

Rituximab bei rheumatoider Arthritis

Überzeugende Resultate aus Studien und Klinikalltag

BERN – Wie weiter, wenn Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis auf TNF-Hemmer-Behandlungen nicht ansprechen oder intolerable Nebenwirkungen entwickeln? Die aktuelle REFLEX-Studie bestätigt, dass Rituximab (monoklonaler Antikörper gegen CD20-positive B-Zellen) bei diesen sehr schwierig zu behandelnden Patienten hochwirksam und gut verträglich ist.

Zur Studie und zu eigenen klinischen Erfahrungen äusserten sich Experten am Einführungssymposium von MabThera® (Rituximab) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, das unter der Leitung von Professor Dr. Alan Tyndall, Chefarzt Rheumatologie, Universitätsspital Basel, stand. Bei einem Drittel der Patienten mit rheumatoider Arthritis versagen Anti-Tumor-Nekrose-Fak-



Professor Dr. Cem Gabay

tor-Behandlungen (TNF-Hemmer), berichtete Professor Dr. Cem Gabay, Chef de Service, Rhumatologie, Hôpital Universitaire de Genève.

In der Phase-III-Studie REFLEX (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA)

wurden 520 erwachsene Patienten mit TNF-Hemmer-Therapieversagen zusätzlich zur Methotrexattherapie in randomisierter Form entweder mit Rituximab (1 g i. v. an den Tagen 1 und 15) oder mit Placeboinfusionen behandelt.¹

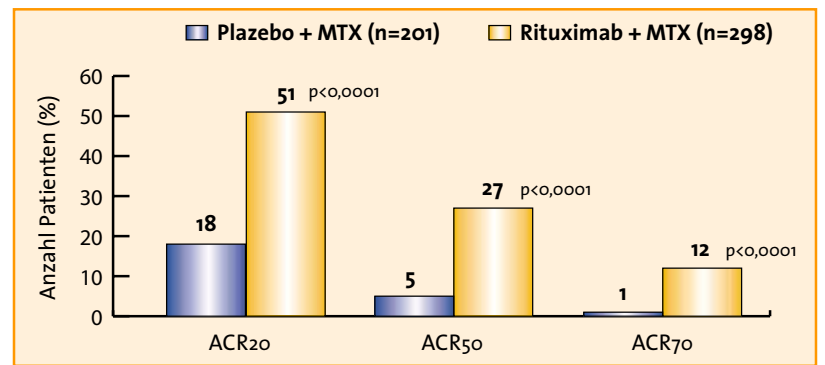
Nach 24 Wochen wurde bei den Patienten mit Kombinationstherapie ein signifikant besseres Ansprechen festgestellt. Mehr als die Hälfte der Patienten (51%) sprachen in der Rituximab-Gruppe mit einer 20%-igen klinischen Besserung an (ACR20-Response nach den Besserungskriterien des American College of Rheumatology, ACR). In der Vergleichsgruppe ohne Rituximab erreichten nur 18% dieses Response-Niveau. Noch wesentlich stärker ausgeprägtes 50%-iges (ACR50) und 70%-iges Ansprechen (ACR70) kam in der Rituximab-Gruppe ebenfalls signifikant häufiger zustande (Grafik). Auch gemäss den EULAR-Kriterien war die Rate

mit gutem oder mittelmässigem Ansprechen bei Patienten der Rituximab-Gruppe signifikant höher (65%) als in der Vergleichsgruppe (22% der Patienten). Der Behandlungseffekt begann sich vier bis acht Wochen nach der Depletionstherapie bemerkbar zu machen.

B-Zell-Therapie als „Wahleingriff“

Die Rituximab-Therapie war gut verträglich. Reaktionen in Zusammenhang mit den Infusionen kamen in der Rituximab-Gruppe nur geringfügig häufiger vor (bei erster Infusion in 23%) als mit Placeboinfusionen (18%). Zu Infektionen kam es nicht signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe. Schwere Infektionen waren selten (2%).

