

Neue Studien mit Biologics

Das Ziel heisst Remission

Die Entwicklung der Biologics schreitet voran. Während früher eine Remission bei schweren rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Spondylarthritis oder Psoriasisarthritis eher als unrealistisch galt, wird heute dank der Biologics ein sehr viel optimistischeres Bild gezeichnet. Neue Substanzen bieten sich ausserdem als Optionen bei ungenügender Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anti-TNF-Therapien an. Am EULAR-Kongress 2008 wurde eine Fülle neuer Studienergebnisse zum Einsatz neuer und älterer Biologics präsentiert. Wir stellen einige davon vor.

Dr. Klaus Duffner

«Während wir vor 10 oder 20 Jahren über verkürzte Lebenserwartungen oder über stärkere und schwächere Verkrüppelungen der Patienten diskutierten, sprechen wir heute über die Remission», betonte EULAR-Präsident Prof. Dr. Ferdinand C. Breedveld aus Leiden bei der europäischen Jahrestagung der Rheumatologen in Paris. Dazu haben die Biologics, insbesondere die TNF-alpha-Blocker, entscheidend beigetragen. Mittlerweile rückt jedoch die zweite Generation dieser Medikamente nach. Neue Substanzen mit neuen Wirkmechanismen geben den Medizinern spezifischere und manchmal auch verträglichere Werkzeuge in die Hand. Entscheidend bleibt jedoch eine frühe Diagnostik und eine schnelle Behandlung.

Infliximab: BeSt-Studie zeigt Langzeitremission

In Paris wurden die Langzeitergebnisse einer aussergewöhnlichen Untersuchung vorgestellt: In der niederländischen BeSt-Studie wollte man möglichst praxisorientiert und flexibel das Remissionspotential einer Anti-TNF-alpha-Therapie mit Infliximab (Remicade®) evaluieren. Dabei sollten verschiedene Behandlungsstrategien bei Patienten mit neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis (RA) beziehungsweise in frühen Erkrankungsstadien miteinander verglichen werden. In der auf fünf Jahre angelegten Multizenterstudie wurden 508 Patienten auf vier Behandlungsarme verteilt:

- Arm 1: Monotherapie mit Standardmedikation (DMARD)
- Arm 2: Step-up-DMARD-Kombinationstherapie, beginnend mit Methotrexat
- Arm 3: Initiale Kombinationstherapie: MTX plus Sulfasalazin plus hoch dosiertes Prednison

• Arm 3: Initiale Infliximab (3 mg/kg)-MTX-Kombinationstherapie. Das Besondere dabei: Nach Überprüfung des Krankheitsverlaufs durfte jeweils die Therapie angepasst werden. Die jetzt vorgelegten Fünfjahresdaten zeigen, dass sich 48 Prozent der Patienten in Remission befinden, das heisst sie haben einen kontinuierlichen DAS44 (Disease Activity Score, unter Berücksichtigung von 44 Gelenken) von 1,6. Dabei verteilen sich die Remissionsraten wie folgt: Arm 1: 51 Prozent, Arm 2: 45 Prozent, Arm 3: 42 Prozent und Arm 4: 51 Prozent. Nach fünf Jahren erreichten mit der ursprünglichen Therapie nur 39 Prozent der Patienten in Arm 1 (DMARD-Monotherapie) die Remission, im initialen Infliximabarm erreichten dagegen 81 Prozent die Remission. Von den initial mit Infliximab behandelten Patienten konnten aufgrund des guten Krankheitsverlaufs 58 Prozent die Anti-TNF-alpha-Therapie absetzen, 19 Prozent mussten überhaupt keine antirheumatischen Medikamente mehr zu sich nehmen. «Die Follow-up-Daten demonstrieren klar, dass die Prognose für Patienten mit früher und aktiver rheumatoider Arthritis viel besser ist, als ursprünglich angenommen wurde», sagte Dr. med. René Allaart vom Leiden University Medical Center in den Niederlanden. «Es ist aber wichtig, eine effektive Behandlung so früh wie möglich zu beginnen und die Krankheitsaktivität über die ganze Zeit gering zu halten.» Das Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen sei in allen vier Gruppen vergleichbar gewesen.

