

Die mit den konventionellen DMARD erzielte Entzündungshemmung wurde durch die Biologika um einiges übertroffen. Doch trotz allem Enthusiasmus darf nicht übersehen werden, dass zwischen 41 und 58 Prozent der Rheumapatienten unter einer Anti-TNF-Therapie keine ACR20-Response erzielten. Somit besteht ein dringender medizinischer Bedarf für therapeutische Alternativen, basierend auf neuartigen Wirkprinzipien. Der orale Januskinase-(JAK-)Hemmer Tofacitinib dockt an transmembranäre Rezeptoren an, unterbricht intrazelluläre Signalwege und modifiziert die Immunantwort.

Bei einem von Pfizer organisierten Pressegespräch am SGR-Kongress erläuterte Prof. Dr. Pier Luigi Meroni, Mailand, das neuartige Managementkonzept der RA mit dem JAK-Hemmer Tofacitinib. Der niedermolekulare Wirkstoff, ein «small molecule», kann oral verabreicht werden, was viele Patienten zu schätzen wissen. Vereinfacht ausgedrückt könnte man das Wirkprinzip von Tofacitinib wie folgt beschreiben: Der JAK-Hemmer verhindert, dass Zytokine wie IL-6, IL-7, IL-10, IL-12 und viele andere an transmembranäre Rezeptoren binden und eine komplexe Signalkaskade in Gang setzen, die im Zellkern die Produktion jener Proteine ankurbelt, die für eine verstärkte Immun- und Entzündungsantwort verantwortlich sind.

Somit hat Tofacitinib die intrazelluläre Signaltransduktion als Ziel. Es hemmt die Autophosphorylierung und die Aktivierung von JAK, dadurch können die nachgeschalteten Aktivatoren der Transkription (STAT) nicht dimerisieren und gelangen nicht in den Zellkern. Folglich unterbleibt die Transkription, und die Produktion proinflammatorischer Zytokine wird gedrosselt.

## JAK-Hemmer blockiert intrazelluläre Signalwege

Patienten profitieren von der neuen oralen RA-Therapie mit Tofacitinib

### Klinisches Profil von Tofacitinib

Fünf pivotale, doppelblinde, klinische Phase-III-Multicenter-Studien wurden mit Tofacitinib durchgeführt, deren Resultate Universitätsdozent Dr. Daniel Alehata, Wien, erläuterte. Knapp 4800 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA waren beteiligt, was einen Erfahrungshorizont von etwa 7000 Patientenjahren widerspiegelt. Gut ein Drittel der Patienten wurde in Europa rekrutiert, 20 Prozent in den USA, und die restlichen Patienten kamen überwiegend aus Asien und Lateinamerika.

### Studienpatienten und ihre Therapie

Die eingeschlossenen Patienten waren entweder inadäquate Responder auf DMARD, MTX oder TNF-Hemmer. Sie wurden 6, 12 oder 24 Monate mit Tofacitinib in Monotherapie (ORAL Solo), kombiniert mit nicht biologischen DMARD (ORAL Sync) oder zusammen mit MTX (ORAL Scan, ORAL Standard, ORAL Step) behandelt. In ORAL Standard diente Adalimumab als aktive Kontrolle. Tofacitinib wurde in einer Dosierung von 2 x täglich 5 mg (empfohlene Dosis) und 2 x täglich 10 mg geprüft. Primäre Endpunkte in allen 5 Studien waren folgende:

- Anteil der Patienten mit ACR20-Ansprechen
- Veränderung des Health-Assessment-Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) sowie
- Anteil der Patienten, die einen DAS28-Wert < 2 erreichten.

### Nutzen als Monotherapie oder mit MTX

Patienten, die zuvor unzureichend auf nicht biologische und biologische DMARD, einschliesslich TNF-Hemmern angesprochen hatten, profitierten von Tofacitinib als Monotherapie oder kombiniert mit MTX. In allen fünf Studien fand man bei den mit 5 mg und mit 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten nach 3 und 6 Monaten statistisch signifikante ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppen. In einer noch laufenden, offenen Verlängerungsstudie blieb das ACR-Ansprechen über 4 Jahre erhalten. Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen.

### Nutzen-Risiko-Profil akzeptabel

Eine Analyse der gepoolten Sicherheitsdaten bestätigte ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil. Als häufige Nebenwirkungen in den ersten 3 Monaten wurden Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Diarrhöe angegeben. Weniger als 10 Prozent der Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Bei rund 3 Prozent der Patienten traten schwere Infektionen auf.

**Dr. Renate Weber**

Quelle: Presse-Lunch Pfizer: «Xeljanz® (Tofacitinib citrate) – a novel oral therapy for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis». SGR-Kongress, 12. September 2013 in Interlaken.