

Persönliche PDF-Datei für

Christoph Fiehn

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Rheumatoide Arthritis – die neuen Therapieoptionen

Dtsch Med Wochenschr 2017; 142:
1844–1848

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Rheumatoide Arthritis – die neuen Therapieoptionen

Rheumatoid Arthritis – New Treatment Options

Autor

Christoph Fiehn

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121872>

Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 1844–1848

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0012-0472

WAS IST NEU?

Die JAK-Inhibitoren Die Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib sind 2017 neu zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA), nach Versagen oder Unverträglichkeit von konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (disease modifying antirheumatic drugs; DMARD), zugelassen. Sie wirken intrazellulär durch Hemmung der JAK-Kinasen

und verhindern so die Weiterleitung der aktivierenden Signale von Zytokinrezeptoren auf inflammatorische Zellpopulationen. Die JAK-Inhibitoren reduzieren effektiv die Krankheitsaktivität der RA, verbessern die körperliche Funktion und reduzieren die strukturellen Veränderungen der Gelenke. In Vergleichsstudien gegenüber dem TNF-alpha-Hemmstoff Adalimumab haben sie eine gleich gute, im Fall von Baricitinib sogar eine leicht überlegene Wirksamkeit gezeigt. Die Infektionsrate ist unter einer Therapie mit JAK-Inhibitoren im Vergleich zu konventionellen DMARD erhöht.

Neuer Interleukin-6-Hemmstoff Das schon länger bewährte Wirkprinzip der Hemmung von Interleukin(IL)-6 wird nun durch den neuen Wirkstoff Sarilumab ergänzt. Die Substanz wirkt effektiv auf die Krankheitsaktivität, die körperliche Funktion und die radiologisch sichtbaren strukturellen Veränderungen der RA. Darüber hinaus reduziert sie die systemischen Symptome der Erkrankung.

