

EULAR Update 2010: IL-6 Blockade

Hoffnung bei Rheumatoider Arthritis

ROM – Seit 2009 steht in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis mit Actemra® (Tocilizumab) ein Medikament mit neuem Wirkmechanismus, der Blockade der IL-6-Rezeptoren, zur Verfügung. Am EULAR 2010 wurden aktuelle Daten präsentiert, die die überzeugende rasche und anhaltende Wirkung von Tocilizumab sowohl auf die Symptome als auch auf die radiologische Progression belegen.

Interleukin-6 spielt in der Pathologie der Rheumatoiden Arthritis (RA) eine Schlüsselrolle. Tocilizumab, ein Antikörper der einmal alle vier Wochen infundiert wird, blockiert die Interleukin-6 Rezeptoren. So wird die Entzündung bei RA beständig kontrolliert.

Auch allein stark!

Die Wirkung von Tocilizumab wurde in einem umfangreichen Phase III-Studienprogramm eindrücklich belegt. Einmalig ist dabei die Tatsache, dass Tocilizumab nicht nur in Kombination mit Methotrexat (MTX) überzeugen konnte, sondern auch in Monotherapie der Standard-Therapie mit MTX überlegen war, wie AMBITION¹ zeigen konnte: Ein Drittel der Patienten erreichte nach 24 Wochen Therapie mit Tocilizumab eine Remission (DAS28 <2,6). In der MTX-Gruppe waren es nur 12,1% der Patienten. Der positive Effekt zeigte sich dabei bereits ab der 2. Woche, bei insgesamt günstiger Nutzen/Risiko-Relation.

ACT-SURE überzeugt

Die gute Verträglichkeit bestätigen auch vorläufige Daten von ACT-

SURE², die **Professor Dr. Andrea Rubbert-Roth**, Köln, an einem *Satellitensymposium der Firma Roche* präsentierte. In dieser Phase-III-Multicenter-Studie, in der auch 37 Patienten aus der Schweiz eingeschlossen sind, wurden Effektivität und Nebenwirkungen von Tocilizumab in Abhängigkeit der Vorbehandlung mit TNF-Blockern über sechs Monate untersucht. Es wurden drei Gruppen gebildet: nicht vorbehandelte Patienten sowie vorbehandelte mit und ohne „washout“. In Bezug auf die Verträglichkeit gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Fast jeder zweite der mit TNF-Blockern vorbehandelten Patienten erreichte unter der Therapie mit Tocilizumab eine Remission – gleichgültig ob mit oder ohne „washout“. In der TNF-naïven Gruppe waren es sogar über 60% der Patienten.

Bremst Progression aus

Doch Tocilizumab verbessert nicht nur die Symptome, sondern auch die Funktion und verhindert zudem die Progression der Gelenkerstörung. **Professor Dr. Robert Landewé**, Maastricht, präsentierte am gleichen Symposium die 2-Jahres-

Daten von LITHE.³ Verglichen mit MTX traten bei Patienten, die eine Kombination Tocilizumab + MTX erhielten, 81% weniger Veränderungen im van der Heijde und Genant modifizierten SHARP-Score auf. Zudem zeigten 82% der mit Tocilizumab + MTX behandelten Patienten nach zwei Jahren keine Progression der radiologischen Veränderungen (vs. 60% unter MTX). In LITHE wurde auch der HAQ-DI erfasst: Hier zeigte sich eine signifikante Besserung der Funktion unter Tocilizumab + MTX.

Am EULAR 2010 erstmals präsentierte Daten von TENDER⁴ versprechen neue Hoffnung auch für Kinder mit juveniler Rheumatoider Arthritis: Nach drei Monaten zeigten 85% der alle zwei Wochen mit Tocilizumab behandelten 112 Kinder eine 30%-ige Besserung gemäss der pädiatrischen ACR-Kriterien (vs. 24% unter Placebo); 71% erreichten eine 71%-ige und 37% eine 90%-ige Besserung.

^{*} Tocilizumab ist in der Schweiz in dieser Indikation noch nicht zugelassen.

