

Rheumatoide Arthritis

Wie kann die Behandlung differenziert werden?

Eine differenzierte Pharmakotherapie ist bei der rheumatoiden Arthritis nur beschränkt möglich, sie richtet sich nach den Begleiterkrankungen und orientiert sich an vorbestehenden Risiken. Gemäss denen eine Auswahl unter den verfügbaren Wirkmechanismen erfolgen könne, erklärte Prof. Andrea Rubbert-Roth, Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital St. Gallen, am Rheuma Top 2019.

Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) soll gemäss den EULAR-Leitlinien nach möglichst früher Diagnose mit der Definition eines Behandlungsziels (rasches Erreichen einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität) und der Einleitung einer Pharmakotherapie beginnen (1). Dabei sei nicht so sehr die Wahl eines bestimmten Medikaments entscheidend, sondern vielmehr die sorgfältige Monitorisierung (klinisch und mittels Bildgebung) der Krankheitsaktivität mit konsequenter Anpassung der Therapie bei Nichterreichen des Therapieziels gemäss dem Konzept der «tight control», betonte Rubbert-Roth.

Das Management der rheumatoiden Arthritis hat sich nicht zuletzt auch durch den Siegeszug der digitalen Medizin verbessert.

Heute erleichtern verschiedene Apps (z.B. RheumaHelper) die Erfassung und die Dokumentation der Krankheitsaktivität. In der App können die Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke, die Blutsenkungsreaktion oder CRP sowie die Patientenselbsteinschätzung anhand einer visuellen Analogskala eingegeben werden.

Gemäss EULAR-Leitlinien ist in Phase I der RA an erster Stelle Methotrexat (MTX), vorzugsweise subkutan verabreicht, indiziert. Bei Kontraindikationen für MTX sind Leflunomid oder Sulfasalazin Alternativen. Gleichzeitig soll eine niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie erfolgen, welche die Zeit bis zum Wirkungseintritt des konventionellen synthetischen Basistherapeutikums (disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD) überbrückt und dazu beiträgt, die Krankheitsprogression zu hemmen.

Konnte nach sechs Monaten das Therapieziel mit MTX oder einem anderen csDMARD nicht erreicht werden, empfehlen die Leitlinien in Phase II den Wechsel zu einem anderen csDMARD (nur bei geringem Progressionsrisiko) oder eine Therapieintensivierung mit Wechsel zu einem Biologikum (bdDMARD) oder zu einem Januskinase-(JAK-)Hemmer. Heute stehen biologische Wirkstoffe mit verschiedenen Angriffspunkten zur Verfügung (*Kasten*). Das bedeutet mehr Wahlmöglichkeiten, aber auch die Herausforderung, dass bisher keine Prädiktoren oder Biomarker verfügbar sind, welche vorhersagen lassen, welches Präparat bei welchem Patienten am besten wirkt.

Zügige Therapieintensivierung bei ungünstigen Prognosefaktoren

Wird mit der Kombination von MTX und einem Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-)Blocker das Therapieziel nicht erreicht, ist in Phase III eine Therapieanpassung erforderlich, zum Beispiel durch den Wechsel zu einem anderen TNF-Blocker. Die aufdatierten EULAR-Empfehlungen, die demnächst erscheinen werden, raten dazu, nicht mehr als zwei verschiedene TNF-Blocker zu versuchen und lieber einem anderen Wirkungsmechanismus den Vorzug zu geben.

Wichtig und eine Aufforderung zu zügigem Therapiewechsel auf ein Biologikum oder einen JAK-Inhibitor sind ungünstige Prognosefaktoren wie Nachweis von Autoantikörpern (anticitrullinated protein antibodies [ACPA], Rheumafaktor [RF]), extraartikuläre Manifestationen, Erosionen im Röntgenbild, hohe Entzündungsmarker (Blutsenkungsreaktion [BSR], C-reaktives Protein [CRP]), eingeschränkte Funktionsfähigkeit und das Versagen von mehr als zwei Basistherapeutika in sechs Monaten. «Davon sind sehr viele Patienten betroffen», hob Rubbert-Roth hervor.