Etanercept: frühe Behandlung bringt hohe Remissionsrate

Eine frühzeitige Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis stand auch in der COMET-Studie im wissenschaftlichen Fokus der Rheumatologen. Primäres Zielkriterium war dabei das Erreichen einer Remission. Ein Ziel, das bis vor Kurzem kaum als realistisch angesehen und hier erstmalig als klinischer Endpunkt definiert wurde, wie Studienleiter Prof. Dr. Paul Emery von der Universität Leeds in England sagte. Etanercept (Enbrel®) gehört zwar ebenfalls zur «Anti-TNF-Familie», unterscheidet sich jedoch von Infliximab und Adalimumab. Während die beiden Letzteren monoklonale Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor sind, ist Etanercept ein löslicher TNF-Rezeptor. In der randomisierten COMET-Studie wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis im Frühstadium (Krankheitsdauer maximal 2 Jahre) entweder mit einer Kombination aus Etanercept plus Methotrexat oder mit einer Methotrexatmonotherapie behandelt. Nach der 52-wöchigen Therapie konnte bei 50 Prozent der Patienten unter Kombinationstherapie (n = 265) eine klinische Remission (DAS28 < 2,6) erzielt werden, unter der MTX-Monotherapie (n = 263) waren es dagegen nur 28 Prozent. Der DAS28 ist ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis unter Berücksichtigung von 28 Gelenken. Auch die ACR-Kriterien ergaben einen solchen Un-

terschied: Unter Kombination erreichten 48 Prozent den ACR70 (70-%ige Verbesserung der ACR-Kriterien), während dieses Ergebnis unter Methotrexatmonotherapie lediglich 28 Prozent erlangten. Eine «radiologische Nichtprogression» wurde sogar bei 80 Prozent der Teilnehmer innerhalb der ETN+MTX-Gruppe beobachtet, während dies unter MTX allein nur 59 Prozent waren. Bei 33 Patienten (12%) wurden unter der Kombinationsbehandlung ernsthafte Nebenwirkungen festgestellt, unter der Mono-MTX-Behandlung traten bei 34 Patienten (13%) ernsthafte Nebenwirkungen auf. «Diese Resultate zeigen, dass die Remission ein realistisches therapeutische Ziel ist, wenn eine Kombinationstherapie schon im frühen Krankheitsstadium initiiert wird», erklärte Emery. Nach einer gewissen Zeit können TNF-alpha-Blocker bei einem Teil der Patienten nicht mehr genügend Wirkung zeigen. Auch wegen von starker Nebenwirkungen müssen Therapien mit gewissen Biologics abgebrochen werden. Für diese Patienten besteht dann die Möglichkeit, wieder zu Basistherapie (DMARD, z.B. Methotrexat) zurückzukehren oder ein anderes Biologic auszuprobieren. Soll man einen anderen TNF-alpha-Antikörper testen oder gleich eine Substanz mit ganz anderem Wirkmechanismus ausprobieren? In Paris wurde eine ganze Reihe neuer Studien zur Wirksamkeit von Biologics vorgestellt, die nach einem gescheiterten ersten Versuch zum Einsatz kommen können.

Adalimumab: Wechsel auch bei Psoriasisarthritis und Spondylarthritis

Für die rheumatoide Arthritis (RA) konnte in verschiedenen Untersuchungen die Wirksamkeit einer zweiten oder dritten Anti-TNF-alpha-Behandlung gezeigt werden. Bis anhin war nur sehr wenig über die Effektivität eines Medikamentenwechsels bei Patienten mit Psoriasisarthritis (PsA) oder ankyloisierender Spondylitis (AS) bekannt. Man wollte daher mit Patienten, die an RA, PsA oder AS litten und vergleichbar mit Etanercept (ETN) oder Infliximab (IFX) behandelt worden waren, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adalimumab (Humira®), einem monoklonalen Antikörper und TNF-alpha-Hemmer, evaluieren. In drei internationalen Open-Label-Studien (ReAct mit 6610 RA-Patienten, STEREO mit 442 PsA-Patienten und Rhapsody mit 1250 AS-Patienten) erhielten die Teilnehmer subkutan über drei Monate jede zweite Woche 40 mg Adalimumab, und zwar zusätzlich zu ihrer bisherigen antirheumatischen Standardtherapie. Nach Ende der Untersuchung zeigte sich, dass 66 Prozent der RA-Patienten den ACR 20 (Symptomverbesserung um 20%) und 36 Prozent den ACR 50 erreicht hatten. Dabei hing die Wirksamkeit dieser Therapie nicht davon ab, ob schon zuvor mit Anti-TNF-alpha-Hemmern behandelt wurde oder nicht. Auch PsA-Patienten profitierten von dem Wechsel: 42 Prozent der zuvor mit Anti-TNF-alpha-Hemmern be-

