

Wenn der TNF-Blocker nicht wirkt

Therapiemöglichkeiten bei rheumatoider Arthritis

Heute sind die Behandlungsmöglichkeiten bei der rheumatoiden Arthritis wesentlich breiter. Dies eröffnet Perspektiven wenn die Basistherapie oder die Behandlung mit einem TNF-Blocker nicht ausreichend ist.

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Die gängigen Empfehlungen sehen bei rheumatoider Arthritis in der Regel zunächst Therapieversuche mit Methotrexat (MTX) und allenfalls mit einem zweiten konventionellen Basistherapeutikum wie Leflunomid vor. Bei ungenügendem Therapieansprechen kommt dann ein Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)Blocker zusammen mit MTX (oder auch einem anderen Basistherapeutikum) zum Zuge.

Zurzeit stehen 5 verschiedene TNF-Blocker zur Verfügung (*Kasten*). Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis fehlen bisher überzeugende Daten, die belegen, dass einer der TNF-Blocker anderen überlegen wäre, schreiben Annekatrin Georgi und Martin Aringer vom Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus an der TU Dresden in ihrer Übersicht. In den Behandlungsstudien erreichen 60 bis 70 Prozent der Patienten, für die MTX nicht ausreichend war, unter einem TNF-Blocker einen Behandlungserfolg. Dies bedeutet aber auch, dass mindestens ein Drittel der Patienten nur einen unzureichenden Therapieeffekt erfahren. Damit darf man sich heute nicht mehr zufrieden geben, denn es ist unbedingt eine sehr niedrige Krankheitsaktivität anzustreben. Diese wird allge-

mein mit dem Disease Activity Score (DAS) 28 gemessen und ist als ein DAS-28 < 2,6 definiert. Meist, so die deutschen Autoren, wird auch noch eine niedrige Krankheitsaktivität, zum Beispiel ein DAS-28 < 3,2, akzeptiert, weil so Patientenzufriedenheit und ein Stopp der radiografischen Progression zu erreichen sind.

Angesichts der hohen Kosten ist eine Therapie mit Biologika längerfristig nur zu vertreten, wenn ein eindeutiger Erfolg dokumentiert werden kann. In vielen Behandlungsfällen kommt der Zeitpunkt, an dem sich die Frage stellt, wie die Therapie geändert werden muss, wenn der erste TNF-Blocker nicht oder nicht mehr ausreichend wirkt. Eine Möglichkeit ist dann der Wechsel auf einen anderen TNF-Blocker, von denen ja heute gleich mehrere zur Verfügung stehen. Daneben gibt es jetzt aber auch 3 andere Biologika für die Weiterbehandlung, nämlich Rituximab, Abatacept und Tocilizumab (*Kasten*).

Rituximab

Die Anwendung dieses chimären monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers mit selektiver Wirkung gegen gewisse B-Zellen stützt sich vor allem auf die REFLEX-Studie, in der Patienten mit Nichtansprechen auf TNF-Blocker unter Rituximab/MTX signifikant häufiger ansprechen als unter Placebo/MTX. Auch die radiologische Progression wurde gehemmt. B-Zellen spielen bei der rheumatoiden Arthritis eine Schlüsselrolle, etwa indem sie Autoantikörper (Rheumafaktor, AK gegen citrullinierte Peptide) produzieren, aber auch autoreaktive T-Zellen aktivieren und proinflammatorische Zytokine (TNF, IL-1, IL-6, IFN-gamma) freisetzen. Das klinische Ansprechen auf Rituximab erfolgt relativ langsam, und das Maximum wird erst nach 3 bis 5 Monaten erreicht. Die Effekte von Rituximab halten dafür meist 6 bis 12 Monate an. Rituximab gilt aufgrund der langjährigen Erfahrung mit Lymphompatienten als relativ sicheres Medikament. Am ehesten treten Infusionsreaktionen auf (grippeähnliche Symptome, auch Nausea/Erbrechen, Pruritus, Schwindel und Atemnot), die durch langsame Infusionsgeschwindigkeit beziehungsweise geeignete Prämedikation gedämpft werden können. In Studien zur Langzeitsicherheit konnte eine erhöhte Rate schwerer bakterieller Infektionen nicht bestätigt werden. Wichtig bleibt die Überprüfung des Impfschutzes, da Schutzimpfungen unter B-Zell-Depletion nicht sicher wirken.

