

Jubiläumsschlaglicht: Rheumatologie

Immun-Tuning: die Rolle der Biologika

Prof. Dr. med. Peter M. Villiger

Medizinisches Zentrum Monbijou, Bern

Biologika erlauben die gezielte Hemmung entzündlicher und immunologischer Prozesse. Dabei geht es nicht um die vollständige Blockade physiologischer Abläufe, sondern vielmehr um die Kontrolle überschüssiger, potentiell autodestruktiver Aktivität. Die COVID-19-Pandemie hat uns vor Augen geführt, dass eine deregulierte Entzündung tödlich verlaufen kann. Das Ziel der Behandlung mit Biologika ist nicht eine Immunsuppression wie in der Transplantation notwendig, sondern vielmehr ein Immun-Tuning.

Einführung

Den grössten Fortschritt in der Rheumatologie / klinischen Immunologie brachten die Biologika und die Januskinase-(JAK-)Inhibitoren. Die Biologika stellen paradigmatisch die fruchtbare Interaktion zwischen «bench» und «bedside» dar. Die Entdeckung der Zytokine als Kommunikationsmittel zwischen ortsständigen und mobilen Zellen eröffnete ungeahnte Möglichkeiten, gezielt ins komplexe Netzwerk einzugreifen. Spannend ist aber nicht nur der enorme klinische Benefit, sondern auch die Prädiktabilität von Wirkung und Nebenwirkung der einzelnen Substanzen.

Biologika und Zytokine

Der Begriff Biologika kann Verschiedenes bedeuten. Einerseits spiegelt er die Tatsache wider, dass diese Proteine biologisch, das heisst durch Zellen hergestellt werden. Er illustriert aber auch, dass man gezielt biologische Prozesse hemmt; und schliesslich gibt es Biologika, die den körpereigenen, den endogenen Molekülen identisch sind.

Die Zytokine wurden entsprechend ihrer Entdeckung nummeriert. Interleukin-1 (IL-1) und der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) sind die als Erstes entdeckten und charakterisierten Zytokine. Nach der detaillierten Analyse der Expression und Wirkung von IL-1 und TNF- α wurde die Hemmung der beiden durch Biologika bei der häufigsten entzündlich-rheumatischen

Erkrankung, der Rheumatoiden Arthritis (RA), getestet. Dank überzeugender Wirkung kamen die ersten beiden TNF-Hemmer Infliximab und Etanercept sowie der IL-1 Rezeptor-Antagonist Anakinra vor gut 20 Jahren auf den Markt [1]. Von der Identifikation der Zytokine («bench») bis zur therapeutischen Anwendung («bedside») waren nur etwa zehn Jahre vergangen! Der grosse Erfolg dieser Biologika lässt sich unter anderem daran ablesen, dass die RA aus den Bettenstationen der Rheumatologie verschwand, die Anzahl gelenkgeschädigter RA-Betroffener drastisch abnahm und die Betreuung dieser Erkrankten heute fast ausschliesslich in ambulantem Setting stattfindet.

Die Grundlagenforschung zu TNF zeigte unter anderem, dass dieses Zytokin eine zentrale Rolle bei der Granulombildung spielt. Folglich war zu erwarten, dass eine profunde Hemmung des TNF zur Auflösung von Granulomen führen würde. Tatsächlich war dies der Fall, im Positiven wie im Negativen. Negativ war die Reaktivierung der latenten Tuberkulose, denn die sequestrierten Mykobakterien wurden nun freigesetzt. Positiv ist die hervorragende Wirkung bei granulomatösen Erkrankungen wie beispielsweise der Sarkoidose, der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), des Granuloma anulare und des Morbus Crohn.

