Rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA), Morbus Bechterew

Klinische und radiologische Remission ist möglich

Bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen hat sich in den letzten zehn Jahren enormes getan. Mit der Zulassung der TNF-alpha-Blocker ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht nur die klinische Remission von der Utopie in die Realität gerückt; auch die radiologisch nachweisbare Knochendestruktion lässt sich mit den Biologika langfristig aufhalten. Dies zeigten die am EULAR 2009 vorgestellten Zweijahresdaten der COMET-Studie. Die TNF-alpha-Blockade bei Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew lässt ebenfalls auf eine wesentlich bessere Krankheitskontrolle hoffen.

Mittlerweile ist unbestritten, dass die klinische Remission das oberste Therapieziel in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist. Zusätzlich wird heute die Wirksamkeit einer Therapie dadurch definiert, dass auch die strukturelle Destruktion an den Gelenken zum Stillstand kommt. Die traditionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) reduzieren zwar die Krankheitsaktivität, das Fortschreiten der Gelenkschädigung beeinflussen sie aber nur suboptimal (1–3).

Etanercept plus Methotrexat: die COMET-Studie

COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept in Active Early Rheumatoid Arthritis) ist die erste grössere klinische Studie zur Behandlung der RA mit Etanercept (Enbrel®) im Frühstadium mit der klinischen Remission (DAS28 unter 2,6) als primärem Studienendpunkt. Weitere klinische Endpunkte waren die Funktion im Alltag, gemessen mit dem HAQ-Score, und das Verzögern der radiologisch sichtbaren Progression (Total Sharp-Score). Die Einjahresdaten zeigten bereits eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der MTX-Monotherapie: 50 Prozent der Patienten erreichten unter Etanercept plus MTX eine klinische Remission; unter MTX-Monotherapie waren es nur 28 Prozent ($p < 0{,}001$).

Die am EULAR 2009 vom Studienleiter Professor Paul Emery, Universität Leeds, Grossbritannien, im Rahmen des Satellitensymposiums «Changing Practice, Changing Lives: Advancing Care in RA» vorgestellten Zweijahresdaten der COMET-Studie zeigen eine Fortsetzung der Erfolgsstory: Die frühe, aggressive Kombinationstherapie mit Etanercept und MTX verhinderte im zweiten Jahr bei 90 Prozent der Patienten eine radiologische Progression. Patienten, die das erste Studienjahr mit der Kombinationstherapie beziehungsweise der MTX-Monotherapie erfolgreich absolvierten (n = 411), wurden ein weiteres Jahr behandelt. Die Teilnehmer der ursprünglichen Kombinationsgruppe erhielten entweder weiter die Kombinationstherapie (EM/EM-Gruppe, n = 111) oder nur Etanercept (EM/E-Gruppe, n = 111). Die ursprüngliche MTX-Monotherapiegruppe wechselte entweder zur Kombinationstherapie (M/EM-Gruppe, n = 90) oder wurde mit der MTX-Monotherapie weiterbehandelt (M/M-Gruppe, n = 99). Die Gruppenzuteilung für das zweite Jahr wurde bereits bei Studienbeginn festgelegt und blieb über die gesamte Zeit verblindet. Nach zwei Jahren hatten in der Gruppe mit durchgehender beziehungsweise nach einem Jahr verzögert begonnener Kombinationstherapie 57 respektive 58 Prozent eine DAS28-Remission erreicht. In der MTX-Monotherapiegruppe waren es 35 Prozent ($p < 0{,}001$). Ein Aufhalten der radiologisch sichtbaren Gelenkzerstörung wurde unter der fortgeführten Kombinationstherapie ebenfalls signifikant häufiger beobachtet als in allen anderen Gruppen. In der EM/EM-Gruppe zeigten 90 Prozent der Patienten eine radiologische Stagnation gegenüber 68 Prozent in der M/M-Gruppe ($p < 0{,}001$); in der EM/E (n = 99) und M/EM-Gruppe (n = 79) waren es jeweils 75 Prozent. *Abbildung 1* zeigt die mittlere Veränderung des TSS-Werts gegenüber Baseline. Bezüglich Funktion erreichten nach einem Jahr signifikant mehr Patienten unter der Kombinationstherapie eine Normalisierung der körperlichen Funktion (HAQ 0,5) als unter MTX-Monotherapie (55% vs. 39%, $p < 0{,}001$). Dieser Unterschied blieb auch im zweiten Jahr der COMET-Studie erhalten, wie *Abbildung 2* illustriert.