Stand der Dinge

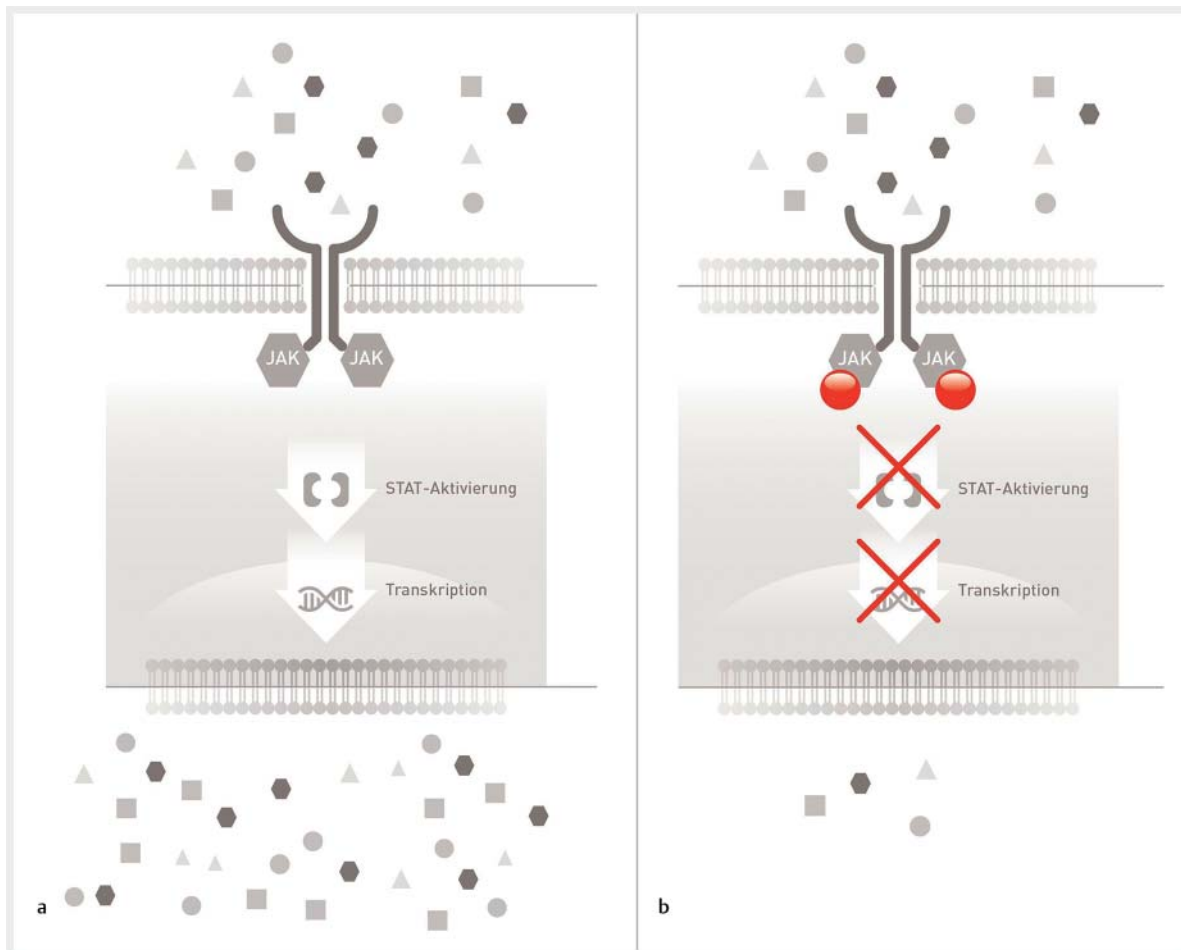
Seit 1999, also fast seit 20 Jahren, werden biologische krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARD) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) in der Praxis eingesetzt. Biologische DMARD sind molekularbiologisch hergestellte Proteinmoleküle, die in der Lage sind, membrangebundene Proteinstrukturen der Zelloberfläche oder Botenstoffe, welche löslich in der interzellulären Flüssigkeit vorhanden sind, zu binden. Durch die Bindung tritt die Hemmung eines pathologischen Prozesses ein, welcher ungehemmt die rheumatische Erkrankung unterhalten würde. Biologische DMARD sind überwiegend monoklonale Antikörper, aber auch Rezeptorkonstrukte wie Etanercept oder Abatacept. Auch rekombinante Formen natürlicher inhibitorischer Proteine wie Anakinra gehören dazu. Sie blockieren die Wirkung von proinflammatorischen Zytokinen bzw. zellulären Rezeptoren oder sie führen – im Fall von Rituximab – zur Lyse von Zielzellen. Alle diese Wirkprinzipien greifen gezielt, als sogenannte „targeted therapy“, in zelluläre und humorale Prozesse der Autoimmunität und der Entzündung ein.

Die JAK-Inhibitoren

Mit den JAK-Inhibitoren stehen neue orale Medikamente zur Behandlung der RA zu Verfügung. Mit Baricitinib und Tofacitinib, welche seit diesem Frühjahr zur Behandlung

der RA in Deutschland zugelassen sind, hat so eine neue Phase der RA-Therapie begonnen. Beide Substanzen gehören zu den Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren. Medikamente, welche wie die biologischen DMARD, gezielt in pathophysiologische Prozesse eingreifen. Im Gegensatz zu den biologischen DMARD sind es jedoch kleine, synthetische Moleküle, welche oral gegeben werden können und intrazellulär wirken. Von der Systematik unterscheiden wir nun in der Behandlung der RA die konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) wie Methotrexat (MTX), Leflunomid, Sulfasalazin u. a., die biologischen DMARD (bDMARD) und als neueste Gruppe die targeted synthetic DMARD (tsDMARD), dessen erste Vertreter die JAK-Inhibitoren sind.