Abatacept

Auch dieses Biologikum, ein Hybridmolekül aus dem negativen kostimulatorischen Rezeptor CTLA-4 und Immunglobulin,

Merksätze

- ❖ Auch nach Nichtansprechen auf die Therapie mit einem ersten TNF-Blocker bleibt heute bei der rheumatoiden Arthritis die Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität das Ziel.
- ❖ In dieser Situation sind der Wechsel auf einen anderen TNF-Blocker sowie die neueren Wirkprinzipien Tocilizumab, Rituximab und Abatacept nachgewiesen wirksam.
- ❖ Zwischen den einzelnen Therapieansätzen gibt es Unterschiede in der Geschwindigkeit des Ansprechens und in den Sicherheitsprofilen.

Im Text erwähnte Wirkstoffe zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD)/Basistherapeutika

Methotrexat

Leflunomid (Arava®)

Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)Blocker

Etanercept (Enbrel®) TNF-Rezeptor-2-Immunglobulin-Hybridmolekül

Infliximab (Remicade®) chimärer monoklonaler Antikörper

Adalimumab (Humira®)..... vollhumaner monoklonaler Antikörper

Golimumab (Simponi®) vollhumaner monoklonaler Antikörper

Certolizumab pegol (Cimzia®)..... Fab-Teil eines humanisierten Antikörpers und Polyäthylenglykol (PEG)

Andere Wirkprinzipien

Rituximab (MabThera®) chimärer monoklonaler Anti-CD20-Antikörper (selektive Anti-B-Zell-Wirkung)

Abatacept (Orencia®) Hybridmolekül aus dem negativen kostimulatorischen Rezeptor CTLA-4 und Immunglobulin (Anti-T-Zell-Wirkung)

Tocilizumab (Actemra®)..... humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor

erhielt die Zulassung bei rheumatoider Arthritis, nachdem es bei Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf TNF-Blocker im Vergleich zu Placebo signifikant höhere klinische Ansprechraten und auch eine Verzögerung der radiologischen Progression bewirkt hatte. Abatacept hemmt das für die T-Zell-Aktivierung notwendige zweite Signal bei der Bindung des T-Zell-Rezeptors an präsentiertes Antigen. Die Verabreichung erfolgt zusammen mit MTX in Form einer Kurzinfusion. Auch hier geschieht die Entfaltung der vollen Wirksamkeit nur langsam, weshalb eine unzureichende Wirkung im Einzelfall erst nach 6 Monaten sicher festzustellen ist. Abatacept zeigt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, Infusionsreaktionen sind selten, Antikörper gegen Abatacept kommen vor, bedingen aber mehrheitlich keinen Therapieabbruch. Opportunistische Infektionen sind nicht häufiger, aber im Vergleich zu Placebo kommen schwerwiegende bakterielle Infektionen häufiger vor. Nach der heutigen, umfassenderen Datenlage treten Malignome unter Abatacept nicht häufiger auf als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu erwarten ist.

