



Elisabeth Deibel<sup>1</sup>, Lukas Wildi<sup>2</sup>

# mAbs, Nibs und Co. bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen

**Biologische Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARD) und gezielte synthetische DMARDs (tsDMARD) haben über die letzten Jahre einen massgeblichen Stellenwert in der Therapie von rheumatischen Erkrankungen erhalten. Spricht z.B. ein Patient mit rheumatoider Arthritis auf eine initial installierte Basistherapie mit einem konventionellen synthetischen DMARD (csDMARD) wie z.B. Methotrexat unzureichend an, besteht die Qual der Wahl bei der Entscheidung, welcher Wirkmechanismus zum Therapieausbau eingesetzt werden soll [1]. Die klinische Anwendung der aktuell gebräuchlichsten Biologika und die zunehmend an Bedeutung gewinnenden Janus-Kinase-Inhibitoren als Hauptvertreter der tsDMARDs sind nachfolgend dargestellt.**

## Monoklonale Antikörper- und Rezeptormedikamente

Seit 20 Jahren spielen **Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- $\alpha$ -Hemmer** eine wesentliche Rolle in der Therapie verschiedener rheumatischer Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Spondylarthritis oder auch seltener Erkrankungen wie der Sarkoidose. Obwohl die einzelnen Substanzen in einer therapeutischen Wirkgruppe zusammengefasst werden, unterscheiden sich diese sowohl bezüglich der pharmakologischen Eigenschaften als auch der empfohlenen Anwendung teils massgeblich voneinander. So kommt Infliximab als chimärer Antikörper als derzeit einziger intravenös (i.v.) verabreichbarer TNF $\alpha$ -Hemmer bei einer Vielzahl sowohl rheumatologischer als auch nicht rheumatologischer Erkrankungen zum Einsatz; hingegen bestehen bei den subcutan (s.c.) verabreichten Formen Einschränkungen bezüglich der Anwendung aus regulatorischen Gründen einerseits und aufgrund des Wirkspektrums andererseits. Etanercept als einziger löslicher TNF $\alpha$ -Rezeptor der fünf bislang verfügbaren TNF $\alpha$ -Hemmer wirkt zum Beispiel nicht ausreichend am immunprivilegierten Auge bei Uveitiden und auch nicht bei entzündlichen Darmerkrankungen [2], die Spondyloarthritis oft begleiten. Certolizumab wiederum ist bislang der einzige TNF $\alpha$ -Hemmer,

der wegen dem fehlenden Fc-Fragment und der Pegylierung nicht plazentagängig ist und deshalb bevorzugt in der Schwangerschaft eingesetzt wird [3].

Zunehmenden Einsatz finden auch **B-Zell-gerichtete Therapien**, wobei in der Rheumatologie vor allem das auch bei lymphoproliferativen Erkrankungen verwendete Rituximab (bei rheumatoider Arthritis, Kollagenosen mit Organbeteiligung, ANCA-assoziierten Vaskulitiden) als B-Zell-depletierende, bzw. das B-Zell-entwicklungshemmende Belimumab speziell beim systemischen Lupus erythematoses angewandt wird.

An Bedeutung gewonnen haben auch die **Interleukin-(IL-)Inhibitoren**. IL-17-Hemmer (Sekukinumab, Ixekizumab) und IL-12/23-Hemmer (Ustekinumab) bilden mittlerweile eine wichtige Alternative zu den TNF-Inhibitoren bei der Psoriasisarthritis bzw. auch der ankylosierenden Spondyloarthritis (Sekukinumab) [4, 5]. Ustekinumab kann bei allerdings geringerem Ansprechen auf die axiale Beteiligung gut für den Einsatz bei peripherem Gelenksbefall und Hautbeteiligung sowie bei Enthesitiden empfohlen werden [5, 6].