Einsatz der Biologika

Etwas zeitverschoben fanden die Biologika Eingang in die Behandlung der ANCA-(antineutrophile zytoplasmatische



Peter M. Villiger

tische Antikörper-)Vaskulitiden, der Konnektivitiden, des Behçet-Syndroms und der Grossgefässvaskulitiden:

- Im Hinblick auf die ANCA-Vaskulitiden zeigte die erfolgreiche B-Zell-Depletion mit Rituximab die zentrale Rolle dieses Armes des adaptiven Immunsystems auf [2]. Auch hier liess die therapeutische Intervention voraussagen, dass nach B-Zell-Depletion keine suffiziente humorale Immunantwort gegen ein neues Antigen generiert werden kann. Im Rahmen der COVID-Impfung wurde dies in den vergangenen Monaten mehrmals bestätigt.
- Auf Grund der Prävalenz wurde bei Konnektivitiden in erster Linie beim Systemischen Lupus erythematoses nach der Wirksamkeit von Biologika gesucht. Leider wurden die ersten Studien unglücklich designt und verliefen negativ (T-Zell-gerichtetes Abatacept und B-Zell-depletierendes Rituximab). Dank Registerdaten konnte im Laufe der Jahre aber doch eine sehr gute Wirksamkeit von Rituximab belegt werden, und es wurde vor kurzem auch nachgewiesen, dass die Hemmung einer der Wachstumsfaktoren von B-Lymphozyten mit Hilfe von Belimumab bei der Glomerulonephritis wirksam ist [3].
- Beim Behçet-Syndrom (BS) wurde bereits vor Jahren nachgewiesen, dass der TNF- α eine zentrale pathogenetische Rolle spielt. Die publizierten Berichte und Fallserien der vergangenen Jahre liessen die TNF-Hemmung zur Standardtherapie schwerer Manifestationen werden. Die Rolle von TNF ist derart zentral, dass das Versagen eines monoklonalen TNF-Hemmers zur Überprüfung der Diagnose führen sollte.
- Wie bei der GPA die kurze Blüte der TNF-Hemmer (zur Auflösung der Granulome) von der Wirksamkeit der B-Zell-Depletion (zur Kontrolle der Vaskulitis) überrollt wurde, wurde die TNF-Hemmung bei der Riesenzellarteriitis (RZA) durch die Anti-IL-6-Rezeptor-Therapie mit Tocilizumab in den Schatten gestellt [4]. Eine gute Wirkung eines Anti-IL-6-Prinzips lag insofern nahe, da die RZA meist mit einer eindrücklichen systemischen Entzündung einher-

geht und IL-6 beim Menschen die hepatische C-reaktives-Protein-(CRP-)Synthese reguliert. Ferner wurde gezeigt, dass IL-6 sowohl systemisch als auch in der entzündeten Gefässwand nachweisbar ist. Die Wirksamkeit von Tocilizumab bei der RZA ist insbesondere wegen der obligaten schweren Nebenwirkungen der klassischen prolongierten Glukokortikoidmedikation von grosser klinischer Relevanz. Übrigens sind TNF-Hemmer und Tocilizumab bei der verwandten Takayasuarteriitis (TAK) gleichwertig [5].

Renaissance der IL-1 Hemmung

Ein Überblick über die Erfolge der Biologika wäre unvollständig, würde man nicht die Renaissance des Anti-IL-1-Prinzips kurz diskutieren. Anakinra, der 1:1 nachgebildete humane IL-1-Rezeptor-Antagonist, geriet wegen des Siegeszugs der Anti-TNF bei der RA etwas in Vergessenheit. Wir wissen zwar, dass eine grosse Zahl an monogenetischen *autoinflammatorischen Erkrankungen* durch eine Dysregulation von IL-1 begründet sind und eine Therapie mit Anakinra meist zur vollständigen Kontrolle der Symptome führt. Aber diese Erkrankungen sind sehr selten. Alltagsrelevant ist hingegen, dass auch die Pathogenese der Gicht (*Arthritis urica*) über IL-1 läuft. Entsprechend können Gichtschübe absolut zuverlässig mit Anakinra (oder einer anderen Anti-IL-1-Strategie) kontrolliert werden. Interessant ist dies im klinischen Alltag vor allem dann, wenn für den Einsatz von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoiden Kontraindikationen bestehen. Anakinra hat keine eigene biologische Wirkung, es blockiert ausschliesslich kompetitiv den IL-1-Rezeptor, und es ist ein Protein, das innert 24 Stunden metabolisiert wird. Folglich kann es auch bei präterminaler Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus bedenkenlos verabreicht werden. Die Anakinra-Spritze kann beim Betroffenen im Kühlschränk (nicht zwingend neben dem Weisswein) lagern und im Falle eines Gichtschubes injiziert werden.