Tocilizumab

Tocilizumab ist der erste AK gegen den Interleukin-(IL)-6-Rezeptor. IL-6 ist ein stark proinflammatorisches Zytokin, fördert die Bildung von C-reaktivem Protein (CRP) sowie die Anämie bei chronischen Erkrankungen und hat einen direkten Einfluss auf T- und B-Lymphozyten, Granulo- und Monozyten sowie Endothelzellen. Es hemmt auch Osteoblasten, fördert die Ausdifferenzierung reifer Osteoklasten und trägt so zu Knochenverlusten und generalisierter Osteoporose bei. Tocilizumab wirkt bei biologikanaiven Patienten wie auch nach Nichtansprechen auf eine TNF-Blocker-Therapie. Radiografisch konnte eine deutliche Verzögerung der Gelenkerstörung dokumentiert werden. Tocilizumab wirkt zusammen mit MTX oder anderen Basistherapeutika, bei Bedarf aber auch als Monotherapie. Nach den Infusionen sind schwere Reaktionen sehr selten. Am häufigsten werden Infektionen als Nebenwirkung beobachtet, die Raten an

opportunistischen oder tuberkulösen Infekten sind aber nicht erhöht. Unter TNF-Blockern kommt es vor allem zu klinisch atypischen Reaktivierungen, demgegenüber waren unter Tocilizumab die meisten Tuberkulosefälle jedoch typische Erstinfektionen. Transaminasenerhöhungen und Neutropenien wurden relativ häufig beobachtet. In den ersten Behandlungsmonaten ist eine Erhöhung der Blutlipide zu beobachten, die aber für LDL- und HDL-Cholesterin gleichsinnig verläuft und damit den atherogenen Index und das Atheroskleroserisiko nicht steigern dürfte. Zusammen mit der CRP-Senkung könnte sich sogar eine gefäßschützende Wirkung ergeben, vorderhand fehlen dazu jedoch Langzeitstudien.

Differenzialtherapeutische Überlegungen

Wenn ein Patient mit rheumatoider Arthritis auf die erste TNF-Blocker-Behandlung nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen hat, kommen heute 4 prinzipielle Varianten für die weitere Therapie infrage: Wechsel auf einen der 4 weiteren TNF-Blocker oder Wechsel auf Rituximab, Abatacept oder Tocilizumab. Andere Therapievarianten sind demgegenüber heute unbedeutend geworden. Bis heute gibt es keine ausreichend belegten Unterschiede in der grundsätzlichen Wirksamkeit der 4 Varianten. Intuitiv ist gut nachvollziehbar, dass bei Nichtwirksamkeit eines TNF-Blockers der Wechsel auf einen zweiten oder gar dritten TNF-Blocker unterlegen wäre, während dies bei Unverträglichkeit des ersten TNF-Blockers nicht zuträfe. Dies legen Registerdaten nahe, kontrollierte Studien gibt es aber nicht. Dennoch sei, so die Autoren, bei nicht ausreichendem Erfolg einer Anti-TNF-Therapie der Wechsel auf die B-Zell-Depletion mit Sicherheit eine interessante Alternative. Insbesondere bei seropositiven Patienten sind die Ansprechraten insgesamt nicht schlechter als mit TNF-Blockern, der Effekt braucht aber wesentlich mehr Zeit. Bei älteren Patienten mit Risikofaktoren für bakterielle Infektionen erscheint Rituximab wegen des fehlenden Tuberkulose- und des geringen Risikos schwerer Infektionen als attraktiv; daneben sind die Behandlungskosten geringer als mit anderen Biologika.



NACHGEFRAGT

Dr. med. Adrian Forster.
Chefarzt Klinik St. Katharinental,
Diessenhofen

(TNF-Hemmer kontraindiziert; Mabthera® zu bevorzugen), eine dominierende humorale Entzündungsaktivität (oft besser durch Actemra® suppressierbar) oder ein generell stark erhöhtes Infektrisiko (unter z.B. Orenzia® wahrscheinlich geringer).

Ist der Wechsel von einem TNF-Hemmer zu einem anderen tatsächlich sinnvoll?

Forster: Ein Wechsel von einem TNF-Hemmer zu einem anderen ist dann sinnvoll, wenn ein TNF-Hemmer nicht vertragen wird,

«Ausnahmen bei Tuberkulose, multipler Sklerose, erhöhtem Infektrisiko»

Offenbar ist in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis einiges im Fluss. Hat es in der Schweiz schon Änderungen bei der Zulassung von Biologicals in dieser Indikation gegeben?