Unter den heute verfügbaren Medikamenten wird zwischen csDMARD und zielgerichteten (targeted) synthetischen Basistherapeutika tsDMARD unterschieden. Zu Letzteren gehören die JAK-Inhibitoren Tofacitinib (Xeljanz®) und Baricitinib (Olumiant®): kleine, oral verabreichbare Moleküle, denen bald noch weitere folgen werden. Zu den biologischen Originatoren (boDMARD) haben sich inzwischen einige Biosimilars (bsDMARD) gesellt (*Kasten*). Unter den gegen Entzündungsbotsstoffe gerichteten Wirkstoffgruppen haben diejenigen gegen TNF und Interleukin (IL) 6 das Rennen gemacht und werden breit eingesetzt. In der Praxis ebenfalls wichtig sind die beiden gegen Immunzellen gerichteten Wirkstoffe Abatacept und Rituximab.

TNF-Blocker

TNF-Blocker sind seit zwanzig Jahren im Einsatz. Zurzeit sind fünf verschiedene Vertreter verfügbar, was die Bedeutung dieser Wirkstoffgruppe unterstreicht. Zwischen den einzelnen Präparaten bestehen kleine, aber feine Unterschiede. So wird Infliximab intervenös verabreicht, die anderen subkutan. Patienten äussern beim Wechsel von MTX zu einem

Kasten:

Übersicht über die Biologika bei rheumatoider Arthritis

Gegen Zytokine gerichtete Biologika		Gegen Zellen gerichtete Biologika	
Blockade des Tumor-Nekrose-Faktor-Signalwegs (anti-TNF)	Blockade des Interleukin-(IL-)6-Signalwegs	Hemmung der T-Zell-Aktivierung	Depletion von B-Zellen
Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®*)	Tocilizumab (Actemra®)	Abatacept (Orencia®)	Rituximab (Mabthera®, Rixathon®, Truxima®*)
Etanercept (Enbrel®, Benepali®*, Erelzi®*)	Sarilumab (Kevzara®)		
Certolizumab (Cimzia®)			
Adalimumab (Humira®, Amgevita®*, Hyrimoz®*)			
Golimumab (Simponi®)			

* Biosimilars

TNF-Blocker oft den Wunsch, auf das MTX zu verzichten. Das sei jedoch keine gute Idee, da MTX die Wirkung der TNF-Blockade verstärke und somit weiterhin gegeben werden sollte, wenn die Verträglichkeit es erlaube, präzisierte Rubbert-Roth. Einen Hinweis darauf, dass verschiedene TNF-Blocker in der Praxis gleich gut wirken können, gab die EXXELERATE-Studie (2). Dabei erhielten anti-TNF-naive Patienten, die nicht ausreichend auf MTX angesprochen hatten, entweder Certolizumab oder Adalimumab. Das Therapieansprechen fiel in beiden Gruppen gleich aus. Bei den Nonrespondern erfolgte dann der Wechsel zum jeweils anderen TNF-Blocker, wiederum mit vergleichbaren, allerdings diesmal deutlich geringeren Ansprechraten.

Im Sinne einer differenzierten Therapie bietet Certolizumab bei jungen Frauen mit Kinderwunsch einen Vorteil. In dieser Situation muss MTX abgesetzt werden, allenfalls können niedrig dosierte Kortikosteroide eine gewisse Entzündungshemmung bieten. Bei Frauen mit ungünstigen Prognosefaktoren stellt sich aber die Frage einer Basistherapie mit einem TNF-Blocker. Für Certolizumab konnten in einer prospektiven Postmarketing-Studie bei Frauen, die schwanger wurden, die Blutspiegel von Mutter und Kind untersucht werden (3). Dabei zeigte sich, dass die mütterlichen Blutspiegel im therapeutischen Bereich lagen, bei den Neugeborenen mit einer einzigen Ausnahme aber negativ waren. Nach vier Wochen lagen alle Certolizumab-Plasmakonzentrationen bei den Kindern unterhalb der Nachweisgrenze.

