

JAK-Inhibitor Tofacitinib bei Rheumatoider Arthritis: Langzeiterfahrungen von 9,5 Jahren

Mit insgesamt mehr als 200.000 behandelten Patienten weltweit (1) in allen zugelassenen Indikationen – Rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und Colitis ulcerosa (CU) – hat sich der orale Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib (Xeljanz®) (2) im klinischen Alltag etabliert. Bei der Behandlung der RA liegen mittlerweile Langzeitdaten aus 9,5 Jahren vor, die die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tofacitinib sowohl in der Kombination mit Methotrexat (MTX) als auch in der Monotherapie zeigen (3). Über den Stellenwert von Tofacitinib in der Rheumatologie und über Herausforderungen in der Behandlung des älteren multimorbiden RA-Patienten diskutierten Experten anlässlich eines Symposiums von Pfizer beim 47. Kongress der DGRh in Dresden.

In den Empfehlungen der EULAR (4) und in den DGRh-Leitlinien (5) werden JAK-Inhibitoren wie Tofacitinib als zielgerichtete DMARDs (tsDMARDs) gleichberechtigt mit biologischen DMARDs (bDMARDs) empfohlen, wenn die Behandlung mit MTX oder anderen konventionellen DMARDs (csDMARDs) nicht zu einem klinischen Ansprechen geführt hat. Sowohl bDMARDs als auch tsDMARDs sollen in Kombination mit MTX gegeben werden, falls keine Kontraindikation vorliegt. „Die Empfehlungen zeigen, dass die JAK-Inhibitoren in der rheumatologischen Routine-Versorgung angekommen sind“, stellte Prof. Dr. med. Martin Aringer, Dresden, fest. Tofacitinib ist bei RA in einer Dosierung von 2x 5 mg täglich in Kombination mit MTX zugelassen, kann aber bei MTX-Unverträglichkeit oder Kontraindikation auch als Monotherapie gegeben werden (2).

Tofacitinib: Gute Wirksamkeit auch in der Monotherapie

Dass Tofacitinib als Monotherapie ähnlich wirksam ist wie die Adalimumab- oder Tofacitinib-Kombinationstherapie mit MTX, wurde in der auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegten Head-to-Head-Studie ORAL Strategy gezeigt (6). Über den gesamten Studienverlauf über 12 Monate kam es zu einer 20%igen Verbesserung des Ansprechens gemäß der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) in allen drei Behandlungsarmen. Bei der Beurteilung des ACR50-Ansprechens nach 6 Monaten konnte für die Tofacitinib-Monotherapie weder eine Nicht-Unterlegenheit, noch eine Unterlegenheit gegenüber beiden Kombinationstherapien gezeigt werden (6). Die Wirksamkeit der Tofacitinib-Monotherapie wurde auch im Rahmen einer Phase-IIb-Studie zur Dosisfindung gezeigt, wie Aringer betonte. Nach 12 Wochen hatten mehr mit Tofacitinib als Monotherapie behandelte Patienten ein Ansprechen im ACR20 erreicht als Patienten, die eine Adalimumab-Monotherapie oder Placebo erhalten hatten (7). Tofacitinib ist sowohl bei bDMARD-naiven Patienten als auch nach bDMARD-Versagen wirksam, wie Daten aus insgesamt 9 Phase-II- und Phase-III-Studien zeigen. Besonders ausgeprägt war das klinische Ansprechen bei bDMARD-naiven Patienten, was für den frühen Tofacitinib-Einsatz spricht (8). Bezüglich der Sicherheit von Tofacitinib verwies Aringer auf eine aktuelle Analyse der 5-Jahres-Daten des US-amerikanischen CORRONA-Registers. Hier wurden erstmals die Inzidenzraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bei Patienten, die in der 2. Therapielinie entweder Tofacitinib oder ein bDMARD erhalten hatten, in einem Real-World-Setting verglichen. Die Raten für MACE (Major Adverse Cardiac Event) und schwerwiegende Infektionen waren unter Tofacitinib und bDMARDs ähnlich. Die Inzidenz an Herpes Zoster war unter Tofacitinib etwas höher (9).

Psoriasis-Arthritis: Gute Wirksamkeit auf Haut und Gelenke

Als erster und einziger JAK-Inhibitor in Europa ist Tofacitinib in Kombination mit MTX auch für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine Behandlung mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen. Dass Tofacitinib in Kombination mit MTX eine mit bDMARDs

vergleichbare Wirksamkeit bei PsA hat, zeigt die Phase-III-Zulassungsstudie OPAL-Broaden bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein csDMARD, erläuterte Aringer (10). Im Rahmen der Studie erhielten PsA-Patienten randomisiert Tofacitinib oder Adalimumab oder Placebo (nach 3 Monaten Umstellung auf Tofacitinib), jeweils in Kombination mit einem csDMARD. Beim Studienende nach 12 Monaten wiesen 68% der mit Tofacitinib und 60% der mit Adalimumab (Kontrollarm) behandelten Patienten ein ACR20-Ansprechen auf. Der HAQ-DI hatte sich bis zum Studienende in beiden Behandlungsgruppen kontinuierlich verbessert. Ein Ansprechen im PASI75 (75%ige Verbesserung im Psoriasis Area and Severity Index) erreichten nach drei Monaten 43% der Patienten unter 2 x 5 mg täglich Tofacitinib, 15% der Patienten unter Placebo und 39% im Adalimumab-Kontrollarm (10).

