

Januskinasen als neue Targets bei rheumatoider Arthritis

Zielgerichtete orale Therapien gehen an den Start

Mit dem vertieften Verständnis der Pathophysiologie der Rheumatoiden Arthritis (RA) zeichnen sich auch vielversprechende neue Therapieprinzipien ab. Die Aufklärung verschiedener intrazellulärer Signalkaskaden eröffnet neue Möglichkeiten einer umfassenden Ausschaltung proinflammatorischer Zytokine. Im Unterschied zu den Biologika, die extrazellulär ein definiertes Zytokin blockieren (z.B. IL-6 oder TNF- α), wirken die «small molecules» intrazellulär und unterbinden zentrale Signalwege, die für die Produktion, Freisetzung und Aktivität unterschiedlicher Zytokine essenziell sind. In klinischen Studien der Phase-III wird Tofacitinib geprüft, ein potenter oral anwendbarer Hemmer der Januskinasen (JAK).

Bei einem Satelliten-Symposium am Schweizer Rheumakongress gab Prof. Dr. Douglas Veale, Dublin, einen Einblick in die Pathophysiologie der RA mit besonderer Berücksichtigung der Zytokine. Von diesen ist bekannt, dass sie an der Induktion und Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung und der daraus resultierenden destruktiven Prozesse maßgeblich beteiligt sind. Eine ganze Armada unterschiedlicher Zytokinmoleküle lässt sich in den von der RA angegriffenen Gelenken nachweisen.

Mit Biologika wird auf den Status quo reagiert, indem jeweils ein bestimmter Zytokintyp im Extrazellulärraum aus dem Verkehr gezogen wird. Einen umfassenderen therapeutischen Ansatz versprechen Hemmer der sogenannten Kinase-Superfamilien, zu denen neben den JAKs auch SYK, MAPK, P13K und NF B zählen, welche die intrazellu-

läre Signalübermittlung unterschiedlicher Zytokine modulieren können. Wird diese intrazelluläre Signalkaskade durch einen JAK-Inhibitor wie Tofacitinib unterbrochen, kommt es zur verminderten Bildung und Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren.

Mehrere Wirkstoffe, die sich als orale Kinasehemmer bei RA eignen könnten, werden in Studien geprüft. Am weitesten fortgeschritten (Phase-III) ist die klinische Entwicklung des JAK-Inhibitors Tofacitinib und des SYK-Hemmers Fostamatinib, erklärte Prof. Veale.

ORAL-Studienprogramm mit Tofacitinib

Im Rahmen des ORAL-Studienprogramms wurde Tofacitinib als Monotherapie, in Kombination mit DMARDs wie Methotrexat (MTX) und im Vergleich mit Adalimumab geprüft.

Es handelte sich um randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudien der Phase-III über 6 bis 12 Monate. Prof. Dr. Bernard Combe, Montpellier, erläuterte die wichtigsten Resultate am Beispiel der ORAL-Standard- und der ORAL-Step-Studie. Die primären Endpunkte (ACR20 nach 6 Monaten, Änderung des HAQ-DI Disability-Scores versus Baseline nach 3 Monaten und DAS28-4 [ESR] < 2,6 nach 6 Monaten) waren in beiden Studien identisch.

ORAL Standard

Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf MTX (n = 717) wurden – unter Beibehaltung von MTX als Basismedikation – für folgende Therapien randomisiert: Tofacitinib 2 x 5 mg oder 2 x 10 mg, Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen oder Plazebo. Nach 3 Monaten wechselten Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf das Plazebo in einen der Tofacitinib-Arme, und nach 6 Monaten erhielten auch die restlichen Plazebo-Patienten den JAK-Inhibitor. Die ACR20-Ansprechrates war unter Tofacitinib oder Adalimumab signifikant höher als unter Plazebo. Ebenso hatte sich der HAQ-DI Score signifikant gebessert, und die Krankheitsaktivität war bei einem signifikant höheren Prozentsatz der aktiv therapierten Patienten unter den Wert von 2,6 zurückgegangen.

ORAL Step

RA-Patienten (n = 399) mit ungenügender Response auf einen TNF-Hemmer wurden für folgende Therapiearme randomisiert: 2 x täglich 5 mg bzw. 2 x 10 mg Tofacitinib oder Plazebo, jeweils in Verbindung mit einer MTX-Basistherapie. Auch in dieser Studie sah das Design einen Switch in eine der Verumgruppen vor, wenn die Patienten nach 3 Monaten auf das Plazebo ungenügend angespro-

chen hatten. 2 x 5 mg und 2 x 10 mg Tofacitinib zeigten gegenüber Plazebo bei sämtlichen primären Endpunkten eine signifikante Überlegenheit. Diese nach 3 Monaten erzielten Resultate konnten für weitere 3 Monate aufrechterhalten werden.

Sicherheitsaspekte

Sicherheit und Verträglichkeit von Tofacitinib wurden im Rahmen des globalen Studienprogramms (mit über 5000 Patienten) analysiert. Zusätzlich werden Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil erhoben.

Die unerwünschten Wirkungen waren in der Mehrzahl der Fälle leicht bis mässig schwer und bildeten sich spontan zurück. Am häufigsten traten Infektionen und Infestationen auf. Nur selten kam es zu schweren Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen. Die Rate schwerer Infektionen und die Mortalität lagen in derselben Größenordnung, wie sie für RA-Therapien mit nicht biologischen und biologischen DMARD in der Literatur dokumentiert ist. Weitere Untersuchungen und Langzeitdaten müssen zeigen, ob sich der Verdacht auf ein leicht erhöhtes Risiko für Tb und Herpes zoster bestätigt.



Douglas Veale



Bernard Combe

Renate Weber

Quelle:

Satellitensymposium der Firma Pfizer, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. Jahreskongress 2012, 19. bis 21. September in Genf.