Referenzen:

- Jones G et al.: Comparison of Tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88–96
- Bykerk V et al.: Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or TNF-inhibitor therapy: ACT-SURE preliminary results. *EULAR* 2010; Abstract FRI0193
- Fleischmann R et al.: Tocilizumab inhibits radiographic progression, improves physical function, and gains efficacy over time: LITHE 2 year. *EULAR* 2010; Abstract FRI0205
- De Benedetti F et al.: Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 12-week data from the phase 3 TENDER trial. *EULAR* 2010, Abstract OP0273

Optimale Therapiestrategie unter Rituximab Patienten gezielt therapieren

ROM – Dank moderner Medikamente ist heute die komplette Remission das Ziel in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis. Um dieses Ziel zu erreichen, sind Strategien notwendig, die jedem Patienten die für ihn optimale Therapie bieten. Wie das geht, erläuterte Professor Dr. Andrea Rubbert-Roth, Köln, an einem Satellitensymposium der Firma Roche am EULAR 2010.

Um das optimale Resultat zu erreichen, sollten Patienten mit Rheumatoider Arthritis frühzeitig und intensiv behandelt werden. Bei der Auswahl der Therapie gilt es, individuelle Bedürfnisse und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. In der Regel wird die Therapie mit einem DMARD – z.B. Methotrexat (MTX) – begonnen. Bei mangelndem Ansprechen wird oft ein TNF-Blocker gegeben. Aber selbst unter dieser Therapie erreichen nur 40% der Patienten eine „EULAR good Response“.

Was tun? Wirkt der erste TNF-Blocker nicht ausreichend, sollte man die Strategie wechseln und ein Biologikum mit einem anderen Wirkprinzip einsetzen, rät **Prof. Rubbert-Roth**. Einer der Kandidaten ist Mabthera® (Rituximab). Daten

aus verschiedenen europäischen Registern zeigen, dass nach einem Wechsel auf Rituximab Patienten eine niedrigere Krankheitsaktivität erreichen als unter einem zweiten TNF-Blocker.¹

Fixe Intervalle vorteilhaft

Wird das Ziel der Remission nach dem ersten Zyklus mit Rituximab nicht erreicht, sollte natürlich weiterbehandelt werden. Prof. Rubbert-Roth präsentiert hierzu aktuelle Daten²: die Wiederbehandlung nach einem fixen 6-Monats-Schema bis zum Erreichen der Remission ist überlegen in Bezug auf die Kontrolle der Krankheit (niedrigerer DAS28, niedrigerer HAQ-DI, weniger RA-Schübe) gegenüber einem Vorgehen, wo der Arzt nach klinischen



Professor Dr. Andrea Rubbert-Roth

Gesichtspunkten die Intervalle individuell festlegt.

Im gleichen Symposium berichtete **Professor Dr. Paul-Peter Tak**, Amsterdam, dass bestimmte Biomarker nicht nur in der Diagnose weiterhelfen, sondern auch für die Prognose wichtig sind. Das gilt insbesondere für Rheumafaktor und anti-CCP-Antikörper. Rituximab, das an B-Zellen ansetzt, wirkt bei seropositiven Patienten aufgrund seines Wirkmechanismus deutlich besser als bei seronegativen Patienten. Das gilt für Patienten, die nicht auf DMARDs oder TNF-Blocker angesprochen haben genauso wie für Patienten, die nicht mit MTX vorbehandelt waren. In diesem Kollektiv erreichte jeder zweite seropositive Patient nach einem Jahr Therapie mit 2x1000mg Rituximab eine ACR70, während es bei den seronegativen Patienten „nur“ 25% waren.³

NACHGEFRAGT bei PD Dr. Diego Kyburz



Therapie mit modernen Biologika

Mabthera® (Rituximab) und Actemra® (Tocilizumab) besitzen beide innovative Wirkmechanismen. Welchen Stellenwert haben diese Biologika in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis?

PD Dr. Kyburz: Die Bedeutung dieser Medikamente liegt darin, dass unter Therapie mit TNF-Blockern etwa 30% der Patienten nicht ansprechen. Das heisst, es gibt Patienten, die Medikamente mit anderen Wirkmechanismen brauchen. Rituximab hat in randomisierten Studien gezeigt, dass es bei Patienten, die nicht auf TNF-Blocker angesprochen haben, wirksam ist. Tocilizumab dagegen kann bereits als erstes Biologikum eingesetzt werden. Es fehlen aber noch eindeutige Kriterien, um voraussagen zu können, welche Patienten besser von Tocilizumab profitieren als von TNF-Blockern.

Welche Patienten behandeln Sie mit Rituximab?

