

# Weitere Biologika helfen gegen rheumatoide Arthritis

Nach den Tumornekrosefaktor-Hemmern sind jetzt auch die B- und T-Zellen im Visier

In den letzten Jahren haben neue Medikamente, die auf einer Hemmung der zerstörerischen Wirkung des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF- $\alpha$ ) basieren, in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Revolution gebracht. Nicht alle Patienten profitieren jedoch von diesen Biologika, weshalb die Suche nach neuen Wirkprinzipien weitergeht.

## THE LANCET

Die Ursache der rheumatoiden Arthritis bleibt unbekannt. Die letzten Dekaden haben aber in etliche pathogenetische Mechanismen Licht gebracht. Eine Vielzahl von Zellen versammeln sich in der Synovia der betroffenen Gelenke, angezogen durch verschiedene Adhäsionsmoleküle auf aktivierten Endothelzellen. Mit der Arthritis in Zusammenhang stehende Antigene werden wahrscheinlich den T-Zellen durch spezielle Antigen-präsentierende Zellen (dendritische Zellen, Makrophagen, aktivierte B-Zellen) angeboten. Dieser Vorgang bedeutet eine Verbindung mit gewissen antigenen Peptiden und Oberflächeneigenschaften der Zelle, die sich in einem auffällig gehäuften Vorkommen des HLA-DRB1\*04-Clusters bei Patienten mit rheumatoider Arthritis widerspiegeln. Von den krankheitsassoziierten HLA-DR-Allelen nimmt man an, dass sie die arthritiserfordernden Peptide präsentieren, was zu einer Stimulation und Vermehrung Autoantigen-spezifischer T-Zellen in den Gelenken und wohl auch in Lymphknoten führt. Zur vollen T-Zell-Aktivierung ist aber jeweils noch ein weiteres Signal notwendig, das über die Bindung eines anderen Liganden an Antigen-präsentierende Zellen vermittelt wird. T-Zellen in der Synovialmembran gehören gewöhnlich zur T-Helfer-1-Subspezies. Eine Aktivierung führt zur Ausschüttung von verschiedenen Lymphokinen wie Interleukin-2 oder Interferon- $\gamma$ . Die stimulierten T-Zellen bewirken eine Aktivierung von Makrophagen, B-Zellen, Fibro-

## Merksätze

- Nach den Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Hemmern sind bei der rheumatoiden Arthritis neue Therapieziele in den Bereich klinischer Therapien gerückt.
- In dieser Indikation sind in der Schweiz neu die Biologika Rituximab (B-Zell-Inhibition) und Abatacept (T-Zell-Aktivierungshemmung) zugelassen worden.
- In absehbarer Zeit werden weitere Biologika mit unterschiedlichen Angriffspunkten das wissenschaftlich und wirtschaftlich interessante Therapiegebiet bereichern.

blasten und Osteoklasten. Die aktivierten B-Zellen differenzieren sich zu Plasmazellen, die verschiedenste Antikörper, darunter auch Autoantikörper, sezernieren. Bekannt und für die Diagnostik genutzt sind beispielsweise Antikörper gegen IgG (Rheuma-Faktor) oder zyklische citrullinierte Peptide (cCP-AK). Zwischen den verschiedenen Zellarten und ihren oberflächlichen Rezeptoren und den von ihnen ausgeschiedenen Botenstoffen herrschen rege Wechselbeziehungen, aber die allgemeine Hierarchie dieser molekularen Interaktionen bleibt noch rätselhaft, wie Josef S. Smolen und Mitautoren in ihrem sehr detaillierten Überblick in «The Lancet» schreiben. Das komplexe Geschehen bei der Entzündung und Zerstörung der Gelenke und gelenknahen Strukturen ist für die spezialisierte Forschung faszinierend und führt auch zu immer neuen möglichen Zielen für ein therapeutisches Eingreifen.

### Weshalb es weitere neue Therapien braucht

Traditionell wurde die rheumatoide Arthritis mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Glukokortikoiden und krankheitsmodifizierenden Substanzen (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) behandelt. Nur DMARD und bis zu einem gewissen Grad Steroide können die entzündlich-destruktiven Prozesse hemmen. Am häufigsten eingesetztes DMARD ist Methotrexat, das den Grundpfeiler der meisten heutigen Behandlungen bei rheumatoider Arthritis bildet. Die Substanz ist in den letzten

Jahren zusammen mit verschiedenen neueren Biologika in randomisierten kontrollierten Studien eingesetzt worden, so mit Etanercept (Enbrel®) in TEMPO, mit Infliximab (Remicade®) in ASPIRE und mit Adalimumab (Humira®) in PREMIER. Die Autoren streichen als wichtige Beobachtung heraus, dass je nach Patientenpopulationen mit allen Wirkstoffen recht unterschiedliche Ansprechraten und in den Placebogruppen jeweils ein beachtlicher Placeboeffekt zu Tage traten.

Adalimumab, Etanercept und Infliximab richten sich alle gegen TNF- $\alpha$  und erwiesen sich als wirksamer als die Monotherapie mit Methotrexat; am wirksamsten ist jedoch jeweils die Kombination von TNF-Inhibition plus Methotrexat. Auch mit dieser Kombinationsbehandlung bleibt jedoch ein Anteil an Patienten, deren Krankheitsaktivität nicht gestoppt werden kann. Die TNF- $\alpha$ -Blockade scheint jedoch in der Lage zu sein, die Entzündungsprozesse von der Destruktion abzukoppeln.