JAK-Inhibitoren hemmen über das System der Janus-Kinasen die Weiterleitung der Aktivierungssignale bestimmter Zytokinrezeptoren. Baricitinib hemmt JAK-1 und 2 und damit die Signalübermittlung der Rezeptoren für Interleukin(IL)-6, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierenden Faktor (GM-CSF), IL-23, Interferone und andere Zytokine (► **Abb. 1**). Tofacitinib hemmt ebenfalls JAK-1 und 2, aber zusätzlich auch JAK-3, welches auch noch in die Funktion von T-Lymphozyten und Natürlichen-Killer (NK)-Zellen involviert ist. Die beiden Substanzen unterscheiden sich daher etwas von ihrem Wirkmechanismus. Außerdem wird Baricitinib überwiegend renal eliminiert und hat eine Halbwertszeit von ca. 12 h, während Tofacitinib überwiegend hepatisch eliminiert



► **Abb. 1** Aktivierungsweg von Zytokinrezeptoren über JAK- und STAT-Proteine in inflammatorischen Zellen. **a** Die Weiterleitung des Signals führt zur Transkription neuer DNA und damit zellulärer Aktivierung und Bildung neuer Zytokine. **b** JAK-Inhibitoren hemmen das Signal auf der Ebene der Janus-Kinasen und stoppen somit die weitere Aktivierung des Entzündungswegs. Quelle: Lilly Deutschland.

wird und eine kürzere Halbwertszeit von ca. 3 h hat. Die Applikationshäufigkeit, Dosisempfehlungen und auch die Kontraindikationen unterscheiden sich daher voneinander (► **Tab. 1**).

Klinische Effekte von Tofacitinib

Tofacitinib war der erste JAK-Inhibitor, der bei RA zum Einsatz kam. Er wurde u. a. in den USA und der Schweiz schon 2012 zur Behandlung der RA zugelassen und von dort liegen bereits umfangreiche Erfahrungen zu Sicherheit und Wirksamkeit vor. Die Zulassung in der EU war damals nicht erfolgt, weil Bedenken bezüglich der Auslösung von Tumoren und einer erhöhten Rate von Infektionen, vor allem Herpes zoster, bestanden [1]. Eine aktuelle Langzeitsicherheitsanalyse der klinischen Studien zeigt, dass die Bedenken bezüglich der Auslösung von Tumoren entkräftet wurden, das Risiko für schwere Infektionen, wie auch bei den bDMARD, jedoch tatsächlich leicht erhöht ist [2]. In einer Vielzahl von Arbeiten wurde gezeigt, dass Tofacitinib einen guten und anhaltenden Effekt zur Behandlung der RA hat.

Tofacitinib wurde schon 2012 in einer Vergleichsstudie gegen den TNF-Inhibitor Adalimumab untersucht. Die Patienten hatten vorher keine ausreichende Wirkung auf csDMARD gehabt. Beide Medikamente wurden damals in Kombination mit MTX gegeben. Die Studie war nicht ausreichend gepowert, um wirklich einen Vergleich beider Medikamente zuzulassen. Numerisch hat Tofacitinib jedoch gleichwertig zu Adalimumab die Krankheitsaktivität der RA gesenkt [3].

Eine neue sogenannte Non-Inferior-Studie hat nun die Wirksamkeit von Tofacitinib sowohl als Monotherapie, wie auch in Kombination mit MTX mit Adalimumab in Kombination mit MTX erneut verglichen [4]. Das Ergebnis war, dass Tofacitinib plus MTX nicht schlechter wirkte als Adalimumab plus MTX. Deutlich weniger wirksam war jedoch Tofacitinib ohne begleitende MTX-Therapie, welches signifikant seltener den Endpunkt der Reduktion der Krankheitsaktivität erreichte als die anderen Gruppen. Tofacitinib ist daher ein Medikament, das am Besten in Kombination mit MTX gegeben werden sollte und

► **Tab. 1** Übersicht über die beiden inzwischen in Deutschland zugelassenen JAK-Inhibitoren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (nach Fachinfo).

