

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Therapiemöglichkeiten nach
Nichtansprechen von TNF-Blockern
bei rheumatoider Arthritis**

Georgi A, Aringer M

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskeletale Erkrankungen

2010; 17 (1), 15-20

Homepage:

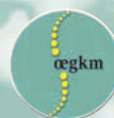
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Therapiemöglichkeiten nach Nichtansprechen von TNF-Blockern bei rheumatoider Arthritis

A. Georgi, M. Aringer

Kurzfassung: 2009 hat sich die Familie der „Biological Response Modifiers“ deutlich erweitert. Mittlerweile stehen in Europa zur Behandlung der chronischen Polyarthrit 5 TNF-Blocker, der Anti-B-Zell-Antikörper Rituximab, der Kostimulationsblocker Abatacept und der Interleukin-6-Rezeptorblocker Tocilizumab zur Verfügung, die sequenziell eingesetzt werden können. Hinweise, für welche Patienten welche Biologikatherapie

die höchste Ansprechchance hat, sind aber nur spärlich vorhanden. Diese Übersicht versucht, die vorhandenen Informationen aufzuzeigen.

Abstract: Therapeutic Options After Nonsuccessful TNF Blocker Therapy in Rheumatoid Arthritis. 2009 has seen the family of biological response modifiers significantly extended. Mean-

while, in Europe, 5 TNF blockers, the anti-B-cell antibody rituximab, the costimulation blocker abatacept, and the interleukin-6 receptor blocker tocilizumab are available and can be sequentially administered. Indications on which biological has the best chance of success in an individual patient, are sparse, however. This review attempts to demonstrate the available evidence. **J Miner Stoffwechs 2010; 17 (1): 15–20.**

■ Einleitung

TNF- α -Blocker sind seit 1998 zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen. Sie werden bei ungenügendem Therapieansprechen auf Methotrexat und in der Regel auf zumindest ein zweites konventionelles Basistherapeutikum, meist Leflunomid, eingesetzt und wirken in Kombination mit Methotrexat, aber auch in Kombination mit anderen Basistherapeutika, besser als die TNF-Blocker-Monotherapie [1]. Bis Anfang 2009 hatten TNF-Blocker in dieser Richtung unter den Biologika eine Monopolstellung, seit diesem Jahr steht der Interleukin-6-Rezeptor-Blocker Tocilizumab alternativ als First-line-Biologikatherapie zur Verfügung. Bisher bekommen aber die meisten Patienten zunächst einen TNF-Blocker.

Ende 2009 stehen in Europa nun 5 TNF-Blocker zur Verfügung. Schon länger auf dem Markt sind der chimäre monoklonale Antikörper Infliximab [2–4], das TNF-Rezeptor-2-Immunglobulin-Hybridmolekül Etanercept [5, 6] und der vollhumane monoklonale Antikörper Adalimumab [7, 8]. Gerade neu zugelassen wurden 2 neue TNF- α -Blocker, zum einen der vollhumane monoklonale Antikörper Golimumab [9, 10], zum anderen Certolizumab-Pegol [11, 12], das aus einem Fab-Teil eines humanisierten Antikörpers und Polyäthylenglykol (PEG) besteht. Bisher sind für die Behandlung der RA überzeugende Daten ausständig, dass einer der TNF-Blocker anderen überlegen wäre. Während sich das etwas andere pharmakologische Prinzip von Etanercept unter anderen Umständen auswirkt [13], ist das bei der RA nicht der Fall und die TNF-Blocker sind sehr gut miteinander vergleichbar.

In klinischen Studien erreichten 60–70 % der Patienten, bei denen Methotrexat nicht ausreichte, durch TNF-Blocker einen Therapieerfolg. Bei zumindest einem Drittel der Patienten muss demzufolge mit einem unzureichenden Therapieeffekt gerechnet werden. Angestrebt wird heute zudem eine sehr niedrige Krankheitsaktivität, die meist als DAS-28-Remission mit einem DAS-28 (disease activity score) < 2,6 definiert wird [14]. Meist wird auch noch eine niedrige Krankheitsaktivität im

DAS, d. h. ein Wert < 3,2 akzeptiert, weil darunter hohe Patientenzufriedenheit [15] und Stopp der radiographisch fassbaren Progression [16, 17] zu erreichen sind. Bei früher behandelten Patienten ist hingegen eine komplette Remission anzustreben.