Prof. Gabay sagte, gestützt auf eine Schweizer Beobachtungsstudie: „Vorläufige Resultate legen nahe, dass sich Rituximab in Zukunft bei Patienten, die nicht auf TNF-Hemmer angesprochen haben, als potentere Behandlung erweisen wird als das Wechseln auf einen andern TNF-Hemmer.“ In der Studie beeinflusste Rituximab die Entwicklung der Krankheitsaktivität (DAS28) bei zehn Patienten signifikant günstiger



Signifikant besseres Ansprechen auf die Kombinationstherapie mit Rituximab (MabThera®) und Methotrexat (MTX) auf allen drei Response-Niveaus gemäss American College of Rheumatology (ACR).

im Vergleich zu zehn Kontrollpatienten mit TNF-Hemmer-Wechsel².

Professor Dr. Peter Villiger, Direktor der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Inselspital Bern, verglich die Rituximab-Therapie mit einem operativen



Professor Dr. Peter Villiger

Wahleingriff, weil der optimale Zeitpunkt für die zwei Infusionen zur B-Zell-Depletion gezielt wählbar ist. Anhand des Fallbeispiels einer Patientin, die aufgrund durchgemachter Infekte weitere TNF-Hemmer-Behandlungen ablehnte, stellte der Referent den „Wahleingriff“ vor. Das Infektrisiko ist bei der Rituximab-Behandlung höchstwahrscheinlich sehr klein, sagte er.

Die Patientin litt seit 22 Jahren an einer seropositiven rheumatoiden

Arthritis (Rheumafaktor und Antikörper gegen zyklisches zitruinierendes Peptid CCP positiv) mit schwerem Verlauf. Unter Infliximab war eine abszedierende Daktylitis aufgetreten (Staphylococcus-aureus-Zeheninfekt). Trotz anschliessender Behandlung mit dem gegen T-Zellen gerichteten Immunmodulator Leflunomid kam es zur Progredienz. Die schwer kranke, stark anämische Patientin mit Magenzulera und Soorösophagitis wurde nun mit zwei Rituximab-Infusionen und Methotrexat behandelt. Vier Monate später war sie wieder voll arbeitsfähig und fühlte sich gesund. Die hämatologischen Befunde waren normalisiert und die klinische Untersuchung war bis auf die etablierten Gelenkschäden unauffällig.

Referenzen:

- S. Cohen et al.: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006 (in press).
- L. Brulhart et al.: Rheumatoid arthritis patients who have failed to anti-TNF agents. Is B-cells depletion more effective than switching to an alternative anti-TNF agent? Abstract AB0174, präsentiert auf dem EULAR 2006, Amsterdam.2006.

Erfolgsgeschichte der B-Zell-Depletion

Der Pionier erklärt das Therapiekonzept

BERN – Der Erfolg der ersten spezifischen B-Zelltherapie bei rheumatoider Arthritis hat die Erwartungen weit übertroffen: Vorübergehende Elimination der B-Zellen durch Rituximab kann Langzeitremissionen erzielen. Der Pionier der B-Zelltherapie, Professor Dr. Jonathan Edwards, Center for Rheumatology, University College, London, gab einen Überblick über die Entwicklung des innovativen Therapiekonzepts, von der Idee bis zum erfolgreichen Einsatz.

Seit langem ist bekannt, dass aus B-Zellen entstehende Plasmazellen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis Rheumafaktoren produzieren, gegen den „Immunglobulin-Stiel“, die Fc-Komponente, gerichtete Autoantikörper. Entsprechend wurde die rheumatoide Arthritis als Immunkomplex-Krankheit aufgefasst. Rheumafaktoren gelangen als kleine Immunkomplexe ins Gewebe (z. B. Synovia), wo sie Makrophagen

aktivieren können, die Fc-Rezeptoren exprimieren. Die aktivierten Makrophagen setzen proinflammatorische Zytokine (z. B. TNF-α) frei, es kommt zur entzündlichen Gelenkschädigung. Zusätzlich zur Immunkomplex-vermittelten Zellaktivierung greifen B-Zellen noch durch weitere Mechanismen in den



Professor Dr. Jonathan Edwards

Krankheitsprozess ein. Beispielsweise übernehmen sie die Funktion Antigen-präsentierender Zellen und aktivieren T-Zellen, die ihrerseits proliferieren und proinflammatorische Zytokine produzieren.