handelten Patienten erreichten einen ACR 50 und eine mittlere DAS-Änderung von -2,1. Dabei war es nur von relativ geringer Bedeutung, ob sie zuvor schon mit Biologics behandelt worden waren oder nicht, so Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester, Direktor der Rheumatologie und Klinischen Immunologie an der Charité in Berlin. Von den Patienten mit ankyloisierender Spondylitis (M. Bechterew) erreichten 61 Prozent einen ASAS20 (20-%ige Verbesserung definierter Faktoren) und 42 Prozent einen ASAS40. AS-Patienten mit TNF-alpha-Vorgeschichte wiesen eine Verminderung der Krankheitsaktivität um -2,4 auf (BASDAI-Score), während dieser Wert bei Patienten ohne Vorbehandlung bei -2,9 lag. Insgesamt war die Adalimumabbehandlung gut verträglich, allerdings waren Patienten, die zuvor schon eine Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern erfahren hatten, eher mit stärkeren Nebenwirkungen konfrontiert, wie Burmester auf einer Pressekonzferenz in Paris sagte. «Insgesamt», so sein Fazit, «scheint ein Switch von einer misslungenen Anti-TNF-alpha-Therapie zu einer Behandlung mit einem anderem Anti-TNF-Hemmer eine erfolgreiche Strategie und eine gute Option für schwierige Patienten zu sein.» Ein solcher Wechsel sei auch «in die andere Richtung» denkbar, so Burmester in der anschliessenden Diskussion.

Rituximab: greift die B-Zellen an

Auch Rituximab (MabThera®) ist eine Alternative für RA-Patienten, bei denen eine Anti-TNF-alpha-Therapie ohne adäquate Response bleibt oder schlecht vertragen wird. Rituximab (RTX) ist ein gentechnisch produzierter Antikörper, der an reifen B-Zellen mit dem Oberflächenmerkmal CD20 bindet und sie dadurch ausschaltet. In einer aktuellen Studie mit 300 RA-Patienten, die zuvor nicht auf eine TNF-alpha-Therapie reagiert hatten, zeigte sich, dass die Patienten eine signifikant stärkere Reduktion der Krankheitsaktivität vorwies als Patienten einer Vergleichsgruppe, die mit einem anderen TNF-alpha-Hemmer behandelt wurden. Auch in die REFLEX-Studie, eine multizentrische Phase-III-Studie, wurden Patienten mit einer schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis eingeschlossen, die zuvor auf eine Therapie mit TNF-alpha-Blockern nicht oder nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Die jetzt beim EULAR vorgestellten Langzeitergebnisse zeigten, dass auch über einen Zeitraum von zwei Jahren die Hemmung der Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo möglich ist. Radiologische Untersuchungen erbrachten mit RTX plus Methotrexat eine Reduktion der sichtbaren Gelenkveränderungen sowie eine 50-prozentige Verminderung neuer Knochenerosionen im Vergleich zu Methotrexat plus Placebo (1,14 gegenüber 2,81 im modifizierten Sharp-Gesamtscore). Von den Patienten, die im ersten Behandlungsjahr keine Progression zu verzeichnen hatten, blieben 89 Prozent auch im zweiten Jahr progressionsfrei. «Es be-

Das Ziel heisst Remission

steht die Hoffnung, dass Rituximab die Progression auch über einen längeren Zeitraum aufhält», erklärte Prof. Dr. Edward Keystone von der Universität Toronto in Paris.

Abatacept: Alternative zu Anti-TNF-alpha-Hemmern

Während sich Rituximab an B-Zellen bindet, handelt es sich bei Abatacept (Orencia®) um einen sogenannten selektiven Kostimulationsblocker, der die Aktivierung von T-Lymphozyten schwächt. Dadurch werden die zur Zerstörung von Gelenken führenden Entzündungsvorgänge der rheumatoiden Arthritis gehemmt. Abatacept ist in Kombination mit Methotrexat in der Schweiz zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis zugelassen, wenn zuvor die Therapie mit einem DMARD und/oder einem TNF-Hemmer versagt hat. In Paris wurde nun eine randomisierte Studie vorgestellt (ATTEST), in der Methotrexat-(MTX-)resistente Patienten erstmalig entweder zusätzlich mit Abatacept (10 mg/kg, n = 156), mit dem TNF-alpha-Hemmer Infliximab (3 mg/kg, n = 165) oder Plazebo (n = 110) behandelt wurden. Dabei wurde deutlich, dass beide Medikamente gegenüber Plazebo signifikante Vorteile aufwiesen. Nach einem halben Jahr zeigten 32 Patienten unter Abatacept und 27 unter dem TNF-alpha-Hemmer ACR20 (Symptomverbesserung um 20%). Von diesen erreichten ein weiteres halbes Jahr später jeweils ein gutes Viertel den ACR50. Insgesamt hatten nach einem Jahr 59,4 Prozent der Abatacept- und 44,4 Prozent der Infliximabpatienten eine 20-prozentige Symptomverbesserung vorzuweisen (ACR20). Studienleiter Dr. Michael Schiff von der University of Colorado in Denver/USA, meinte, dass bei ungenügender Wirksamkeit einer MTX-Monotherapie sowohl Abatacept als auch Infliximab eine gute Wirksamkeit gegenüber einer aktiven RA böten. Dabei scheine Abatacept gegenüber Infliximab entweder ähnliche oder leicht bessere Resultate zu zeigen.