Jede TNF-Blocker-Therapie hat auch ihren Preis, so ist gemäss einer grossen Metaanalyse das Risiko für Infektionen um 27 Prozent erhöht (4). Vor Therapiebeginn mit TNF-Blockern müssen ein Thoraxröntgenbild und ein Quantiferon-Test durchgeführt werden, ebenso eine Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Serologie. Gegebenenfalls muss eine Tuberkuloseprophylaxe erfolgen. Unter TNF-Blockern besteht kein erhöhtes Malignomrisiko, ausser für hellen Hautkrebs, weshalb regelmässige dermatologische Kontrollen empfohlen werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit (dekompensierter) Herzinsuffizienz – hier sind Todessfälle beschrieben worden. Multiple Sklerose ist eine Kontraindikation. Positiv ins Ge-

wicht fällt eine Verbesserung der mit RA assoziierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

IL-6-Rezeptor-Blocker

IL-6 hat vielfältige artikuläre und systemische Effekte. Im Gelenk fördert es eine synoviale Entzündung, systemisch spielt IL-6 unter anderem eine aktivierende Rolle bei Fieber, Fatigue und Depression und der Entwicklung einer Insulinresistenz. Den IL-6-Rezeptor blockierende Wirkstoffe wie Tocilizumab und Sarilumab waren Adalimumab in Monotherapie überlegen (5, 6). Für Patienten, die kein MTX vertragen, bieten diese Wirkstoffe also eine gute Alternative. In einem am letzten EULAR-Kongress vorgestellten Beitrag zeigte der Verlauf der HbA_{1c}-Werte unter Sarilumab oder Adalimumab ein deutlich stärkeres Absinken unter dem IL-6-Hemmer. Im Sinne einer differenzierten RA-Behandlung käme diesem Therapieansatz somit bei Diabetikern besondere Bedeutung zu.

Hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken hat die kürzlich publizierte ENTRACTE-Studie Entwarnung gegeben. In dieser randomisierten, offenen (sponsor-verblindeten) Multizenterstudie mit Patienten mit moderater bis schwerer RA und kardiovaskulären Risikofaktoren ergab sich zwischen Tocilizumab und Etanercept keine statistisch signifikante Differenz beim kardiovaskulären Risiko (7). Hingegen besteht unter IL-6-Blockade ein signifikant erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen (8).

Mit IL-6-Rezeptorblockern bestehen Erfahrungen seit 15 Jahren. Wie bei TNF-Blockern müssen vor Therapiebeginn ein Thoraxröntgenbild und ein Quantiferon-Test durchgeführt werden, ebenso eine HBV-Serologie. Gegebenenfalls muss eine Tuberkuloseprophylaxe erfolgen. Auch IL-6-Blocker bewirken kein generell erhöhtes Malignomrisiko (ausser für Nicht-Melanom-Hautkrebs). Grosse Vorsicht ist geboten bei Divertikulitis in der Vorgeschichte, ebenso bei demyelinisierenden Erkrankungen. Unter IL-6-Hemmung gibt die CRP-Messung keine verlässliche Auskunft über die Entzündungsaktivität und ist daher nicht geeignet bei der Abklärung von Infektionen oder Perforationen. Neutropenien

sowie ein Anstieg der Leberwerte und des Cholesterins sind möglich.

Abatacept

Abatacept hemmt die Kostimulation von T-Zellen. In einer Vergleichsstudie mit Adalimumab bestanden hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede (9). Für Abatacept gibt es ebenfalls seit 15 Jahren Therapieerfahrungen. Hinsichtlich Infektions- und Malignomrisiko bestehen dieselben Empfehlungen zu Vorabklärung und Management wie für TNF- und IL-6-Blocker. Die Substanz ist intravenös und subkutan verabreichbar. Abatacept zeigt besonders gute Wirkung bei seropositiven (ACPA+) Patienten. Es ist Basistherapeutikum der ersten Wahl bei Patienten mit RA-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung.