IL-6-Inhibitoren kommen bevorzugt bei humoral hochinflammatorischen Erkrankungen zum Einsatz, so auch in Zeiten der Coronapandemie aufgrund des gelegentlich auftretenden Zytokin-Sturms bei COVID-19 [7, 8]. Neben dem seit vielen Jahren verfügbaren Tocilizumab steht uns der zweite IL-6-Hemmer Sarilumab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sowohl in Kombination mit csDMARDs

als auch als Monotherapie zur Verfügung. Für Tocilizumab gibt es mittlerweile gute Daten für die Wirksamkeit auf die Riesenzellarteriitis [10], und auch der Einsatz bei der Polymyalgia rheumatica wird diskutiert. Es stellt bei schwerer Gelenksbeteiligung eine gute Alternative zu den bei Kollagenosen unerwünschten TNF $\alpha$ -Hemmern (s.u.) dar, und zeigt Hinweise für einen Benefit bei der inflammatorischen Lungenfibrose bei Kollagenosen, insbesondere der Systemischen Sklerose [10]. Zu beachten ist, dass hierunter diverse gängige Krankheitsaktivitätsscores aufgrund der unterdrückten CRP-Bildung nicht verwertet werden können (wie z.B. der DAS-28-CRP). Ebenso wie die IL-6-Hemmer finden auch die IL-1-Hemmer (Anakinra, Canakinumab) Anwendung in der pädiatrischen Rheumatologie, allen vorneweg bei der systemischen juvenilen idiopathischen Polyarthritis (juvener Morbus Still) und anti-inflammatorischen Syndromen wie dem familiären Mittelmeerfieber. Einen alternativen Wirkmechanismus weist das die **T-Zell-Aktivierung** verhin- dernde Abatacept auf. Der Einsatz ist auf die rheumatoide Arthritis limitiert.

## JAK-Inhibitoren

Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Hemmer) sind keine Proteine, sondern «small molecules». Die Janus-Kinasen sind zytoplasmatische Proteine, die wesentlich an der nukleären Signalübertragung der Interleukinrezeptoren (u.a. IL-2, -4, -7, -9, -15 und -21) beteiligt sind [12]. Tofazitinib ist mittlerweile für die Zweitlinientherapie der

1 Dr. med. univ. (A) Elisabeth Deibel, Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital Winterthur

2 Dr. med. Lukas Wildi, Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital Winterthur

rheumatoiden Arthritis und Psoriasisarthritis zugelassen, wohingegen Baricitinib und Upadacitinib bislang nur eine Zulassung bei der rheumatoiden Arthritis haben. Ähnlich den IL-6-Hemmern können JAK-Inhibitoren auch als Monotherapie eingesetzt werden.

### Aspekte in der Therapieentscheidung

So viele therapeutische Möglichkeiten bei manchen Patienten zur Verfügung stehen, so eingeschränkt können die Optionen wiederum bei anderen sein. Neben dem Risiko von akuten allergischen Reaktionen allen oben genannten Wirkstoffen gemeinsam ist die potenziell erhöhte Infektanfälligkeit, wobei auch hier Daten für Unterschiede derselben existieren. Unter den TNF $\alpha$ -Hemmern wird Etanercept das niedrigste Risiko hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zugeschrieben [13], und Abatacept wird aufgrund einer tendenziell geringeren Infektanfälligkeit gepriesen [11], sodass diese beiden Wirkstoffe bei auch wöchentlicher Applikation mit entsprechend kürzerer Halbwertszeit bei Risikopatienten vorzugsweise zum Einsatz kommen. TNF $\alpha$ -Hemmer haben von allen erwähnten Immunsuppressiva das höchste Risiko einer Tbc-Reaktivierung, da unter TNF $\alpha$ -Hemmung die zur Tbc-Kontrolle nötige Granulombildung verhindert wird [16]. Zu beachten sind ausserdem das gegenüber den Biologika deutlich erhöhte Herpes-Zoster-Risiko bei JAK-Inhibitoren [14] oder die Neigung zu Pilzinfektionen unter IL-17-Hemmern [17].