Heute herrscht die Ansicht, dass bei rheumatoider Arthritis möglichst früh und möglichst vollständig eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erfolgen muss, damit möglichst gute klinische, funktionelle und radiologische Behandlungserfolge Realität werden. Klar ist aber auch, dass mit der TNF- $\alpha$ -Hemmung etliche Patienten entweder ihre anfänglich gute Behandlungsreaktion verlieren können oder von Anfang an nicht ausreichend oder überhaupt nicht ansprechen, dass also weitere Therapieoptionen über andere Ziele notwendig sind.

### **Neue Therapieoptionen**

*Rituximab* (MabThera®) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD20-Antigen auf reifen B-Zellen und auf Prä-B-Zellen richtet. Rituximab wird seit Langem zur Behandlung des Non-Hodkin-Lymphoms eingesetzt und ist nun auch in den USA und in Europa bei rheumatoider Arthritis (nach Versagen einer oder mehrerer Anti-TNF- $\alpha$ -Therapien) zugelassen. Der Einsatz beruht auf der Vorstellung, dass B-Zellen in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielen. Rituximab führt beispielsweise zu einer beträchtlichen Reduktion des Rheuma-Faktors. In allen klinischen Studien kam es zu einer raschen und vollständigen B-Zell-Dezimierung (CD19 + -Zahlen), die gewöhnlich für sechs Monate anhielt. Die klinische Wirksamkeit war ab etwa acht Wochen ersichtlich. Kommt es zu einer B-Zell-Restitution, nimmt die Krankheitsaktivität auch wieder zu. Um die Behandlungseffektivität zu erhalten, ist also eine Langzeitbehandlung (zusammen mit kontinuierlichem wöchentlichem Methotrexat) notwendig. Häufigste Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen, vor allem nach der ersten Infusion, die mitunter behandelt werden müssen, aber nur selten zum Therapieabbruch zwingen.

Unter Rituximab sind ernsthafte Infektionen häufiger, obwohl in den klinischen Studien opportunistische Infekte, insbesondere mit *Mycobacterium tuberculosis*, nicht beobachtet wurden. Insgesamt bleiben unter Rituximab die Immunglobulin-konzentrationen im Normbereich, bei manchen Patienten fallen jedoch die IgM unter die Normgrenze.

Noch ist über die Auswirkungen einer Rituximab-Langzeitbehandlung bei rheumatoider Arthritis wenig bekannt.

*Abatacept* (Orenzia®), ein rekombinantes Fusionsprotein, das die T-Zell-Aktivierung hemmt, kann heute (jeweils zusammen mit Methotrexat, aber nicht zusammen mit TNF- $\alpha$ -Blockern) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eingesetzt werden, die auf DMARD oder Anti-TNF- $\alpha$ -Therapien nicht angesprochen haben. In den klinischen Studien erzielte Abatacept gute Ergebnisse und war im Vergleich zu Infliximab etwas wirksamer und besser verträglich. Häufigste Nebenwirkungen waren Kopfweh, Nasopharyngitis und Benommenheit. Insgesamt waren direkte Infusionsnebenwirkungen etwa doppelt so häufig wie unter Placebo (8,8% vs 4,1%). Infektionen waren unter Abatacept/Methotrexat häufiger als unter Placebo/Methotrexat (3,9% vs. 2,3%), opportunistische Infektionen wurden nicht beobachtet. Ernsthafte Infektionen waren jedoch unter Kombination mit Etanercept deutlich häufiger.

### **Zukunftsansichten**

Einen weiteren neuen Angriffspunkt hat *Tocilizumab* (bisher in der Schweiz noch nicht zugelassen), das sich gegen das Interleukin 6 richtet. Dies ist ein Zytokin mit mehrfachen Wirkungen wie Aktivierung von T-Zellen, Makrophagen sowie Osteoklasten, und es ist als Mediator der hepatischen Akut-Phase-Reaktion wichtig. Tocilizumab wirkt bei rheumatoider Arthritis ebenfalls zusammen mit Methotrexat viel besser als allein. Was der Antikörper schlussendlich bringen wird, wird sich zeigen, es handelt sich jedoch um eine Therapie, die zu Steigerungen von Cholesterin- und Triglyzeridspiegeln führt und bei mehr als zehn Prozent der Patienten mit einer Neutropenie einherging. Auf dem Gebiet der rheumatologischen Autoimmunerkrankungen herrscht rege klinische Forschungstätigkeit. Als TNF- $\alpha$ -Blocker ist eben auch Certolizumab-Pegol (Cimzia®) eingeführt worden (in der Schweiz bisher nur beim M. Crohn), Golimumab dürfte bald folgen. Gegen die Knochendestruktion bei der rheumatoiden Arthritis wäre eine Hemmung der Osteoklastenaktivierung, etwa mit Denosumab, das bisher bei Osteoporose erprobt wird, interessant. Es gibt auch Hinweise für die Effektivität von Bisphosphonaten in der Verhinderung von Knochenerosionen (nicht aber in der Hemmung der Krankheitsaktivität).

Die in Entwicklung und Erprobung befindlichen neuen Biologika versprechen einiges und sind als Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten bei jenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auch heute keine vollständige und langfristige Kontrolle ihrer Krankheit erreichen, willkommen. ■

Josef S. Smolen et al. (Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria): New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-1874.

Interessenkonflikte: Die Autoren deklarieren Beratungs- und Forschungstätigkeiten für alle grossen Firmen mit Interessen auf dem Gebiet der Biologika in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

**Halid Bas**