Rituximab

Rituximab führt nach zwei I.v.-Infusionen im Abstand von zwei Wochen zu einem Verschwinden der B-Zellen für sechs Monate. Zunächst bei Lymphomen eingesetzt, wird Rituximab seit rund zehn Jahren auch in der Behandlung der RA verwendet – dies vor allem bei Patienten, bei denen zuvor eine TNF-Blocker-Therapie versagt hat. In dieser Situation ist Rituximab effektiver als ein zweiter TNF-Blocker, wie viele Registerdaten, auch aus der Schweiz, belegt haben (10, 11).

Vor Therapiebeginn müssen ein Thoraxröntgenbild und eine HBV-Serologie erfolgen. Zudem sind die Messung der Immunglobuline, die Abklärung des Impfstatus und die Vornahme von indizierten Impfungen vor Behandlungsbeginn zwingend, da später keine Impfantwort mehr erfolgen kann. Die Therapieüberwachung umfasst deshalb auch die Suche nach einer (mitunter lang anhaltenden) Hypogammaglobulinämie.

Auch Rituximab hat eine besonders gute Wirkung bei seropositiven RA-Patienten. Es ist Biologikum der ersten Wahl bei vorangegangener Malignom, autoimmunhämolytischer Anämie, Autoimmunthrombopenie, Multipler Sklerose,

gleichzeitiger Kollagenose beziehungsweise Vaskulitis, ferner auch bei Kryoglobulinämie, Hemmkörperhämophilie und früherem Lymphom.

Fazit

Zwar stehen den Rheumatologen heute viele Wirkstoffe zur Behandlung der RA zur Verfügung. In der Praxis erreichen jedoch bei Weitem nicht alle Patienten eine angestrebte Remission, weshalb die Auswahl verschiedener Wirkprinzipien nötig ist und auch weitere Forschung nötig macht. «Der Blick geht jetzt in die Zelle hinein, zum Beispiel mit der Blockade der JAK-STAT-Signalwege», sagte Rubbert-Roth, «das wird unser Therapiespektrum verändern und die Frage aufwerfen, welches Präparat wir zuerst einsetzen und zu welchem wir von einem JAK-Hemmer wechseln. Die gute Nachricht ist, dass wir für unsere Patienten deutlich mehr Alternativen haben als vor einigen Jahren. Die schlechte Nachricht ist, dass wir weiterhin keine prädiktiven Marker haben, die uns eine rational begründbare Therapiewahl erlauben.» ▲

Halid Bas

Quelle: Plenumvortrag «Rheumatoide Arthritis: Differenzierte Therapie», Rheuma Top 2019, 22. August 2019 in Pfäffikon SZ.

Referenzen:

- Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 960–977.
- Smolen JS et al.: Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016; 388(10061): 2763–2774.
- Mariette X et al.: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, post-marketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 228–233.
- Singh JA et al.: Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386(9990): 258–2565.
- Gabay C et al.: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381(9877): 1541–1550.
- Burmester GR et al.: Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 840–847.
- Giles JT et al.: Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019 Aug 30. doi: 10.1002/art.41095. (Epub ahead of print.)
- Xie F et al.: Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(11): 2612–2617.
- Schiff M et al.: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 86–94.
- Harrold LR et al.: Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 256.
- Finckh A et al.: Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumor necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 387–393.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Bei der Einleitung einer Pharmakotherapie ist nicht so sehr die Wahl eines bestimmten Medikaments entscheidend, sondern vielmehr die sorgfältige Monitorisierung der Krankheitsaktivität mit konsequenter Anpassung der Therapie bei Nichterreichen des Therapieziels.
- ▶ Heutige Therapieempfehlungen gehen dahin, die Behandlung bei Nichterreichen des Therapieziels früh zu intensivieren, zum Beispiel durch den Einsatz von Biologika oder JAK-Hemmern.
- ▶ Eine differenzierte Therapie der rheumatoiden Arthritis ist in bestimmten Situationen (z.B. Kinderwunsch) und bei Komorbiditäten (z.B. Diabetes, Multiple Sklerose) oder belasteter Vorgeschichte (z.B. St. n. Malignom) möglich.
- ▶ Weiterhin gibt es keine prädiktiven Marker, die eine zuverlässig begründbare Therapiewahl erlauben.