Vor dem Hintergrund dieser strengeren Kriterien werden auch Biologika sehr kritisch bewertet. Gerade in Anbetracht der hohen Kosten ist eine solche Therapie längerfristig nur bei eindeutigem Erfolg zu vertreten. In vielen Fällen wird sich daher irgendwann die Frage stellen, was die beste Option darstellt, wenn der erste TNF-Blocker nicht (mehr) ausreichend wirkt (Abb. 1). Eine Möglichkeit bei unzureichendem Ansprechen auf das Erstpräparat ist der Wechsel auf einen zweiten TNF-Blocker. Darüber hinaus stehen heute 3 weitere verschiedene Optionen der Weiterbehandlung zur Verfügung, die hier vorgestellt werden sollen, bevor wir versuchen werden, auf erste Ansätze eines differenzierten Ansatzes einzugehen.

■ Rituximab

Rituximab ist seit 2006 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Grundlage dafür war die REFLEX-Studie, bei der Patienten mit Nichtansprechen auf TNF-Blocker

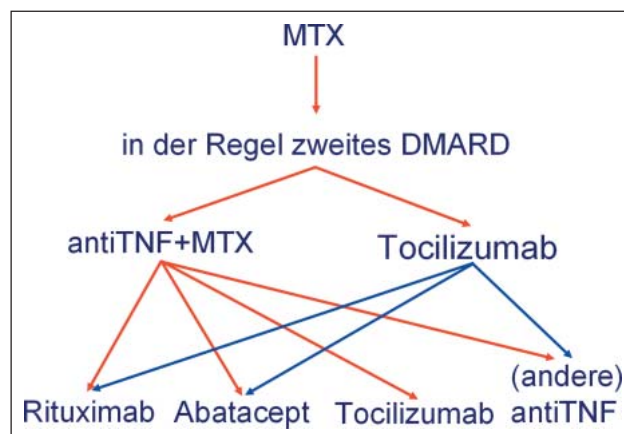


Abbildung 1: Aktuelle Therapiemöglichkeiten schematisch
MTX = Methotrexat, DMARD = „Disease-modifying antirheumatic drug“; Basistherapeutikum, antiTNF = TNF-Blocker

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Martin Aringer, Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus an der Technischen Universität Dresden, D-01307 Dresden, Fetscherstraße 74, E-Mail: martin.aringer@uniklinikum-dresden.de

unter der Therapie mit Rituximab in Kombination mit Methotrexat im Vergleich mit der Kombination Methotrexat/Placebo signifikant häufiger ein ACR20-Ansprechen erreichten [18]. Auch die radiologische Progression konnte gehemmt werden.

Rituximab ist ein biotechnologisch hergestellter chimärer monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der selektiv B-Zellen, die den Oberflächenmarker CD20 tragen, depletiert. Damit bleiben sowohl die CD20-negativen Stammzellen und Pro-B-Zellen als auch die ebenfalls CD20-negativen Plasmazellen erhalten. Rituximab wurde erstmals 1998 erfolgreich in der Hämatologie/Onkologie bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Die Depletion der CD20-positiven Zellen erfolgt über 3 Mechanismen, nämlich komplementvermittelte Zytotoxizität, zellvermittelte Zytotoxizität und direkte Apoptoseinduktion.

Wir wissen heute, dass B-Zellen eine Schlüsselrolle in der rheumatoiden Arthritis spielen, wobei parallel mehrere Mechanismen infrage kommen. Autoreaktive B-Zellen produzieren Autoantikörper, wie Rheumafaktoren und Antikörper gegen citrullinierte Peptide, die vermutlich eine pathogene Bedeutung haben. Darüber hinaus sind B-Zellen aber sehr effiziente Antigen-präsentierende Zellen, die damit spezifisch autoreaktive T-Zellen aktivieren. Schließlich können aktivierte B-Zellen verschiedene proinflammatorische Zytokine sezernieren, neben TNF unter anderem IL-1, IL-6 und Interferon- γ (IFN- γ).