Eine andere Entscheidungshilfe bieten die Applikationsform und die -frequenz: Die s.c. Verabreichung der TNF $\alpha$ -Hemmer steht mit einer 1-, 2- und 4-wöchentlichen Applikation zur Verfügung, wobei nur Infliximab i.v. verabreicht werden kann. Bei Abatacept, Tocilizumab und Belimumab existieren sowohl s.c. als auch i.v. Verabreichungsformen, wobei hier teils die initiale i.v., gefolgt von einer späteren s.c. Applikation, durchgeführt wird. Rituximab ist nur i.v. verfügbar. Eine perorale (p.o.) tägliche Einnahme ist naturgemäss nur bei den JAK-Inhibitoren möglich. Aufgrund der kürzeren

Halbwertszeit können JAK-Inhibitoren bei Auftreten von Infekten schnell pausiert werden. Je nach Compliance, Infektrisiko und Patientenvorliebe kann somit die Auswahl der Therapiemöglichkeiten näher eingegrenzt werden (z.B. Anwendung von Rituximab i.v. 6-monatlich bei Patienten mit Malcompliance ohne relevantes Infektrisiko). Schliesslich sollte noch das unter den einzelnen Substanzen variierende Risiko der Entwicklung von «anti-drug antibodies», die einerseits eine anaphylaktische Reaktion, jedoch andererseits auch einen sekundären Wirkverlust zur Folge haben können, erwähnt werden. Dies ist besonders hoch bei TNF $\alpha$ -Hemmern wie Infliximab, weswegen zur Prophylaxe eine Co-Medikation mit einem konventionellen DMARD empfohlen wird [15]. Ist dies nicht möglich, sollten alternativ z.B. Tocilizumab oder ein JAK-Inhibitor als Monotherapie eingesetzt werden.

Abschliessend sei auf die unter TNF $\alpha$ -Hemmern mögliche Entwicklung eines Immundeviationsphänomens hingewiesen. Unter TNF $\alpha$ -Hemmern können diverse Autoimmunphänomene im Verlauf einer mehrjährigen Behandlung auftreten [18] wie z.B. das Drug-induced Lupus Syndrom (DILS), demyelinisierende ZNS-Erkrankungen, paradoxe Psoriasis oder Verschlechterung einer entzündlichen Darmerkrankung. Bei Kollagenoseverdacht oder Overlapsyndrom mit einer bestehenden Kollagenose sollte wegen potenzieller Zunahme der Kollagenoseaktivität nach Möglichkeit auf den Einsatz von TNF $\alpha$ -Hemmern verzichtet werden. Zusammengefasst hat sich bei den Therapiemöglichkeiten in der Rheumatologie über die letzten Jahre bzw. Jahrzehnte viel getan, wobei auch die weitere Entwicklung noch spannend bleibt.

Korrespondenz  
elisabeth.deibel@ksw.ch

### Referenzen

Online unter: [www.sulm.ch/d/pipette](http://www.sulm.ch/d/pipette) ->  
Aktuelle Ausgabe (Nr. 3-2020)

## Mab, Nib et compagnie dans les rhumatismes inflammatoires

Le traitement des rhumatismes inflammatoires a beaucoup progressé ces dernières années. La multiplicité des classes de médicaments et des indications possibles engendre souvent l'embarras du choix pour les médecins traitants.

Parmi les biothérapies, citons notamment d'une part les anticytokines, dont font partie les anti-TNF $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale alpha) et les anti-interleukines (IL) (comme l'ustékinumab, le sécukinumab, le tocilizumab, l'anakinra et bien d'autres), et d'autre part les antilymphocytes B (rituximab, bélimumab) et les antilymphocytes T (abatacept). Les inhibiteurs des janus kinases (JAK) (tofacitinib, baricitinib) constituent une nouvelle classe de substances qui modulent la transmission des signaux d'inflammation dans les noyaux des cellules. Au quotidien, le choix de la thérapie est facilité non seulement par les préférences du patient quant aux différentes formes d'administration (allant de la voie orale à la voie intraveineuse, en passant par la voie sous-cutanée) et aux intervalles d'application (de quotidienne à semestrielle, voire plus espacée), mais également par les profils de tolérance et de risque infectieux parfois très variables.