

Rheumatoide Arthritis mit oraler Therapie ausbremsen

Januskinase-Inhibitor bewährt sich in der Praxis

Die Hemmung der intrazellulären Januskinasen ist ein neuartiges Therapieprinzip bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Als erster Vertreter hat sich Tofacitinib bei Patienten bewährt, die auf Methotrexat und Biologika nur unzureichend angesprochen haben.

Tofacitinib (Xeljanz®) ist ein Small Molecule, das oral gegeben werden kann und ohne Kühlung haltbar ist. Als Hemmstoff der Januskinasen hemmt es die Produktion proinflammatorischer Zytokine – und hat sich zur Therapie von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) in mehreren Studien als effektiv erwiesen, so Prof. Paul Hasler von der Klinik für Rheumatologie am Kantonsspital Aarau. Dabei wurde es sowohl als Kombinationspartner für Methotrexat und andere DMARD als auch als Monotherapie geprüft. In der Schweiz ist die Substanz seit Juli 2013 zur Zweitlinientherapie nach Versagen von DMARD zugelassen.

Zwei Jahre Erfahrungen aus der Schweiz

Auf dem SGR-Jahreskongress präsentierte Hasler eine retrospektive Auswertung seiner eigenen Erfahrungen mit Tofacitinib in den zwei Jahren seit der Zulassung. Diese Datensammlung umfasst insgesamt 43 Patienten mit RA sowie 2 Patienten mit anderen Indikationen, die lediglich in die Sicherheitsbewertung einbezogen wurden. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 63,1 Jahren und eine RA-Erkrankungsdauer von 10,1 Jahren. Vor dem Beginn der Therapie mit Tofacitinib hatten sie im Schnitt bereits 2,1 konventionelle DMARD und 2,9 Biologika-DMARD erhalten. Insgesamt zeichnete sich diese Praxiskohorte durch eine ausgeprägte Negativselektion aus, gekennzeichnet durch lange Erkrankungsdauer, hohe Krankheitsaktivität und viele erosive Verläufe, so Hasler.

Alle Patienten wurden zunächst auf eine Therapie mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib eingestellt. Bei 14 Patienten (33%) erfolgte eine Dosiserhöhung auf zweimal 10 mg. 22 Patienten (51%) erhielten zudem eine Begleittherapie mit konventionellen DMARD.

Vor der Tofacitinib-Therapie wiesen die Patienten trotz der zahlreichen Vortherapien eine hohe Krankheitsaktivität mit einem DAS28 ESR von 4,44 auf. Dieser Wert wurde auf 3,3 gesenkt. Insgesamt 9 Patienten erreichten sogar eine Remission, definiert als DAS28 \leq 2,6.

Im Sicherheitsprofil bestätigten sich die Studienerfahrungen. Es traten keine bisher unbekanntes Nebenwirkungen auf. 6 Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen wie Fieberepisoden, Nausea, Kopfschmerz, Exanthem, peripherer Polyneuropathie, Psoriasis oder Diarrhö ab. Dagegen gab es keine Therapieabbrüche wegen abnormaler Laborwerte.

Therapieziel heisst Remission

Etwas längere Erfahrungen mit Tofacitinib liegen aus den USA vor, wo der Januskinase-Inhibitor seit drei Jahren in der Praxis verfügbar ist. Wie Prof. Roy Fleischmann aus Dallas berichtete,

setzen auch dort die meisten Rheumatologen Tofacitinib erst nach einem Biologikum und somit nach einer längeren Krankheitsdauer ein. Fleischmann selbst verwendet Tofacitinib seit vielen Jahren und war auch an den Phase-II- und -III-Studien beteiligt. Viele seiner Patienten aus diesen Studien wurden auch in den Extensionsstudien weiter beobachtet. Obwohl diese Patienten ursprünglich 5 oder 10 mg Tofacitinib zweimal täglich einnehmen konnten, hat sich in der Langzeitanwendung gezeigt, dass alle auf lange Sicht doch besser mit der 10-mg-Dosierung fahren. Letztlich sollte man nach seiner Einschätzung das Ziel der Remission ansteuern: «Eine niedrige Aktivität ist eben immer noch eine niedrige Aktivität – das sollte man nicht Remission nennen.» Eine weitere Rolle spielt für ihn der systemische Aspekt: Wohl aufgrund der systemischen Entzündung haben Rheumapatienten eine eingeschränkte Lebenserwartung. Und daher sei auch die Kontrolle dieser Entzündung so wichtig.

Argumente für frühzeitige Entzündungskontrolle

Dieser Forderung schlossen sich in einer anschließenden Pressekonferenz auch weitere führende Rheumaexperten an. Rheumatoide Arthritis sei eine lebenslange Erkrankung, betonte in diesem Zusammenhang Prof. Janet Pope von der Western University aus dem kanadischen London/Ontario. Auch die Gelenkschädigung entwickle sich über eine lange Zeitspanne. Je länger man eine Gelenkdestruktion zulasse, umso unwahrscheinlicher sei es, dass man noch eine Remission erziele.

Prof. Diego Kyburz, Basel, fasste seine Sichtweise wie folgt zusammen: «Es wäre am besten, gleich am Anfang so stark wie möglich einzugreifen.» Wie Fleischmann abschliessend betonte, haben Studien klar gezeigt, dass eine tatsächliche Remission heute für viele Patienten auch mit einer oralen Therapie wie Tofacitinib erzielbar ist.

Adela Žatecky

Quelle: Press Debrief und Satellitensymposium «Xeljanz® experiences – from clinical trials to real life experiences in the treatment of MTX-IR rheumatoid arthritis patients» von Pfizer am SGR-Jahreskongress 2015, 10. September 2015 in Lausanne.