Substanz	zugelassene Indikation	Dosis/Kombination	Dosisreduktion	Kontraindikationen
Baricitinib	Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	4 mg p. o. 1-mal tgl. als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat.	Dosisreduktion auf 2 mg bei Patienten über 75 Jahre, Kreatinin-Clearance von 30–60 ml/min oder gleichzeitiger Gabe von Probenicid	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, schwere Leberfunktionsstörung, Zytopenie (Hb < 8 g/l, Lymphozyten < 0,5 × 10 ⁹ /l, Neutrophile < 1 × 10 ⁹ /l)
Tofacitinib	wie oben	5 mg p. o. 2-mal tgl. in Kombination mit Methotrexat; als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist	Dosisreduktion auf 5 mg 1-mal tgl. bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder gleichzeitiger Gabe von Medikamenten mit mittelstarker Hemmung des Cytochroms P450 3A4 oder starker Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol oder Ketoconazol)	schwere Leberfunktionsstörung, Zytopenie (Hb < 9 g/l, Lymphozyten < 0,75 × 10 ⁹ /l, Neutrophile < 1 × 10 ⁹ /l)

dann bei Patienten mit nicht ausreichendem Ansprechen auf csDMARD eine vergleichbare Wirkung zu dem TNF-Inhibitor Adalimumab, ebenfalls in Kombination mit MTX, hat. Gibt es Kontraindikationen für eine Begleittherapie mit MTX, kann Tofacitinib aber auch als Monotherapie gegeben werden (► **Tab. 1**).

Nicht nur bei ungenügender Wirksamkeit von MTX oder anderer csDMARD, auch für fortgeschrittene Fälle, nach nicht ausreichender Wirkung von bDMARD wie z. B. TNF-alpha-Hemmern, wurde die gute Wirkung von Tofacitinib auf die RA in einer Metaanalyse gezeigt [5]. Allerdings liegen bei dieser Indikation ausreichende Daten nur für die Kombination mit MTX vor.

Klinische Effekte von Baricitinib

Der zweite verfügbare JAK-Inhibitor ist Baricitinib, der seit Anfang 2017 in der EU zugelassen ist. Baricitinib ist neuer als Tofacitinib, sodass Langzeiterfahrungen nicht im gleichen Maße bestehen. 2016 und 2017 sind jedoch mehrere große Studien mit Baricitinib publiziert worden, die sehr eindrucksvoll zeigen, welches Potenzial in der Behandlung der RA für diese Substanz besteht [6, 7]. In einer direkten Vergleichsstudie mit Adalimumab bei Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 10 Jahren und kontinuierlicher Gabe von MTX zeigte Baricitinib eine signifikant bessere Wirksamkeit als Adalimumab auf die Krankheitsaktivität, aber auch den Funktionsparameter des Health Assessment Questionnaire (HAQ) [6]. Das Risiko für unerwünschte Infektionen, auch das für Herpes zoster, war in dieser Studie mit Baricitinib im Vergleich zu Adalimumab nicht signifikant

erhöht. Eine andere Studie untersuchte Patienten mit fortgeschrittener RA, welche bDMARD nicht vertragen oder auf diese nicht ausreichend angesprochen hatten [7]. Auch in dieser klinischen Situation zeigte Baricitinib ein gutes Ansprechen auf die Krankheitsaktivität der RA, sowie auch auf die patientenberichteten Ergebnisse (patient-reported-outcomes; PRO) wie z. B. Fatigue oder Lebensqualität [8].

Baricitinib kann laut Fachinformation (► **Tab. 1**) auch als Monotherapie ohne MTX gegeben werden. Dies beruht auf den Ergebnissen einer prospektiven, randomisierten Studie bei früher RA, bei dem Baricitinib im Vergleich zu MTX als Monotherapie, bzw. in Kombination mit MTX bei Patienten gegeben wurde, welche vorher noch kein DMARD hatten [9]. Beide Baricitinib-Gruppen zeigten deutlich mehr Effekt auf die Krankheitsaktivität als MTX alleine. Vergleicht man die Baricitinib-Monotherapie mit der MTX-Kombination, so zeigt Baricitinib die gleiche klinische Wirksamkeit mit oder ohne MTX, wenn auch die Hemmung der radiologischen Progression in der Kombination etwas effektiver ist. In späteren Stadien der Erkrankung, also nach Versagen von MTX oder bDMARD, ist Baricitinib nicht auf eine vergleichbare Wirkung mit und ohne begleitendes MTX getestet. Wegen der allgemein besseren Wirksamkeit der Kombinationstherapie auf die Gelenkdestruktion wird in den Leitlinien daher, sofern möglich, trotzdem die Kombinationstherapie empfohlen [10].