Die Kombinationstherapie wurde im zweiten Jahr weiterhin gut vertragen, Anlass zu neuen Sicherheitsbedenken gab es keinen. Ernsthafte Nebenwirkungen, insbesondere schwerwiegende Infektionen, traten unter der Kombinationstherapie nicht häufiger auf als unter der MTX-Monotherapie.

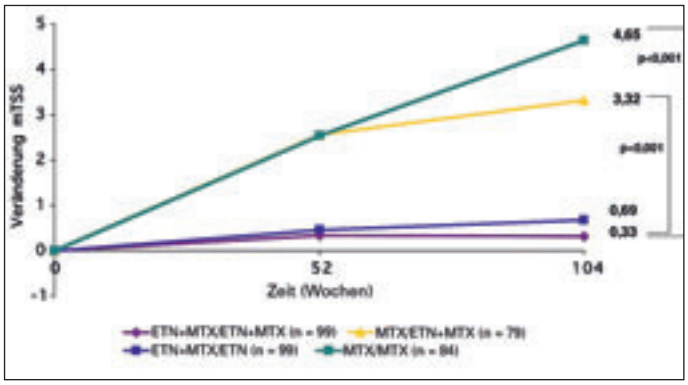

Abbildung 1: Radiologische Progression in der COMET-Studie; LOFC: gemäss letzter Untersuchung (last observation carried forward); E: Etancerpt; M: Methotrexat.

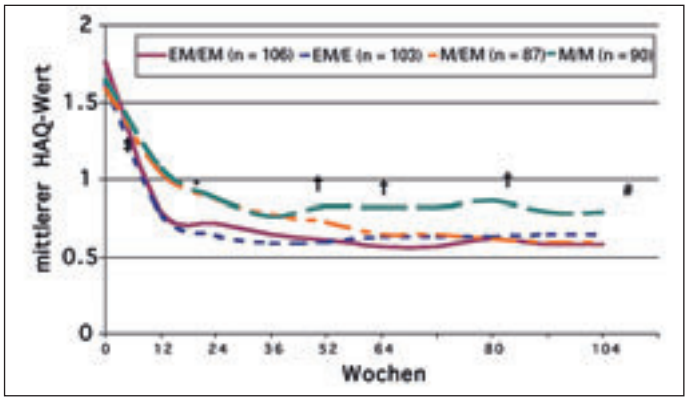

Abbildung 2: Verbesserung der körperlichen Funktion in der COMET-Studie (Normalisierung der körperlichen Funktion: HAQ ≤0,5); E: Etancerpt; M: Methotrexat.

Sicherheitsaspekte der Langzeitanwendung von TNF-alpha-Blockern

Nach der Einführung von Anti-TNF-alpha-Antikörpern zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden in einigen europäischen Ländern Register zur langfristigen Auswertung, vorwiegend der Sicherheit der Biologika, eingeführt; diese liefern umfangreiche «Real-life»-Daten. Insgesamt werden Daten von fast 45 000 Patienten gesammelt.

Professor Gerd Burmester von der Humboldt-Universität in Berlin präsentierte Daten des deutschen RABBIT-Registers, die zeigten, dass unter der Therapie mit TNF-alpha-Blockern vermehrt mit Infektionen gerechnet werden muss; die Rate schwerwiegender Infektionen (Notwendigkeit einer intravenösen Antibiose und/oder Hospitalisierung) war im Vergleich zur Therapie mit konventionellen DMARD etwa verdoppelt. Hinsichtlich viraler Infekte bestand ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Reaktivierung eines Herpes Zoster unter monoklonalen TNF-alpha-Antikörpern, während dies für Etanercept nicht der Fall war (4). Für das Auftreten oder Wiederauftreten einer soliden Tumorerkrankung liess sich in der RABBIT-Kohorte kein erhöhtes Risiko nachweisen. Die Sorge, dass TNF-alpha-Blocker eine Herzinsuffizienz fördern oder verschlechtern könnten, bestätigte sich ebenso wenig. Erste Hinweise deuten vielmehr darauf hin, dass sich die Reduktion der Entzündungsvorgänge durch Biologika wohl eher günstig auf das Herzinsuffizienzrisiko auswirken könnte, ergänzte Burmester.

Auswertungen des britischen Registers BSRBR deuten darauf hin, dass es vor allem in den ersten 90 Tagen nach Beginn einer TNF-alpha-Blocker-Therapie zu einem deutlichen Anstieg der Infektionsrate kommt. Dabei handelt es sich primär um Infekte der unteren Luftwege und um bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen, so Professor Peter C. Taylor vom Imperial College, London. Auch im BSRBR bestand kein erhöhtes Malignomrisiko nach vorangegangener Tumorerkrankung; möglicherweise besteht jedoch ein erhöhtes Melanomrisiko nach gehabtem Melanom.