RA verläuft bei älteren Patienten nicht milder als bei jüngeren

Mit der Situation des älteren multimorbiden Patienten in der Rheumatologie befasste sich Prof. Dr. med. Christoph Fiehn, Baden-Baden. Prognosedaten aus internationalen Registern zeigen, dass die RA bei Patienten mit late onset rheumatoid arthritis (LORA) nicht milder verläuft als die bei jüngeren Menschen. „Im Vergleich zu Jüngeren ist die RA der Älteren etwas häufiger ACPA/RF-negativ, aber trotzdem initial und im Verlauf stärker erosiv. Ältere Patienten erreichen seltener Remissionen und es kommt bei ihnen zu einem deutlicheren und anhaltenden Funktionsverlust“, so Fiehn. Laut EULAR-Empfehlungen und DGRh-Leitlinien gilt das treat-to-target-Konzept auch für ältere und multimorbide Patienten und es ist zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität ($DAS28 < 3,2$) anzustreben, wenn die Remission nicht zu erreichen ist. Diesem Ziel stehen jedoch in der Versorgungsrealität Unterschiede in der medikamentösen Behandlung älterer gegenüber jüngeren Patienten entgegen. So werden LORA-Patienten durchgehend seltener mit bDMARDs, aber häufiger mit Glukokortikoiden (GC) behandelt als Patienten mit early onset RA (EORA). Das Risiko für Infektionen, Katarakt, Osteoporose und Haut-Atrophie steigt linear mit der GC-Dosiserhöhung (11). Sorgfalt sind daher bei Therapiedauer und Dosierung von Glukokortikoiden geboten (5).

Tofacitinib: Vorteile für den älteren multimorbiden Patienten

„Angesichts der gestiegenen Lebenserwartung ist es wichtig, auch ältere RA-Patienten nach aktuellen medizinischen Standards zu behandeln, damit ihre Erkrankung möglichst gut und langfristig kontrolliert werden kann“, betonte Fiehn. Als besondere Vorteile von Tofacitinib beim älteren multimorbiden Patienten wertete Fiehn die Tatsache, dass bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich ist und dass unter Tofacitinib in der zugelassenen Dosierung kein signifikant erhöhtes Thromboserisiko beobachtet wurde. Auch die kurze Halbwertszeit des JAK-Inhibitors sei positiv zu bewerten. Ferner sei insbesondere bei älteren Patienten auf einen konsequenten Impfschutz zu achten. In den aktuellen STIKO-Empfehlungen wird ein neuer Totimpfstoff gegen Herpes Zoster für alle Menschen ab 60 Jahre und für Patienten mit Grunderkrankungen ab 50 Jahre empfohlen (12).

Versorgung älterer RA-Patienten ist verbesserungswürdig

Auch Professor Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester, Berlin, verwies darauf, dass die aktuelle Versorgung von älteren RA-Patienten verbesserungswürdig ist. Laut Daten der PROCLAIR-Studie des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ) erhalten lediglich 8,8% der 70-79jährigen RA-Patienten ein Biologikum (13). Dabei ist die bDMARD-Therapie bei älteren Patienten ähnlich wirksam wie bei jüngeren und es gibt keine erkennbaren Unterschiede im Drug Survival. Neben der neuen Totvaccine gegen Herpes Zoster betonte Burmester die Notwendigkeit des Impfschutzes gegen Influenza, die insbesondere für ältere RA-Patienten wichtig ist (14). Wenn wegen der Grippeimpfung die RA-Therapie vorübergehend unterbrochen werden muss, stellt sich die Wirksamkeit in der Regel wieder ein (15). Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Tofacitinib machte Burmester auf die kürzlich publizierten 9,5 Jahresdaten aufmerksam (3). Die Inzidenzraten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse betragen 3,4 für Herpes Zoster, 2,4 für schwerwiegende Infektionen, 0,8 für maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs), 0,4 für MACE und 0,3 für ein Versterben jeglicher Ursache (3). „Diese langfristigen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tofacitinib spielen eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung“, stellte Burmester fest.

Quelle: Pfizer

Literatur:

- (1) Pfizer, data on file
- (2) Fachinformation Xeljanz®; Stand Juni 2019
- (3) Wollenhaupt J et al. *Arthritis Research & Therapy* (2019) 21:89
- (4) Smolen JS et al., *Ann Rheum Dis* 2017, 76:960–977
- (5) Fiehn C et al., Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“, AWMF-Registernr. 060-004, Stand 4/2018
- (6) Fleischmann R et al., *Lancet* 2017; 390(10093): 457-468
- (7) Fleischmann R et al., *Arthritis Rheum* 2012; 64(3): 617-629
- (8) Charles-Schoemann C, Burmester G, Nash P, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1293-1301.
- (9) Kremer JM et al. *EULAR* 2019, OP0028
- (10) Mease P et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1537–1550
- (11) Huscher, D. et al., *Ann Rheum Dis*: 68; 1119-1124, 2009
- (12) Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 22. August 2019 / Nr. 34 unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34_19.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 28.08.2019)
- (13) Albrecht K et al., *Z Rheumatol* 2018; 77: 102-112
- (14) Adami G et al., *EULAR Madrid* 2019, OP0230
- (15) Kim MJ et al., *EULAR Madrid* 2019, OP0027