Rituximab wird, ebenfalls in der Regel mit Methotrexat kombiniert, 2x in einer Dosis von 1000 mg im 14-tägigen Abstand gegeben. Das klinische Ansprechen ist relativ langsam, das Maximum wird nach 3–5 Monaten erreicht. Die Effekte von Rituximab halten dafür meist 6–12 Monate an, Schübe korrelieren zum Teil mit dem Wiedererscheinen peripherer B-Zellen.

Rituximab ist nach heutigem Wissensstand, der sich auch auf viele Jahre Erfahrung mit Lymphom-Patienten bezieht, ein relativ sicheres Medikament. Am ehesten tritt eine Infusionsreaktion mit grippeähnlicher Symptomatik (Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber, Schüttelfrost) auf, beschrieben werden auch Übelkeit/Erbrechen, Juckreiz, Schwindel und Atemnot. Zum Teil sind diese unerwünschten Wirkungen ein Resultat des akuten Zerfalls vieler aktivierter B-Zellen. Durch eine Prämedikation mit Prednisolon kann diese Symptomatik reduziert werden. Jedenfalls sinnvoll erscheint die Gabe eines H1-Blockers und eines H2-Blockers in Kombination mit Paracetamol.

Bei guter Verträglichkeit kann auf die Prämedikation mit 100 mg Prednisolon bei der jeweils zweiten Gabe eines Zyklus verzichtet werden. Die zweite Infusion kann auch etwas schneller appliziert werden, während bei der jeweiligen Erstgabe eine sehr langsame Infusionsgeschwindigkeit wesentlich ist. Bei Gabe mehrerer Zyklen nimmt die Zahl der Infusionsreaktionen beim zweiten und dritten Zyklus tendenziell ab.

Eine erhöhte Rate von schweren bakteriellen Infektionen konnte in Studien zur Langzeitsicherheit nicht belegt werden [19, 20], was Rituximab zu einer interessanten Option für multi-

morbide Patienten mit vorbestehenden Infektionen oder hohem Infektionsrisiko macht. Unter Rituximab sind ganz vereinzelt Fälle einer PML aufgetreten, der kausale Zusammenhang ist aber fragwürdig. Wichtig ist eine Kontrolle des Impfschutzes vor der Gabe und bei Bedarf ein rechtzeitiges Nachimpfen – während das humorale Immunsystem von Erwachsenen offenbar jahrelang problemlos ohne B-Zellen auskommt, sind Schutzimpfungen unter B-Zell-Depletion nicht sicher wirksam [21].

■ Abatacept

Nach Rituximab ist Abatacept das zweite Biologikum, welches für Patienten mit rheumatoider Arthritis zugelassen wurde, die auf TNF-Blocker keine ausreichende Besserung erfahren oder mit Unverträglichkeit reagiert haben. Die Zulassung erfolgte im Mai 2007. Vorausgegangen war u. a. die ATTAIN-Studie (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF inadequate responders), in welcher bei Patienten mit Therapieversagen unter TNF- α -Blockern signifikant höhere ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten auf Abatacept im Vergleich zu Placebo nachgewiesen wurden [22, 23]. Neben der Besserung der Symptome der Arthritis wird auch die radiographische Progression verzögert [24].

Abatacept ist ein Hybridmolekül aus dem negativen kostimulatorischen Rezeptor CTLA-4 und Immunglobulin. Abatacept wirkt, indem es den CD80/86-Rezeptor antigenpräsentierender Zellen bindet und somit die Interaktion von CD80/86 mit CD28 auf den T-Zellen verhindert. Dadurch hemmt es selektiv das für die T-Zell-Aktivierung erforderliche zweite Signal bei Bindung des T-Zell-Rezeptors an im MHC-Rahmen präsentierten Antigen. Wie Rituximab die Rolle von B-Zellen, so unterstützt auch der erfolgreiche Einsatz von Abatacept das Konzept, dass T-Zellen entscheidend an der RA-Pathogenese beteiligt sind.