Unerwünschte Wirkungen der JAK-Inhibitoren

Sicher ist, dass bei beiden Substanzen auf Infektionen besonders geachtet werden muss. Wie auch bei den

bDMARD sollte vor der Therapie ein Tuberkulose- und Hepatitis-Screening durchgeführt werden. Sowohl aus Registerdaten im Fall von Tofacitinib [11] wie auch den Auswertungen der Nachverfolgung klinischer Studien bei beiden Substanzen [2, 12] zeigt sich, dass unter den JAK-Inhibitoren das Risiko für schwere Infektionen gegenüber der Behandlung mit csDMARD erhöht ist, wenn auch nicht höher als bei den bDMARD. Insbesondere wird vor einem erhöhten Risiko für Herpes-zoster-Infektionen gewarnt, was durch die Hemmung der Interferon-alpha-Immuntantwort durch JAK-Inhibitoren erklärt wird. Hier ist scheinbar auch eine leichte Erhöhung des absoluten Risikos gegenüber den biologischen DMARD zu beobachten. Die Daten dafür sind jedoch noch nicht eindeutig.

Beide Substanzen sind nicht identisch. Trotz der etwas besseren Studienlage in Bezug zum Vergleich mit Adalimumab für Baricitinib (siehe oben), kann derzeit noch keine Präferenz für eine der beiden Substanzen ausgesprochen werden. Für Tofacitinib sprechen wiederum die längere klinische Erfahrung und dadurch umfangreicheren Sicherheitsdaten, welche durch die Zulassung in den USA und der Schweiz schon seit 2012 resultieren.

Klinische Relevanz

Die beiden JAK-Inhibitoren sind daher Substanzen, welche durch eine sehr gute Wirksamkeit wichtige und wertvolle Impulse in der Behandlung der RA geben können. Baricitinib wie auch Tofacitinib sind in Deutschland zur Behandlung der RA nach Versagen von MTX zugelassen (► Tab. 1). Ob sie schon an dieser Stelle im Krankheitsverlauf ihren Einsatz finden werden oder eher nach Versagen eines bDMARD, wie z. B. einem TNF-Inhibitor, werden die nächsten Jahre zeigen.

Die Interleukin-6-Hemmung

Das Prinzip

Das Wirkprinzip der IL-6-Hemmung ist schon seit vielen Jahren in der Behandlung der RA etabliert. IL-6 ist ein besonders pleiotrop wirksames Zytokin der Entzündung. Es aktiviert die wichtigsten immunologischen Zellpopulationen der Entzündung, wie B-Lymphozyten, Makrophagen oder neutrophile Granulozyten, und fördert die Bildung des entzündlichen synovialen Pannus mithilfe der Aktivierung von synovialen Fibroblasten und Endothelzellen. Darüber hinaus stimuliert es durch die Aktivierung von Osteoklasten den Knochenabbau und die Induktion von Akut-Phase-Proteinen wie dem C-reaktiven Protein, ist für Fieber und eine Verstärkung von Fatigue und Krankheitsgefühl für die systemischen Manifestationen der Erkrankung mitverantwortlich. Der IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab ist bereits seit 2009 für die Behandlung der RA zugelassen.

► **Tab. 2** Substanzen mit dem Wirkprinzip der IL-6-Hemmung zur Behandlung der RA.

Zeitpunkt	Dosierung	Bemerkung
ab 2017		
Sarilumab, Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper	200 mg s. c. alle 2 Wochen	als Monotherapie ohne MTX-Kombination einsetzbar
Sirukumab, Anti-Interleukin-6-Antikörper	geplant war 50 mg s. c. alle 4 Wochen	Zulassungsantrag wurde wegen vermehrten Infektionen und einem Trend zu einer höheren Mortalität in den Verumgruppen der Studien kurzfristig zurückgezogen
seit 2009		
Tocilizumab, Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper	162 mg s. c. wöchentlich oder 8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen	als Monotherapie ohne MTX-Kombination einsetzbar

