allen TNF-Antagonisten gemeinsam ist jedoch, dass sie nicht nur bei rheumatoider Arthritis, sondern auch bei anderen Erkrankungen gute Wirkungen zeigen, so bei Psoriasis, ankylosierender Spondylitis, juveniler Arthritis, Morbus Still, Uveitis und Vaskulitiden. Infliximab hilft gut bei M. Crohn.

## Neue Mittel gegen rheumatoide Arthritis

Tabelle: **Neue Mittel gegen rheumatoide Arthritis**

Wirkstoff Präparat	Wirkung	Darreichungs- form	Normale Dosierung	Halbwerts- zeit	Unerwünschte Wirkungen	Kontrollen
<b>Leflunomid</b> <b>Arava®</b>	Hemmt Pyrimidin- Synthese	Oral	Aufsättigung mit 100 mg/Tag während drei Tagen, Erhaltungsdosis 20 mg/Tag	2 Wochen	Hepatotoxizität Teratogenität Gastrointestinale Beschwerden Hypertonie	Blutbild und Transaminasen zu Therapiebeginn, dann monatlich, bis stabil. Dann alle 2 bis 3 Monate wieder- holen
<b>Etanercept</b> <b>Enbrel®</b>	Bindet TNF- $\alpha$ und TNF- $\beta$	Injektion subkutan	25 mg zweimal/Woche oder einmal 50 mg/Woche	4 Tage	Kann Infekte begünstigen Fragliche Assoziation mit Lymphomen	Klinisch Infektionen abklären und überwachen, vor allem auf Tuberkulose, Histoplasmose, Aspergillose, Kokzidioidomykose, Listeriose, Pneumocystis carini, Pneumonie, Kryptokokkose, Zytomegalie achten, insbeson- dere in den ersten zwei bis fünf Monaten der Therapie
<b>Adalimumab</b> <b>Humira®</b>	Menschlicher Anti-TNF- $\alpha$ -AK	Injektion subkutan	40 mg jede zweite Woche	2 Wochen		
<b>Infliximab</b> <b>Remicade®</b>	Chimärischer Anti-TNF- $\alpha$ -AK	Infusion intravenös	3 mg/kg KG in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen Bei ungenügendem Anspre- chen kann Dosis langsam auf maximal 10 mg/kg KG erhöht werden	9 Tage		
<b>Anakinra</b> <b>Kineret®</b>	Interleukin-1- Rezeptor- Antagonist	Injektion subkutan	100 mg täglich	6 Stunden	Hautreizungen an Injektionsstelle Infekte	Blutbild zu Therapiebeginn, dann monatlich, bis zum 3. Monat, dann alle 2 bis 3 Monate wiederholen

### Wenn sonst nichts hilft: Anakinra

Interleukin-1 induziert andere Interleukine und die Zyklooxygenase 2. Als erfolgreiche Hemmsubstanz hat sich Anakinra (Kineret®, von Amgen) erwiesen, eine rekombinante Form des menschlichen TNF-alpha-Rezeptorantagonisten. Es wird subkutan injiziert und erhielt kürzlich die europäische Marktzulassung, nachdem es durch die FDA zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen worden war, wobei sich die Indikation aber auf erwachsene Patienten beschränkt, die auf andere Therapien, wie beispielsweise Methotrexat allein, nur unzureichend ansprechen. Die Wirkung ist gut. Da die Elimination vorwiegend renal erfolgt, sollte die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz verringert werden. Möglicherweise besteht auch bei Anakinra ein Zusammen-

hang mit einem grösseren Infektionsrisiko, selten wurden zudem reversible Neutro- und Thrombopenien beschrieben.

### Neue Medikamente: Wirksam, aber teuer

Auch bei schwersten Fällen von rheumatoider Arthritis besteht Hoffnung auf Therapie. Heutzutage gibt es eine grosse Palette von Substanzen, welche in den verschiedensten Phasen des Autoimmunprozesses eingreifen. Daher wird inzwischen eine primäre Kombinationstherapie mit zwei bis drei Medikamenten diskutiert. Weitere Substanzen sind in der klinischen Prüfung, und die ersten klinischen Resultate wirken Erfolg versprechend, so bei Tacrolimus (Prograf®) und Rituximab (MabThera®). Pegylierte, lösliche TNF-Rezeptorantagonisten und Substanzen, die Zytokine fangen, Interleukine abblocken,

die Spaltung der Komplementkomponente C5 beim Menschen verhindern oder Adhäsionsmoleküle hemmen, sind weitere Optionen. ●

*Nancy J. Olson and C. Michael Stein: New Drugs for Rheumatoid Arthritis. NEJM 2004; 350: 2167-2179.*

*Annette Thommen*

Diese Arbeit wurde vom Center for Education and Research on Therapeutics des Amerikanischen Gesundheitsdienstes finanziert.

Interessenkonflikte: Dr. Olson gibt an, im Verlauf der letzten zwei Jahre ein Honorar von Aventis und Forschungsgelder von Bristol-Myers Squibb erhalten zu haben.