Abatacept ist bisher ausschließlich für den Einsatz in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Die Substanz wird innerhalb von 30 min. als Kurzinfusion ohne Prämedikation verabreicht. Patienten mit einem Gewicht < 60 kg erhalten 500 mg, Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 und 100 kg 750 mg und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg 1000 mg Abatacept. Die zweite Gabe erfolgt nach 2 Wochen, dann wird auf 4-wöchentliche Abstände umgestellt. Die Erfahrung zeigt, dass Abatacept häufig erst in einem längeren Zeitraum seine volle Wirksamkeit entwickelt. Eine im Einzelfall unzureichende Wirksamkeit kann deshalb erst nach 6 Monaten sicher festgestellt werden.

Die bisherigen Daten zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil [20]. Infusionsreaktionen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Hypo- und Hypertonie, Exanthem und Dyspnoe waren insgesamt selten und im Vergleich zu Placebo nicht signifikant erhöht. Antikörper gegen Abatacept wurden bei einer kleinen Zahl von Patienten nachgewiesen und führten mehrheitlich nicht zum Therapieabbruch. Es zeigte sich keine Häufung opportunistischer Infektionen, sehr wohl traten aber schwerwiegende bakterielle Infektionen unter Abatacept häufiger als unter Placebo auf.

Eine in einer der ersten Studien gesehene Häufung von Lungenkarzinomen dürfte ein Zufallsprodukt gewesen sein; bei nunmehr viel besserer Datenlage treten Malignome bisher nicht häufiger auf, als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erwartet. Empfohlen wird vor Beginn der Therapie mit Abatacept ein aktuelles Tbc- und Hepatitis-B-Screening. BSG, CRP, großes Blutbild, ASAT und Kreatinin sollten in den ersten 3 Monaten monatlich, danach vierteljährlich kontrolliert werden.

■ Tocilizumab

Erst seit Anfang 2009 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist Tocilizumab, der erste Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor [25]. Dieser humanisierte monoklonale Antikörper wirkt als Blocker von Interleukin-6 (IL-6), einem ebenfalls stark proinflammatorischen Zytokin. IL-6 ist wesentlich an der Akute-Phase-Reaktion beteiligt, steuert direkt die Bildung von C-reaktivem Protein (CRP), zumindest indirekt die anderer Entzündungsparameter und treibt auch die Anämie chronischer Erkrankungen voran, vermutlich v. a. über Hcpidin. IL-6 hat direkten Einfluss auf T- und B-Lymphozyten, aber auch auf Granulozyten und Monozyten sowie auf Endothelzellen und fördert den Entzündungsprozess und die Bildung von Autoantikörpern. IL-6 hemmt Osteoblasten und fördert die Ausbildung reifer Osteoklasten mit dem Endresultat von Usuren und generalisierter Osteoporose.

IL-6 wird bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in erhöhter Konzentration in der Synovialflüssigkeit und im peripheren Blut nachgewiesen. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab wurde in 5 randomisierten doppelblinden multizentrischen Studien untersucht. Tocilizumab wirkt bei Biologika-naiven Patienten wie bei Patienten nach Nichtansprechen einer TNF-Blocker-Therapie [26–28]. Es konnte eine deutliche Verzögerung der radiographisch feststellbaren Gelenkzerstörung gesichert werden [29, 30]. Tocilizumab wirkt nicht nur in Kombination mit Methotrexat, sondern auch mit anderen Basistherapeutika und bei Bedarf als Monotherapie. Entsprechend wurde Tocilizumab in Europa auch als Monotherapie für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen und kann auch ohne vorherigen Einsatz von TNF- α -Blockern angewendet werden.

Tocilizumab wird als 1-stündige Infusion in einer Dosis von 8 mg/kg/KG im 4-wöchentlichen Abstand gegeben. Eine Prämedikation ist nicht erforderlich, schwere Infusionsreaktionen traten sehr selten auf. Die bisher am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Infektionen, wobei die Rate von opportunistischen oder mykobakteriellen Infektionen nicht erhöht war [26–28]. Im Gegensatz zur Tuberkulose unter TNF-Blockern, die sich durch klinisch atypische Reaktivierungen auszeichnet, waren die meisten gefundenen Tuberkuloseinfektionen typische Erstinfektionen. Dennoch wird derzeit vor Beginn der Therapie ein Tuberkulosescreeing empfohlen, weil die Datenlage lückenhaft ist.

Im Verlauf sind regelmäßige Kontrollen von Blutbild sowie Leber- und Fettwerten zu empfehlen. Transaminasenerhöhungen und Neutropenien wurden relativ häufig beobachtet, waren aber bislang immer reversibel und entsprechen in Bezug auf die

Granulozyten vermutlich auch einem physiologischen Effekt. Eine Besonderheit ist die Erhöhung der Blutfettwerte in den ersten Monaten der Therapie, wobei der atherogene Index nicht erhöht ist, da sowohl LDL- als auch HDL-Cholesterinwerte erhöht sind. Ähnliche Effekte auf Blutfette werden unter TNF-Blockern gesehen, der Gesamteinfluss auf die Atherosklerose ist wahrscheinlich eher günstig (atherogener Index akzeptabel, CRP gesenkt), die Antwort können aber erst Langzeitstudien geben.

■ Differenzialtherapeutische Überlegungen

Damit gibt es heute 4 prinzipielle Varianten, wenn Patienten mit RA nicht ausreichend auf die erste TNF-Blocker-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nämlich einen Wechsel auf einen der demnächst 4 weiteren TNF-Blocker oder Umstieg auf Rituximab, Abatacept oder Tocilizumab. Gemessen daran sind andere Varianten heute weitgehend unbedeutend geworden. Zwischen den 4 Varianten gibt es heute keine ausreichend belegten Unterschiede in der grundsätzlichen Wirksamkeit, sodass alle 4 in Betracht kommen, auch wenn es in der Geschwindigkeit des Ansprechens und im Sicherheitsprofil Unterschiede gibt (Tab. 1).

Konzeptionell ist es nicht leicht zu verstehen, warum der Wechsel eines TNF-Blockers auf einen anderen so häufig zu einem guten Ergebnis führt. Während im Einzelfall ein Wechsel des pharmakologischen Prinzips (Wechsel Etanercept/Antikörper) ein Problem mit neutralisierenden Antikörpern (insbesondere beim chimärischen Antikörper Infliximab) oder Dosisüberlegungen (am ehesten bei Adalimumab) diskutiert wurden, sind die meisten durch Daten belegten Erfolge dadurch nicht hinreichend erklärt. Daten aus Beobachtungsstudien wurden zuletzt durch den Erfolg des Einsatzes von

Tabelle 1: Unterschiede zwischen den Biologika im Überblick

	TNF-Blocker	Tocilizumab	Abatacept	Rituximab
Wirkeintritt	Schnell	Schnell	Langsam	Langsam
Tbc-Screening	Ja	Ja	Ja	
Verminderter Impferfolg				Ja
Hepatitis	Hepatitis B-Reaktivierung möglich		Screening auf Hepatitis	Screening auf Hepatitis B
Kontraindikationen und Warnhinweise				
Überempfindlichkeit	KI	KI	KI	KI
Schwangerschaft	KI	KI	KI	KI
Aktive schwere Infektion	KI	KI	KI	KI
Malignomanamnese	Relative KI		Relative KI	Nein
Divertikulitis		Vorsicht		
ZNS-Demyelinisierung (Schübe)	Relative KI			Nein
Herzinsuffizienz als KI	NYHA III+IV			NYHA IV

KI = Kontraindikation, NYHA III+IV= Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse III+IV bzw. Klasse IV.

Golimumab bei RA-Patienten nach Nichtansprechen von TNF-Blockern doppelblind kontrolliert bewiesen [10].