Prof. Edwards ging von der Idee aus, die für die Autoantikörper verantwortlichen, krankmachenden B-Zellen zu entfernen, um den Krankheitsprozess zum Verschwinden zu bringen. Danach können

die „gesunden“ B-Zellen wieder zurückkommen. Seit 1997 ist es möglich, mit dem chimären monoklonalen Antikörper Rituximab, der an das Transmembran-Antigen CD20 bindet, eine spezifische B-Zelldepletion (Beseitigung von mehr als 98% aller reifen B-Zellen) zu erreichen, ohne dass Probleme mit Infektionen auftreten. „Rituximab tötet B-Zellen im mittleren Lebensalter, nicht Stammzellen und auch nicht Plasmazellen“, betonte der Referent.

Bei der ersten mit Rituximab behandelten Patientin konnte die rheumatoide Arthritis seit nunmehr bereits sieben Jahren durch nur drei Therapiezyklen sehr gut unter Kontrolle gebracht werden. Dass Patienten so ausgezeichnet auf die Behandlung ansprechen, kommt gar nicht selten vor, versicherte Prof. Edwards. Vom Erfolg ermutigt, führte er eine Dosisfindungsstudie¹ mit 22 Patienten durch und danach eine randomisierte, kontrollierte Phase-IIa-Doppelblindstudie² mit 161 Patienten, die ungenügend auf Methotrexat angesprochen hatten.

Bei vielen Patienten hält der Nutzen der B-Zell-Depletion (zwei Rituximab-Infusionen) mehr als ein Jahr an. Die Indikation zur erneuten Behandlung wird individuell gestellt, in der Regel sobald die Symptome zurückkehren und das CRP ansteigt.

Tritt die Besserung ein, weil die B-Zellen entfernt werden oder weil selektiv die Autoantikörper verschwinden, während die Titer anderer Antikörper geringere Veränderungen aufweisen? „B-Zellen verschwinden über Nacht, aber die Besserung tritt bei den Patienten nicht sofort ein“, erklärte der Referent. B-Zellen kommen nach etwa sieben bis acht Monaten zurück, aber Rückfälle ereignen sich erst, wenn die Autoantikörpertiter wieder ansteigen. Besserung und Rückfall sind also zeitlich mit der Ab- und Zunahme der Autoantikörper korreliert. Nach mehreren Behandlungszyklen können auch die Gesamtimmunglobulinpiegel erheblich absinken, allerdings klinisch ohne negative Auswirkungen, sagte der Referent.

Referenzen:

- Leandro M et al.: Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann Rheum Dis 2002; 61: 883–888
- Edwards J et al.: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis N Engl J Med 2004; 350:2572–2581

Sammlung aufschlussreicher Real-Life-Daten

Erfahrungen aus Praxis und Klinik zur Wirkung von „Biologics“ wie Rituximab stellen eine wichtige Ergänzung zu Studienresultaten dar, betonte Dr. Hans Schwarz, Chefarzt Rheumatologie, Bethesda Spital, Basel. Bereits seit zehn Jahren werden Patienten mit rheumatoider Arthritis in standardisierter Form im Rahmen eines Registers im langfristigen



Dr. Hans Schwarz

Verlauf erfasst. Vor drei Jahren wurde für das Register eine Stiftung gegründet, die Swiss Clinical Quality Management (SCQM) Foundation. Das gut etablierte Schweizer Register (3 752 Patienten mit rheumatoider Arthritis bis Ende 2005) weist die Besonderheit auf, dass auch Röntgenbilder einbezogen und mit spezieller Methodik ausgewertet werden. Zur Hälfte stammen die Fälle von praktizierenden Rheumatologen, zur Hälfte von Kliniken. Das Register wird mithilfe, die Wirksamkeit von Rituximab unter klinischen Alltagsbedingungen zu dokumentieren, Nebenwirkungen zu erfassen und die Kosteneffektivität nachzuweisen.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Roche Pharma (Schweiz) AG
Redaktion: Alfred Lienhard, Dr. med. Christine Mücke, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.