Im schwedischen ARTIS-Register ergab sich ebenfalls ein erhöhtes relatives Infektrisiko bei RA-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne TNF-alpha-Blocker. Dieses war im ersten Behandlungsjahr am deutlichsten erhöht und sank im zweiten und dritten Behandlungsjahr wieder auf Null, wie Professor Roland van Vollenhoven vom Karolinska Institut in Stockholm erklärte. Bezüglich maligner Tumore war in ARTIS über eine Behandlungszeit von über sechs Jahren im Vergleich zur Basistherapie kein erhöhtes Risiko unter TNF-alpha-Blockern nachweisbar.

Das Lymphomrisiko scheint gemäss Daten aus dem französischen RATIO-Register unter TNF-alpha-Blockern nicht generell erhöht zu sein. Allerdings scheint ein unterschiedliches Lymphomrisiko in Abhängigkeit von der Substanz zu bestehen: RA-Patienten unter den monoklonalen Antikörpern Infliximab (Remicade®) und Adalimumab (Humira®) hatten ein höheres Lymphomrisiko als unter Etanercept, so Professor Xavier Mariette, Bicetre Hospital, Universität Paris.

Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew

Bis zu 30 Prozent der Patienten mit schwerer Psoriasis weisen neben ihrer Hauterkrankung gleichzeitig einen Gelenkbefall auf (PsA). Wahrscheinlich liegt die Dunkelziffer sogar wesentlich höher, da die PsA aufgrund der unterschiedlichen Manifestationsformen unterdiagnostiziert ist, wie der Rheumatologe Professor Philip J. Mease aus Seattle vermutete. Die meisten Patienten entwickeln ohne wirksame Therapie eine deformierende Arthritis mit erheblichen Einschränkungen der Funktion und der Lebensqualität. Neben schweren Gelenkdeformationen tragen Daktylitis (schmerzhafte Schwellung und Rötung einzelner Finger und Zehen) und vor allem die Enthesitis (schmerzhafte Entzündung der Sehnenansätze) massgeblich zur Symptomatik bei; in bis zu 60 Prozent der Fälle ist auch die Wirbelsäule betroffen. Die Kombination von PsA und Hautbeteiligung – insbesondere bei grossflächigem psoriatischem Befall – belastet den Patienten oft stark. Depressionen sind daher keine Seltenheit. Nicht zuletzt wird die PsA auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbi-

dität (KHK, metabolisches Syndrom) und Sterblichkeit in Zusammenhang gebracht. All diese Gründe sprechen für eine möglichst frühe und aggressive Therapie, so Mease. Die Behandlung der PsA richtet sich gegen den entzündlichen Prozess mit dem Ziel, Gelenkschäden zu minimieren oder sogar zu verhindern. Bei milder Erkrankung kommen konventionelle Basistherapeutika (nichtsteroidale Antirheumatika, Steroide, DMARD) zum Einsatz. Eine moderate bis schwere Erkrankung und insbesondere ein Befall des Achsenskeletts und der Enthesen werden durch die genannten Basismedikamente nur unwesentlich beeinflusst. Hier wird gemäss internationalen Richtlinien der «Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)» der Einsatz von TNF-alpha-Blockern empfohlen (5).

Die kürzlich publizierte PRESTA-Studie mit 752 Psoriasispatienten mit gleichzeitiger PsA bestätigte die gute und anhaltende Wirksamkeit von Etanercept, das entweder einmal oder zweimal wöchentlich in einer Dosierung von 50 mg verabreicht wurde. Nach 24 Wochen hatten 70 Prozent der Patienten bei zweimal wöchentlicher Gabe einen PASI 75 erreicht; parallel dazu verbesserten sich bei 72 bis 77 Prozent der Patienten auch die Gelenksymptome deutlich (6).

Nicht schlechter schnitten Infliximab und Adalimumab bei der Therapie der PsA ab. In der IMPACT2-Studie erreichte ein signifikanter Anteil Patienten unter Infliximab ein sehr gutes klinisches Ansprechen (22% ACR70 nach zwei Jahren). Darüber hinaus liess sich auch ein Aufhalten der radiologischen Progression nachweisen. Adalimumab verhalf in der ADEPT-Studie zu einem sehr guten ACR-Ansprechen; nahezu 60 Prozent der Patienten erreichten einen PASI 75.

Professor Maxime Dougados, Cochin Hospital Paris, unterstrich die enorme Bedeutung einer frühen Diagnose der Spondylitis ankylosans (SA), da die einmal eingetretene Versteifung der Wirbelsäule nicht mehr reversibel ist. Dazu stehen mittlerweile Klassifikationskriterien zur Verfügung, die – im Gegensatz zu den nach wie vor gültigen New Yorker Kriterien – unabhängig vom radiologischen Befund sind und sich damit zur Frühdiagnose besser eignen. Dazu gehören die Klassifikationskriterien der Spondyloarthropathie-Studiengruppe ESSG sowie die Amor- und ASAS-Kriterien. Zudem gewinnt die Magnetresonaztomografie bei der Diagnostik früher Fälle an Bedeutung, wie Dougados weiter ausführte.

Krankheitsmodifizierende Basistherapeutika (DMARD), die bei der rheumatoiden Arthritis erfolgreich eingesetzt werden, sind bei der SA nur bedingt wirksam, da sie beispielsweise die axiale Symptomatik kaum beeinflussen. Mit den TNF-alpha-Blockern steht nun eine wirksame Therapieoption für die verschiedenen klinischen Aspekte der SA zur Verfügung, so Dougados. Neben der Symptomlinderung der artikulären und extraartikulären Manifestationen ermöglichen sie erstmals, die Progression der Erkrankung zu bremsen oder sogar aufzuhalten. In der ASCEND-Studie mit fast 600 Patienten, dem ersten Direktvergleich zwischen einem Biological und einem DMARD, erwies sich Etanercept signifikant wirksamer als Sulfasalazin, sowohl bei der axialen Form der Erkrankung als auch bei der peripheren Arthritis (7). Auch die Enthesiopathie, die vor allem junge Patienten oft erheblich eingeschränkt, konnte unter Etanercept verbessert werden, so Dougados.

Sicherheit von Etanercept bei PsA und SA

Professor Dr. med. Dr. h.c. Joachim R. Kalden vom Universitätsklinikum in Erlangen gab einen Überblick über die Evidenz zur Langzeitanwendung der TNF-alpha-Blocker bei PsA und SA; Daten von Patienten mit PsA stammen beispielsweise aus dem britischen Register (8). Dass die gute Wirksamkeit von Etanercept bei Patienten mit SA auch in der Langzeittherapie erhalten bleibt und sogar noch zunimmt, zeigt gemäss Kalden eine Studie von Davis und Kollegen, die als 12-wöchige, randomisierte, plazebokontrollierte Studie begonnen und danach als offene Verlängerungsstudie fortgesetzt wurde. Die bisherige Auswertung umfasst 192 Wochen. Nach 96 Wochen hatten 71 Prozent der Patienten ein ASAS20-Ansprechen erreicht (9); nach insgesamt 192 Wochen waren es 81 Prozent (10). Mittlerweile gibt es 5-Jahres-Daten bei 18 Patienten mit SA, die ebenfalls eine anhaltende gute Krankheitskontrolle (33% in partieller Remission) bei akzeptabler Sicherheit unter Etanercept zeigten (11). Nur 5 Prozent der Patienten entwickeln unter Etanercept nicht neutralisierende Antikörper, welche die Wirksamkeit in der Langzeittherapie nicht mindern, so Kalden.

Gerhard Emrich

Quellen: Satellitensymposien «Changing Practice, Changing Lives: Advancing Care in RA», «A Decade of Clinical Experience: Lessons from the Biologics Registries» und «Changing Practice, Changing Lives: Advancing Care in AS and PsA», Sponsor Wyeth Pharmaceuticals, EULAR Kongress, 11. und 12. Juni 2009

Interessenlage: Der Bericht wurde von Wyeth finanziell unterstützt.

Referenzen:

1. Grigor C. et al., Lancet 2004; 364: 263–269.
2. Allaart C.F. et al., Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (6 suppl 43): S77–82.
3. Brown A.K. et al., Arthritis Rheum 2008; 58: 2958–2967.
4. Strangfeld A. et al., JAMA 2009; 301: 737–744.
5. Zochling J. et al., Ann Rheum Dis 2006; 65: 442–452.
6. Sterry W. et al., Poster P29 from the Gene to Clinic meeting, London, 2008.
7. Braun J. et al., ACR 2008, Abstract 673.
8. Saad A.A. et al., Arthritis Res Ther 2009; 11: R52.
9. Davis J.C. et al., Ann Rheum Dis 2005; 64: 1557–1562.
10. Davis J.C. Jr. et al., Ann Rheum Dis 2008; 67: 346–352.
11. Braun J. et al., Ann Rheum Dis 2008; 67: 340–345.