

Rheumatologie 2001: Therapie mit TNF-Inhibitoren bei rheumatoider Arthritis – ein Quantensprung?

M. Seitz

Die Einführung spezifischer Inhibitoren des Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) in die Behandlung der rheumatoiden Arthritis stellt eine ganz wesentliche Bereicherung des therapeutischen Armamentariums bei dieser chronisch-entzündlichen Systemerkrankung dar. Zwei TNF-Inhibitoren stehen gegenwärtig für den therapeutischen Einsatz bei rheumatoider Arthritis und auch bei anderen entzündlichen Systemerkrankungen zur Verfügung, Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®). Aktuelle kassenzulässige Indikationen sind derzeit jedoch nur die rheumatoide Arthritis, die juvenile polyartikuläre rheumatoide Arthritis sowie der M. Crohn. Die Zulassung für weitere Indikationen wie z.B. besonders schwere und therapieresistente Formen von Spondarthritis wie auch systemische Vaskulitiden wird in nächster Zeit erwartet, sobald weitere Studienresultate von grösseren Patientengruppen vorliegen.

Etanercept ist ein Fusionsprotein, bestehend aus der extrazellulären Domäne des TNF-p75-Rezeptors und dem Fc-Teil eines humanen IgG1-Moleküls. Etanercept bindet sowohl lösliches TNF- α wie auch TNF- β (Lymphotoxin). Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit wird Etanercept zweimal pro Woche subkutan injiziert in einer Dosis von jeweils 25 mg pro Injektion. **Infliximab** ist ein chimärer Antikörper bestehend aus einem murinen Anti-TNF- α -Fab-Anteil und einer humanen IgG1-Fc-Portion (Abb. 1). Infliximab wird alle 4–8 Wochen intravenös infundiert. Zur Vermeidung einer Antikörperbildung gegen den murinen Proteinbestandteil wird zusätzlich noch Methotrexat oder ein anderes Immunsuppressivum verabreicht.

Beide Inhibitoren haben sich in klinischen Studien als gut wirksam sowohl bei Frühformen wie auch bei bereits weit fortgeschrittenen Formen der rheumatoiden Arthritis erwiesen, wobei die Effektivität noch durch eine Kombination mit Methotrexat gesteigert werden kann.

Ein Wirkungseintritt erkennbar am Rückgang von Gelenkschwellungen und -schmerzen, All-

gemeinzustandsverbesserung sowie labormässiger Verminderung der Entzündungsparameter wie CRP, entzündungsbedingte Anämie und Thrombozytose kann bei vielen Patienten häufig schon nach 1–2 Wochen beobachtet werden. Allerdings gelingt es mit beiden TNF-Inhibitoren nur in etwa 15% der Fälle, eine Remission zu erzielen. Weitere 15% sprechen überhaupt nicht auf die Behandlung an, und der überwiegende Rest von 70% zeigt lediglich eine therapeutische Partialantwort, was allerdings besonders bei bis anhin therapierefraktären Fällen doch als Erfolg betrachtet werden muss.

Besonders eindrucksvoll sind die radiologischen Verlaufsdaten mit den TNF-Inhibitoren über mittlerweile zwei Jahre. Mit Etanercept wie auch mit Infliximab kann die Progression der radiologischen Gelenkdestruktionen signifikant verzögert oder sogar gestoppt werden, was diese Medikamente tatsächlich als DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) qualifiziert. Die Langzeitverlaufsbeobachtung über mehrere Jahre wird schlussendlich zeigen, ob die TNF-Inhibitoren in der Lage sind, auch eine längerfristige Krankheitsmodifikation bzw. einen Progressionsstopp des artikulären Zerstörungsprozesses zu bewirken.

Generell ist die Verträglichkeit der TNF-Blocker ausgezeichnet. Allerdings kann die TNF-Hemmung die klinischen Symptome einer bakteriellen Infektion maskieren und damit die notwendige Diagnostik und spezifische Therapie verzögern. Eine früher durchgemachte Tuberkulose kann reaktiviert werden, weshalb vor Therapiebeginn eine Röntgen-Thoraxuntersuchung durchgeführt werden sollte. Desgleichen sollte eine aktive Virusinfektion (HIV, Hepatitis) ausgeschlossen werden, bevor man TNF-Blocker verabreicht.

Kürzlich wurden unter Etanercept wenige Fälle von multiple-Sklerose-ähnlichen Symptomen beobachtet. Häufiger treten zu Beginn der Behandlung mit Etanercept harmlose Hautreizungen an der Injektionsstelle auf, welche bei fortgeführter Therapie wieder verschwinden. Autoantikörper insbesondere gegen ds-DNS

Klinik für Rheumatologie und
Klinische Immunologie/
Allergologie der Universität,
Inselspital Bern

Prof. M. Seitz
Klinik für Rheumatologie und
Klinische Immunologie/
Allergologie der Universität
Inselspital
CH-3010 Bern

michael.seitz@insel.ch

werden in einem geringen Prozentsatz der Fälle gefunden, welche sehr selten mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom assoziiert auftreten und welche nach Therapiestopp rasch wieder verschwinden.

Zudem kann Infliximab anti-chimärische Antikörper induzieren, welche mit Infusionsreaktionen verbunden sind. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Antikörper kann mit der gleichzeitigen Verabreichung von niedrigdosiertem Methotrexat deutlich herabgesetzt werden. Eine Häufung von Malignomen unter TNF-Inhibitoren wurde bislang nicht beobachtet.

In der Schweiz müssen alle RA-Patienten, welche mit TNF-Inhibitoren behandelt werden, zwecks Qualitätskontrolle in das SCQM (Swiss Clinical Quality Management)-Programm aufgenommen werden. Dieses Programm beinhaltet mehrere Assessments zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität, der krankheitsbedingten funktionellen Einbußen sowie der Lebensqualität.

Die Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) hat Richtlinien/Empfehlungen für die Behandlung mit DMARDs u.a. auch mit TNF-Inhibitoren unter «www.rheuma-net.ch» veröffentlicht.

Das Haupthindernis für den klinischen Einsatz der TNF-Inhibitoren stellen die verglichen mit konventionellen DMARDs immensen Kosten dar, welche für Etanercept bei 26 000.– Fr. und für Infliximab (200 mg alle 8 Wochen) bei 16 000.– Fr. pro Jahr liegen. Dem entgegenzuhalten sind jedoch Kosteneinsparungen bei frühzeitigem Einsatz der TNF-Inhibitoren, welche eine ganz wesentliche Reduktion von Medikamentenkosten für die Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung sowie eine Reduktion von Behinderungen zufolge Gelenkschäden bewirken kann.

Aus der persönlichen klinischen Erfahrung heraus wie auch aufgrund der umfangreichen Datenlage aus den bisherigen Studien bin ich davon überzeugt, dass die TNF-Inhibitoren tatsächlich einen Quantensprung in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis darstellen. Schon heute zeichnet sich ab, dass diese Medikamente auch bei zahlreichen anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen unser therapeutisches Armamentarium wie auch unser pathogenetisches Krankheitsverständnis entscheidend erweitern werden.

Abbildung 1.