Neuer Interleukin-6-Hemmstoff

In diesem Jahr wurde nun mit dem Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Sarilumab ein weiterer IL-6-Hemmstoff neu zugelassen (► Tab. 2). Der europäische Antrag auf Zulassung des weiteren IL-6-Hemmstoffs Sirukumab, welcher direkt das Zytokin IL-6 hemmt, wurde von der Herstellerfirma jedoch wieder zurückgenommen. Vorausgegangen war dem die Ablehnung des Zulassungsantrags bei der US-amerikanischen Behörde FDA wegen gehäuften Infektionen und einem Trend zu einer höheren Mortalität in den Verumgruppen der Studien (www-fda.gov).

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien bestätigen die gute Wirksamkeit des Therapieprinzips der IL-6-Hemmung bei der RA, wie sie auch schon für Tocilizumab gezeigt wurde. In 2 Zulassungsstudien des Medikamentes Sarilumab bei inadäquatem Ansprechen auf MTX [13] bzw. auf TNF-Inhibitoren [14] hat das Medikament gezeigt, dass es in einer Dosis von 200 mg s. c. alle 2 Wochen zuverlässig die Krankheitsaktivität reduziert. Außerdem wird der Outcome bezüglich der Funktion (gemessen mit dem Health assessment questionnaire = HAQ), dem Schmerz, der Lebensqualität und der radiologischen Progression erosiver Veränderungen verbessert. In einer Vergleichsstudie mit Adalimumab zeigte das Medikament sogar eine überlegene Wirkung gegenüber dem TNF-alpha-Inhibitor [15]. Einschränkung muss jedoch gesagt werden, dass in dieser Studie beide Medikamente als Monotherapie, also ohne begleitendes MTX, gegeben wurden. Dies beeinträchtigt die Wirkung von Sarilumab nicht, wohl aber die Wirksamkeit der Therapie mit Adalimumab, da bei diesem Medika-

ment MTX als Begleittherapie notwendig ist, um die Antikörperbildung gegen das Medikament zu unterdrücken.

Klinische Relevanz

Der neue IL-6-Hemmstoff Sarilumab erweitert das Arsenal der Behandlungsmöglichkeiten der RA. Wie bereits Tocilizumab ist er hocheffektiv in der Behandlung der Krankheitszeichen und Symptome der RA, inkl. der Symptome der systemischen Entzündung.

Interessenkonflikt

Referenten- und Beraterhonorare von Lilly, Pfizer und Sanofi

Autorinnen/Autoren



Prof. Dr. med. Christoph Fiehn

Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Baden-Baden
c.fiehn@acura-kliniken.com

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christoph Fiehn

Praxis für Rheumatologie,
Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie
Beethovenstr. 2
76530 Baden-Baden
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

Literatur

- [1] Fiehn C. Therapie der rheumatoiden Arthritis: Wie wird das Risiko für Infektionen und Malignome beeinflusst? Dtsch Med Wochenschr 2014 139: 268 271
- [2] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X. et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis 2017 76: 1253 1262
- [3] Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012 367: 508 519
- [4] Fleischmann R, Mysler E, Hall S. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017 390: 457 468
- [5] Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E. et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017 5: CD012657
- [6] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2017 376: 652 662
- [7] Genovese MC, Kremer J, Zamani O. et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2016 374: 1243 1252
- [8] Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL. et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). Ann Rheum Dis 2016 76: 694 700
- [9] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D. et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. Arthritis Rheumatol 2017 69: 506 517
- [10] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J. 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: 960 977
- [11] Kavanaugh AF, Geier J, Bingham C. et al. Real world results from a post-approval safety surveillance of tofacitinib (Xeljanz): Over 3 year results from an ongoing US-based rheumatoid arthritis registry. Arthritis Rheumatol 2016 68
- [12] Winthrop KL, Lindsey S, Weinblatt M. et al. Herpes zoster in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib. Arthritis Rheumatol 2016 68
- [13] Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. Arthritis Rheumatol 2015 67: 1424 1437
- [14] Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y. et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol 2017 69: 277 290
- [15] Burmester GR, Lin Y, Patel R. 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: 840 847