Registerdaten, die allerdings primär auf Sicherheitsfragen ausgelegt waren, schienen eher dem Wechsel auf einen anderen Therapieansatz, insbesondere der B-Zell-Depletion, den Vorzug zu geben [31]. In Anbetracht der neuen Studiendaten ist diese Bewertung aber viel vorsichtiger zu sehen. Intuitiv war gut nachzuvollziehen, dass bei Nichtwirksamkeit der Wechsel auf einen zweiten (oder gar dritten) TNF-Blocker unterlegen wäre, während Unverträglichkeit diesen Effekt auf die Wirksamkeit nicht zeigte. Ob das aber ganz den Fakten entspricht, ist derzeit wieder eher unklar. Normalerweise vertrauen wir kontrollierten Studien mehr als Registern.

Dennoch ist der Wechsel auf die B-Zell-Depletion mit Sicherheit eine interessante Alternative. Insbesondere bei seropositiven Patienten sind die Ansprechraten global nicht schlechter als die der TNF-Blocker, wenn der Effekt auch wesentlich mehr Zeit braucht. Daneben unterscheiden sich wichtige Kontraindikationen. Rituximab ist bei multipler Sklerose (MS) und systemischem Lupus erythematoses (SLE) vermutlich wirksam [32, 33] und dürfte kein Tuberkuloserisiko und kein wesentliches Risiko für schwere bakterielle Infektionen mit sich bringen. Besonders für seropositive ältere Patienten mit Risikofaktoren für bakterielle Infektionen stellt das ein sehr attraktives Profil dar, die Kosten sind geringer als für andere Biologika. Lediglich der oft mangelnde Impferfolg unter B-Zell-Depletion fällt als Schattenseite ins Gewicht.

Die Kostimulationshemmung mit Abatacept ist die intellektuell vermutlich charmanteste Biologikatherapie der RA. Es besteht wenig Zweifel an der wesentlichen Rolle autoreaktiver T-Zellen in der Pathogenese der Erkrankung, und Kostimulation an diese pathogenen T-Zellen wird nicht nur von B-Zellen, sondern auch von dendritischen Zellen kommen. Tatsächlich können sich die Erfolgsraten dieser Therapie mit denen der TNF-Blocker und von Rituximab messen. Wie aufgrund des Therapieprinzips zu erwarten war, braucht der Erfolg aber etwas länger – hält aber auch länger an [34]. Abatacept wirkt auch bei juveniler Arthritis [34] und wird bei SLE und Psoriasisarthritis getestet, was in Grenzfällen die Entscheidung vereinfachen kann. Als Therapieprinzip erscheint Abatacept erstaunlich sicher, insbesondere bestätigten sich Warnhinweise auf Tumoren in größeren Datensammlungen überhaupt nicht, Infektionen erscheinen nur diffus vermehrt, ohne dass spezifische Muster aufgetaucht sind. Vor allem aus theoretischen Überlegungen wird auf die Tuberkulose spezielles Augenmerk gelegt. Lediglich in Kombination mit Etanercept waren Infektionen von größerer Bedeutung [35], diese Kombination ist daher zu vermeiden. Allerdings ist eine längere Pause nach TNF-Blockern nicht erforderlich [36].

Neu auf den Plan getreten ist nunmehr die IL-6-Blockade mit Tocilizumab. IL-6-Blockade wirkt ähnlich schnell wie die TNF-Blocker, Therapieerfolge zeichnen sich daher rasch ab [27]. Zudem bewirkt Tocilizumab eine noch deutlichere Normalisierung der Akute-Phase-Proteine und stellt daher gerade für hochentzündliche Patienten mit Anämie chronischer Erkrankungen und Müdigkeit häufig die beste Option dar. Zusätzlich hilft die gesicherte Möglichkeit der Kombination mit