Tocilizumab: hemmt den IL-6-Rezeptor

Auch in RADIATE, einer Phase III-Studie, wollte man wissen, ob Patienten nach einer unzureichenden Anti-TNF-Behandlung mit einem anderen Biologic bessere Ergebnisse erzielen könnten. Allerdings ist der dabei verwendete humanisierte monoklonale Antikörper Tocilizumab (Actemra®) nicht gegen den Anti-TNF, sondern gegen den Human-Interleukin-6-(IL-6-)Rezeptor gerichtet. Dem Interleukin-6-Rezeptor wird eine Schlüssel-funktion in der Entzündungsreaktion zugeschrieben. Mit dem neuartigen Wirkmechanismus, so die Hoffnung der Entwickler, ermöglicht er einen neuen und wirksamen Ansatz zur Behandlung rheumatoider Erkrankungen. Tatsächlich zeigte Tocilizumab plus Methotrexat bei Patienten mit moderater bis schwerer RA signifikante Verbesserungen. In RADIATE wurden bei insgesamt 499 Teilnehmern, deren vorherige Anti-TNF-alpha-Therapie nur ungenügende Wirkung gezeigt hatte, drei Gruppen miteinander verglichen: Kombination aus Methotrexat plus Tocilizumab 8 mg/kg oder 4 mg/kg intravenös alle vier Wochen oder Methotrexat plus Plazebo. Nach 24-

Im Text besprochene Biologics

Adalimumab	(Humira®, TNF-alpha-Hemmer)
Infliximab	(Remicade®, TNF-alpha-Hemmer)
Tocilizumab	(Actemra®, IL-6-Antagonist)
Rituximab	(MabThera®, B-Zell-Blocker)
Abatacept	(Orencia® T-Zell-gerichtet über Kostimulationsblockade)
Golimumab	(TNF-alpha-Hemmer)
Etanercept	(Enbrel®, löslicher TNF-Rezeptor)
Certolizumab	(Cimzia®, TNF-alpha-Hemmer)

wöchiger Behandlung erreichte knapp ein Drittel der 8-mg/kg-Gruppe einen DAS28 (Plazebo: 1,6%). Den primären Studienendpunkt einer 20-prozentigen Symptomverbesserung (ACR20) wies die Hälfte dieser Gruppe auf (Plazebo: 10%). Allerdings scheint eine niedrigere Dosierung des IL-6-Rezeptor-Hemmers eine deutlich geringere Wirkung zu zeigen, denn mit der halben Tocilizumabdosisierung (4 mg/kg) plus Methotrexat erreichten nur 7,6 Prozent den DAS28. Schwere Nebenwirkungen erlitten 18 Patienten der Plazebogruppe (1,3%), 12 Patienten der 4-mg-Gruppe (7,4%) und 11 Patienten unter 8-mg-Dosierung (6,3%). Prof. Dr. Paul Emery, Studienleiter an der Leeds University in Grossbritannien, betonte, dass die IL-6-Rezeptor-Hemmung ein ziemlich neues Konzept in der Rheumatologie darstelle. Es verspreche sowohl gute lokale als auch systemische Effekte. «Obwohl Anti-TNF-alpha-Therapien bei RA gut etabliert sind, kann eine beträchtliche Zahl von Patienten damit nicht adäquat behandelt werden. Die Resultate dieser Untersuchung versprechen eine notwendige und effektive Option für solche Patienten», sagte Emery.