Tabelle 1: Beispiele erfolgreicher Interventionen durch Biologika.

| Diagnosen | Intervention | Biologikum | Handelsname |
|-----------------------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|
| Riesenzellarteriitis | IL-6R | Tocilizumab | Actemra® |
| ANCA-Vaskulitiden | B-Lymphozyten | Rituximab | MabThera®** |
| Systemischer Lupus erythematoses | B-Lymphozyten | Rituximab | MabThera®** |
| Systemischer Lupus erythematoses | B-Lymphozyten | Belimumab | Benlysta |
| Behçet-Syndrom | TNF- α | Infliximab/Adalimumab | Remicade®**/Humira** |
| Arthritis urica | IL-1 | Anakinra*/Canakinumab | Kineret®/Ilaris® |
| Monogenetische autoinflammatorische Kh. | IL-1 | Anakinra*/Canakinumab | Kineret®/Ilaris® |

ANCA: antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, IL: Interleukin, TNF: Tumor-Nekrose-Faktor, SL: Spezitalitätenliste;

* nicht auf SL, muss aus Ausland bezogen werden, ** und Biosimilars

Risiken durch Biologika

Die vielen positiven Nachrichten lassen die Leserschaft wohl vermuten, dass die Nebenwirkungsraten und -profile auch ein grösseres Register füllen. Selbstverständlich hat jede biologische Intervention Risiken und Nebenwirkungen. Wie dargestellt, können viele dieser Nebenwirkungen aus der Grundlagenforschung abgeleitet werden. Das eindrücklichste Beispiel ist wohl die Reaktivierung der latenten Tuberkulose durch TNF-Hemmer. Das viel diskutierte erhöhte Risiko für Infekte liegt aber nicht höher als das Risiko einer analog dosierten konventionellen Glukokortikoidmedikation, und betreffend Karzinogenese zeigen die verfügbaren Langzeitdaten (noch immer) keine nennenswerte Erhöhung.

Fazit

Nach dem Zeitalter der «disease-modifying anti-rheumatic drugs» (DMARD) mit Methotrexat, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin etc. haben die Biologika die Therapien entzündlich-rheumatischer Erkrankungen revolutioniert, bereichert, verfeinert und individualisiert. Viele Erkrankungen können heute ambulant statt stationär behandelt werden, die notwendigen klinischen und labormässigen Kontrollen haben deutlich abgenommen und die Prognose der kurz diskutierten Erkrankungen ist viel besser geworden. In Kenntnis der Risiken und Nebenwirkungen und in guter Zusammenarbeit mit den Betroffenen ist der Einsatz der Biologika richtigerweise stark verbreitet. Der Klinikerin und dem Kliniker stehen unter <https://www.rheuma-net.ch> aktualisierte Empfehlungen zu den wichtigsten Biologika zur Verfügung.

Die Zukunft gehört (vermutlich) den JAK-Inhibitoren

Noch immer werden neue Biologika entwickelt, um therapeutische Lücken zu füllen. Das neue Zeitalter gilt aber voraussichtlich den JAK-Inhibitoren. Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib haben die Zulassung zur Behandlung der RA erhalten, und in vielen laufenden Studien wird der Einsatz der JAK-Inhibitoren bei den oben genannten Erkrankungen getestet. Noch sind die Risiken im Hinblick auf Langzeitnebenwirkungen in ihrer Bedeutung zu definieren und bei der Indikationsstellung zu gewichten. Dank der vereinfachten Einnahme (Tablette versus Injektion/Infusion) ist die Akzeptanz durch die Betroffenen gross, und es werden die JAK-Inhibitoren in den therapeutischen Algorithmen Schritt für Schritt nach oben wandern.

Disclosure statement

Der Autor hat Referenten- und Beraterhonorare, Unterstützung von Konferenzteilnahmen sowie Forschungszuschüsse von Roche, MSD, AbbVie, Pfizer, Novartis, Grünenthal, Amgen, Sanofi, Chugai, BMS und Gilead deklariert.

Literatur

- 1 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932–9.
- 2 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221–32.
- 3 Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Onno Teng YK, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117–28.
- 4 Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1921–7.
- 5 Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):19–30.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Peter M. Villiger
Medizinisches Zentrum
Monbijou
Monbijoustrasse 10
CH-3011 Bern
[Peter.villiger\[at\]hin.ch](mailto:Peter.villiger[at]hin.ch)