anderen Basistherapeutika und der Monotherapie bei Patienten mit Methotrexat-Unverträglichkeit [28]. Tuberkulose ist vermutlich kein besonders wichtiges Thema unter IL-6-Blockade, dafür dürften gram-positive Infektionen häufiger sein, mehrere Fälle von Perforation bei Divertikulitis sind aufgetreten, die auch durch einen zunächst relativ inapparenten Verlauf ein gewisses Risiko darstellen könnten. IL-6-Blockade wirkt bei juveniler idiopathischer Arthritis sicher [37] und bei SLE vermutlich [38] therapeutisch. Daher erscheint Tocilizumab vor allem für deutlich entzündliche Patienten und unter Umständen für RA-Patienten mit nicht ganz eindeutiger Abgrenzung zu anderen (seronegativen) Krankheitsbildern als sehr gute, rasch wirksame Option. Die Datenlage wird sich in den nächsten Jahren noch deutlich verbessern.

■ Zusammenfassung

Nach Versagen der Sekundärtherapie mit einem ersten TNF-Blocker stehen heute zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis neben dem Umstieg auf einen von 4 anderen TNF-Hemmern 3 alternative Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zur Verfügung, die in kontrollierten Studien breit nachweisen konnten, dass sie nicht nur die entzündliche Aktivität unterdrücken, sondern auch die radiologisch messbare Progression der Gelenkzerstörung hemmen können. Zumindest nach heutigem Stand kann für alle diese Biologika ein günstiges Sicherheitsprofil konstatiert werden [1, 39]. Was vorerst fehlt, sind verwertbare Marker für das Ansprechen der einzelnen Substanzen. Differenzialtherapeutische Überlegungen können sich heute nur auf kleine, aus den vorhandenen Datensätzen erkennbare Unterlagen stützen. Hier besteht entscheidender Handlungsbedarf.

Die Vielzahl der am Entzündungsprozess bei der rheumatoiden Arthritis beteiligten Zytokine wird für die Zukunft auch noch andere Behandlungsoptionen eröffnen. Unter anderem werden Therapieansätze gegen IL-15, IL-17, IL-18 und GM-CSF geprüft, kleine Substanzen, die Januskinasen [40] bzw. Syk [41] inhibieren, zeigten ebenfalls erste spektakuläre Erfolge. Mit besserem Verständnis der Zusammenhänge und rationalem Einsatz der modernen Medikamente besteht Hoffnung, auch die schwere RA in Zukunft sicher und mit vertretbaren Mitteln unter Kontrolle bringen zu können. Wir sind auf diesem Weg ein gutes Stück weitergekommen, aber noch längst nicht am Ziel.

■ Relevanz für die Praxis

- Auch nach Nichtansprechen eines ersten TNF-Blockers bleibt das Ziel Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität.
- Bis zu 2 weitere TNF-Blocker, der IL-6-Rezeptor-Blocker Tocilizumab, der Anti-B-Zell-Antikörper Rituximab und der Kostimulationsblocker Abatacept sind in dieser Situation nachgewiesen wirksam.
- Neben der Geschwindigkeit des Ansprechens unterscheidet das Sicherheitsprofil die einzelnen Ansätze.

Literatur:

- Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl 3): iii2–25.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1125–7.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
- Smolen JS, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 702–10.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–9.
- Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 353–63.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400–11.
- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to TNF- α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate: The GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 789–96.
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210–21.
- Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319–29.
- Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797–804.
- Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159–67.
- Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 5 (Suppl 46): S22–S29.
- Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut-off points for the symptom state acceptable to patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 967–71.
- Landewe R, van der Heijde D, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3119–25.
- Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1242–9.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–806.
- Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896–908.
- Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25–32.
- Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 937–41.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114–23.
- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective costimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 547–54.
- Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1084–9.
- Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 619–26.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–97.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516–23.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968–80.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162–7.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Brzezicki J, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE Study. *ACR program book supplement* 59; 2008. Ref Type: Abstract.
- Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417–23.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–88.
- Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 482–7.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383–91.
- Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 228–34.
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumor necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1708–14.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998–1006.
- Illei GG, Yarboro C, Shirota Y, et al. Tocilizumab (humanized anti IL-6 receptor monoclonal antibody) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): Safety, tolerability and preliminary efficacy. *ACR program book supplement* 19; 2006. Ref Type: Abstract.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.
- Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1895–905.
- Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3309–18.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)