Golimumab: Anti-TNF-alpha-Hemmer der nächsten Generation

Aber auch die TNF-alpha-Blocker der zweiten Generation bleiben eine wirksame Option. Der Antikörper Golimumab ist ein solcher humanisierter TNF-alpha-Blocker, der momentan in einem Phase-III-Studien-Programm mit mehreren Untersuchungen getestet wird. In Paris wurden dazu unter anderem Ergebnisse der randomisierten GO-AFTER-Studie vorgestellt, in die 461 Patienten mit aktiver RA einbezogen waren. Alle Patienten, deren Erkrankung im Durchschnitt schon 8 1/2 Jahre andauerte, hatten zuvor mindestens einen anderen TNF-alpha-Hemmer erhalten und diese Behandlung dann wegen ungenügender Wirksamkeit (58%), Unverträglichkeit (17%) oder aus anderen Gründen abgebrochen. Die Teilnehmer erhielten alle vier Wochen Golimumab subkutan 50 mg, 100 mg oder Plazebo sowie in den meisten Fällen MTX. Dabei erreichten nach 14 Wochen 35 beziehungsweise 38 Prozent der Patienten der Verumgruppe, aber nur 18 Prozent unter Plazebo den primären Endpunkt einer mindestens 20-prozentigen Symptomverbesserung (ACR20). Von den 58 Prozent, die ihre erste Anti-TNF-alpha-Therapie wegen ungenügender Wirksamkeit abgebrochen hatten, erreichten 36 Prozent (50 mg) beziehungsweise 43 Prozent (100 mg) den ACR20 (Plazebo: 18%). Nach 24 Wochen konnten bei 52 Prozent der Patienten ausserdem Verbesserungen der funktionellen physischen Fähigkeiten festge-

stellt werden (Plazebo: 34%, HAQ-Score-Verbesserungen mindestens 0,25 bzgl. Baseline). Zusätzlich wurden mehr als die Hälfte der Patienten nach einem halben Jahr als DAS28-Responder klassifiziert. «Unsere Ergebnisse zeigen, dass Golimumab grossen Nutzen bei verschiedenen RA-Patientenpopulationen verspricht, einschliesslich solcher Patienten, die zuvor ihre Therapie mit anderen TNF-alpha-Hemmern abbrechen mussten», erklärte Prof. Dr. Josef Smolen von der Universitätsklinik Wien. Von Vorteil sei auch die nur einmal im Monat notwendige subkutane Behandlung.

Certolizumab: schnell wirkender Zwerg

Wiederum gegen TNF-alpha gerichtet ist die neue Substanz Certolizumab-Pegol (Cimzia®), ein biowirksames humanisiertes «Kunstmolekül». Es entspricht zwar einem menschlichen Antikörper, allerdings besteht Certolizumab nur aus der antigenbindenden Domäne und ist daher sehr klein. Ausserdem weist die Substanz eine relativ lange Halbwertszeit (14 Tage) und eine Bioverfügbarkeit von 80 Prozent auf. Am EULAR-Kongress wurden nun neue Daten zweier randomisierter Phase-III-Studien (RAPID I und RAPID II) mit 982 beziehungsweise 619 RA-Patienten vorgestellt. Danach zeigte Certolizumab in Kombination mit Methotrexat eine im Vergleich zu Plazebo signifikant geringere Progression struktureller Schädigungen nach 24 und 52 Wochen. Am Ende der 52-Wochen-Untersuchung (Rapid II) zeigten 83 Prozent der teilnehmenden Patienten unter Certolizumab 200 mg und 86 Prozent unter Certolizumab 400 mg Verbesserungen (HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index). Nach Ende der 24-Wochen-Studie (RAPID I) profitierten 90,3 Prozent (200 mg) und 78,9 Prozent (400 mg) der Patienten. Besonders die radiologisch schnell sichtbare Verminderung der RA-Progression der Gelenke (bereits 16 Wochen nach Therapiestart) wurde bei der Präsentation der Daten hervorgehoben. Aber dies ist noch nicht alles: Eine Fülle neuer Biologics mit neuen Wirkmechanismen stehen parat. Beispielsweise richtet sich Estekinumab bei psoriatischer Arthritis gegen Interleukin 12 und 23. Dagegen sollen Epratuzumab, eine Anti-CD-22-Substanz und Belimumab, ein Anti-B-Lymphozyten-Stimulator, bei Lupus erythematodes helfen. Auch Ustekinumab ist ein neuer humaner monoklonaler Antikörper, der bei moderater bis schwerer Plaquesoriasis eingesetzt werden soll. Ustekinumab blockt die Zytokine Interleukin 12 und 23, die unter anderem an Entzündungen beteiligt sind. Der Antikörper befindet sich derzeit zur Untersuchung in Phase-III-Studien. «Die grosse Anzahl neuer jetzt verfügbarer Substanzen zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen», so Prof. Dr. Francis Berenbaum aus Paris, verantwortlich für das wissenschaftliche Programm des EULAR, «ist äusserst spannend.»

Dr. Klaus Duffner
Freiburg i.Br.