Dr. med. Adrian Forster: Tatsächlich ist es in der Schweiz möglich, bei unzulänglichem Ansprechen auf herkömmliche (synthetische) Basismedikamente nicht einen TNF-Hemmer, sondern Orenzia® (Abatacept) oder Actemra® (Tocilizumab) einzusetzen. MabThera® (Rituximab) ist in der Schweiz hingegen nur kassenzulässig, wenn eine vorgängige Anti-TNF-Therapie unzulänglich war.

Gibt es klinische Situationen, in denen man die «klassische» Reihenfolge MTX – TNF-Hemmer – andere Therapieprinzipien wie Tocilizumab oder Abatacept ändern darf respektiv muss?

Forster: Da mit den TNF-Hemmern die längsten klinischen Erfahrungen bestehen und da TNF-Hemmer den schnellsten Wirkungseintritt und besten antierosiven Effekt haben, ist es sinnvoll, diese als primäres Biologikum (wie im Artikel dargestellt) anzuwenden. Ausnahmen sind aber zum Beispiel ein Tuberkuloserisiko (geringer mit z.B. Orenzia®), eine multiple Sklerose

etwa wenn starke Hautreaktionen an der Injektionsstelle auftreten oder wenn es nach vorerst gutem Ansprechen zu einem Loss of Response gekommen ist, was besonders unter Remicade® gelegentlich beobachtet wird. Für einen TNF-Hemmer-Wechsel spricht zudem, dass die Wirkung rascher als bei den übrigen Biologika eintritt.

Verpasst man nicht wertvolle Zeit, in der es schon zu definitiven strukturellen Schäden an Gelenken kommt, wenn man zuerst MTX einsetzt, abwartet, ob es wirkt, dann die Therapie ausweitet, schliesslich ganz umstellt?

Forster: Der Beginn mit Methotrexat ist durchaus sinnvoll und entspricht auch den EULAR-Empfehlungen: Methotrexat ist viel kostengünstiger als ein Biologikum, es ist oft sehr gut wirksam und verträglich, und bis zu dessen Wirkungseintritt können überbrückend Steroide angewendet werden. Die Ausnahme eines Primäreinsatzes von TNF-Hemmern (nicht zugelassen!) würde ich nur bei ungenügender Wirkung, Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Steroiden, wie beispielsweise bei Kindern, erwägen.

«Die Kostimulationshemmung mit Abatacept ist die intellektuell vermutlich charmanteste Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis», schreiben Georgi und Aringer. An der wesentlichen Rolle autoreaktiver T-Zellen in der Pathogenese der Erkrankung bestehe wenig Zweifel, und die Erfolgsraten könnten sich an denjenigen der TNF-Blocker oder von Rituximab messen.

Für die erst seit kurzem verfügbare IL-6-Blockade mit Tocilizumab spricht, dass ihr Behandlungserfolg ebenso rasch eintritt wie derjenige der TNF-Blocker. Dieser monoklonale AK bewirkt eine noch deutlichere Normalisierung der Akut-Phase-Proteine und stellt daher bei Patienten mit ausgepräg-

ter Entzündung, Anämie und Müdigkeit häufig die beste Option dar. Ein Plus ist auch die gesicherte Möglichkeit der Kombination mit anderen Basistherapeutika und der Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit. Die Datenlage wird sich in den nächsten Jahren aber noch deutlich verbessern. ❖

Halid Bas

Annekatri Georgi, Martin Aringer: Therapiemöglichkeiten nach Nichtansprechen von TNF-Blockern bei rheumatoider Arthritis. J Miner Stoffwechs 2010; 17 (1): 15–20.

Interessenkonflikte: werden in der Originalpublikation nicht deklariert.