Gemäss der Zulassung von Swissmedic sind das mit TNF-Blockern vorbehandelte Patienten, die ungenügend angesprochen oder Nebenwirkungen bekommen haben. Dann sind es seropositive Patienten. Es wurde gezeigt, dass die besser ansprechen als seronegative. Auch wurde gezeigt, dass Patienten, die auf einen TNF-Blocker nicht angesprochen haben, mit Rituximab besser fahren als mit einem zweiten TNF-Blocker. Deshalb würde man nach einem erfolglosen Versuch mit einem TNF-Blocker bei einem seropositiven Patienten eher Rituximab einsetzen.

Welche Kriterien nutzen Sie, um die Wiederbehandlung mit Rituximab zu planen?

Das Vorgehen hängt vom Ansprechen auf die erste Behandlung ab. Wir

empfehlen, bei Patienten, die nach dem ersten Zyklus eine Remission haben, abzuwarten, bis wieder Zeichen einer klinischen Aktivität erscheinen. Bei anhaltender Krankheitsaktivität nach der ersten Behandlung würde man nach einem fixen Schema alle sechs Monaten behandeln, bis eine Remission erreicht wird.

Wie viele Zyklen werden üblicherweise durchgeführt?

Die Behandlungsdauer ist offen. Es gibt Patienten, die schon mehr als zehn Zyklen hatten. Bis jetzt sieht es nicht danach aus, dass es dadurch eine erhöhte Infektrate oder vermehrte Nebenwirkungen gibt. Aber ob man das zwanzig Jahre machen kann, weiss niemand.

Welche Patiententypen eignen sich besonders für die Therapie mit Tocilizumab?

Es gibt hierzu noch nicht genügend Daten um diese Frage endgültig zu beantworten. Es scheint so, dass Patienten mit hoher systemischer entzündlicher Aktivität gut geeignet sind. Tocilizumab wirkt aber auch bei Patienten, die keine erhöhte systemische Aktivität haben.

Am Schweizer Abend wurden in Rom verschiedene Fälle präsentiert. Welcher war für Sie am eindrücklichsten?

Das war sicherlich der erste Fall. Die Patientin hat auf Tocilizumab als Monotherapie hervorragend angesprochen, obwohl sie keine erhöhten Entzündungsparameter hatte. Bereits nach der ersten Infusion war sie weitgehend beschwerdefrei.

Gute Verträglichkeit bestätigt

Da Patienten mit Rheumatoider Arthritis oft über Jahre medikamentös behandelt werden müssen, sind Medikamente mit einer positiven Nutzen-/Risiko-Relation wichtig. Gerade bei den Biologika gibt es einige Sicherheitsbedenken in Bezug auf Infektionen, Infusionsreaktionen und Malignome. **Professor Dr. Paul Emery**, Leeds, präsentierte daher ein Update zur Verträglichkeit von Rituximab. Die Malignomrate unter der Therapie mit Rituximab entsprach der aus den Registern bekannten Rate bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Die Rate schwerer Infektionen war über den bisher beobachteten Zeitraum konstant. Sie liegt bei 4,35/100 Patientenjahre (gemittelt aus dem globalen Studienprogramm) und ist damit vergleichbar der Infektionsrate unter Placebo.

Neue oder unerwartete Nebenwirkungen wurden auch unter der Langzeitanwendung nicht beobachtet. Prof. Emery berichtete, dass Pa-

tienten, die nach festem Schema alle sechs Monate behandelt wurden, die Rituximab-Therapie sogar tendenziell besser vertragen haben als Patienten unter dem sogenannten „nach Bedarf“-Schema.⁴

Referenzen:

- Finckh A et al.: Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 387–393
- Emery P et al.: Retreatment with Rituximab based on a treatment to target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with RA. *EULAR* 2010, Abstract FRI0202
- Mariette X et al.: Effectiveness of Rituximab (RTX) + Methotrexate (MTX) in patients with early active rheumatoid arthritis and disease characteristics associated with poor outcomes. *ACR* 2009, Poster 1687
- van Vollenhoven RF et al.: Long-term safety of Rituximab: follow-up of the RA clinical trials and retreatment population. *EULAR* 2010, Abstract OP0046

Die gekürzte Fachinformationen finden Sie auf Seite 6

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Mit freundlicher Unterstützung von:
Roche Pharma (Schweiz) AG, Schönmattdorferstrasse 2, 4153 Reinach
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Arnd Füssinger, Winfried Powollik
Produktion & Layout: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages