

## RA: Reduktion des Entzündungsgeschehens und positive Effekte auf Komorbiditäten unter IL-6-Rezeptor-Inhibitor Sarilumab

Der spezifische Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Inhibitor Sarilumab (Kevzara®) kann bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) eine rasche und langanhaltende Remission erzielen (1-5). Darüber hinaus wirkt sich die Immuntherapie mit diesem vollhumanen Antikörper günstig auf häufige Begleiterkrankungen bei RA, wie Diabetes und Anämie, sowie auf Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aus (6-8). Das berichtete Prof. Dr. med. Christof Specker, Direktor der Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie in den Kliniken Essen-Mitte, bei der Webkonferenz „Die Stärke der IL-6-Rezeptor-Inhibition durch Sarilumab: Chancen für Patienten mit rheumatoider Arthritis und Begleiterkrankungen“ von Sanofi Genzyme, die im Rahmen des diesjährigen EULAR (European League Against Rheumatism)-E-Kongresses stattfand.

### Verbesserung der PROs

Zudem führe die IL-6-Rezeptor-Inhibition mit Sarilumab zu einer Verbesserung verschiedener Patientenparameter (Patient-Reported Outcomes, PROs), darunter Schmerz, Fatigue, Beweglichkeit, Stimmung und Schlaf. Zugelassen ist Sarilumab in der Europäischen Union in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, wenn diese unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1). Sarilumab kann auch als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (1).

### Ziel: Entzündungsfreiheit

„Das Ziel der RA-Therapie heißt Remission, dies bekräftigen auch die nationalen und internationalen Leitlinien“, betonte Specker, der als Mitherausgeber u.a. an der S2e-Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“ und der S3-Leitlinie „Management der frühen

rheumatoiden Arthritis“ beteiligt war. Da die genauen Ursachen der Autoimmunerkrankung nach wie vor nicht vollständig geklärt sind (9), ist eine Heilung der RA bisher nicht möglich. Es gelte daher laut Specker, den Zustand der Entzündungsfreiheit zu erreichen und so das Fortschreiten der Gelenkerstörung aufzuhalten.

### **Langanhaltende Remission**

Eine zentrale Rolle im Entzündungsgeschehen der RA spielt das proinflammatorische Zytokin IL-6, das sowohl artikuläre als auch systemische Effekte hat (9). „Hier setzt die IL-6-Rezeptor-Inhibition gezielt an. Sie hat eine hohe antiinflammatorische Potenz und zeichnet sich durch ein rasches Ansprechen aus, die Wirkung ist oft bereits nach 1-2 Tagen zu sehen“, erläuterte Specker. Der Rückgang der Entzündung zeige sich unter anderem durch eine Besserung von Schwellung, Schmerzen und Steifigkeit der Gelenke sowie an einer Abnahme von Entzündungsparametern im Blut, wie dem C-reaktiven Protein (CRP). Zudem komme es auch bei betroffenen inneren Organen zu einem Rückgang der Entzündung.

„Patienten, die auf eine IL-6-Rezeptor-Inhibition ansprechen, profitieren in der Regel auch dauerhaft von dieser Therapie“, betonte Specker weiter. Für Sarilumab zeigte sich in den Hauptzulassungsstudien eine rasche Remission der RA (2, 4). Die Langzeitdaten der offenen Verlängerungsstudien bildeten die klinische Praxis laut Specker noch besser ab. Die Auswertung der EXTEND-Studie zeigt, dass die Effektivität von Sarilumab (200 mg s.c. alle 2 Wochen) plus MTX mindestens über 5 Jahre aufrecht erhalten blieb (3).

### **Positive Effekte auf Komorbiditäten und Patientenparameter**

Die IL-6-Rezeptor-Inhibition mit Sarilumab, die über den membrangebundenen und löslichen IL-6-Rezeptor eine Vielzahl von Zielzellen erreicht (1, 10), kann sich über die RA hinaus auch positiv auf häufige, mit RA assoziierte Begleiterkrankungen auswirken (6-8). Eine Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studien TARGET und MONARCH zeigte für Sarilumab eine Verbesserung des Blutzucker-Langzeitwertes HbA<sub>1c</sub> sowohl unter der Kombination von Sarilumab mit synthetischem DMARD (csDMARD) gegenüber Placebo plus csDMARD als auch unter der Monotherapie gegenüber Adalimumab (6). „Dieser offenbar substanzspezifische Effekt war sowohl bei Patienten mit Diabetes und auch bei prädiabetischen Patienten zu beobachten“, führte Specker aus.

### **Senkung des kardiovaskulären Risikos**

Positive Effekte zeigte Sarilumab zudem auf den Lipoprotein (Lp)(a)-Spiegel, einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall (8, 11). In einer Subanalyse der MONARCH-Studie führte Sarilumab im Vergleich zu Adalimumab zu einer signifikanten Senkung der Lp(a)-Konzentration in den Wochen 12 und 24 ( $p < 0,0001$ ) (8). Specker berichtete aus dem von Sanofi Genzyme unterstützten Symposium „Extending Your Interdisciplinary Understanding of IL-6R Inhibitors in Rheumatoid Arthritis“, dass

die Kardiologin Anne Grete Semb, Oslo, Norwegen, die Bedeutung von IL-6 für kardiovaskuläre Erkrankungen bei RA hervorhob.

### **Positiver Effekt auf Hb-Spiegel**

Auch für Anämie – eine ebenfalls häufig mit RA assoziierte Begleiterkrankung – konnte ein Zusammenhang mit erhöhten IL-6-Spiegeln bei der RA nachgewiesen werden (9). Subanalysen der Zulassungsstudien zeigten für Sarilumab plus csDMARD im Vergleich zu Placebo einen positiven Effekt auf den Hämoglobin (Hb)-Spiegel bei RA-Patienten, führte Ernest Choy, Cardiff, Wales, in seinem Symposiumsvortrag aus. In einer Post-hoc-Analyse der Studie MONARCH resultierte auch die Monotherapie mit Sarilumab (200 mg s.c. alle 2 Wochen) bei RA-Patienten in einer stärkeren Erhöhung der Hb-Spiegel in den Wochen 12 und 24 im Vergleich zu Adalimumab (40 mg s.c. alle 2 Wochen; mittlere Hb-Level bei Baseline jeweils 13,0 g/dL) (7). Während vor dem Behandlungsbeginn bei 25% der Patienten eine Anämie festgestellt wurde, waren es in Woche 24 seit Baseline noch 10,9% im Sarilumab- und 16,2% im Adalimumab-Arm (7).

### **Rückgang der Fatigue**

Hohe IL-6-Spiegel gingen außerdem mit Fatigue und Schmerz einher, wie Laure Gossec, Paris, Frankreich, im Rahmen des Sanofi Genzyme-Symposiums hervorhob. Auf dem EULAR-E-Kongress vorgestellte Daten aus dem deutschen RABBIT-Register zur Beobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Therapien bei Erwachsenen mit RA zeigen, dass die IL-6-Rezeptor-Inhibition mit einem signifikanten Rückgang der Fatigue einherging. Bei anderen Wirkprinzipien war dieser Effekt weniger stark ausgeprägt (12). „Mit der IL-6-Rezeptor-Inhibition bessern sich Fatigue, Schmerz und weitere Patientenparameter wie Schlaf, Stimmung und Beweglichkeit,“ erklärte Specker. „Und das ermöglicht Patienten wieder die private und soziale Teilhabe an Arbeitsleben, Kultur, Sport und Familie. Der Patient soll seine Krankheit nicht mehr spüren und in vielen Fällen können wir das heute auch erreichen.“

### **Stellenwert von Sarilumab in der RA-Therapie**

„Insbesondere bei einer hohen Krankheitsaktivität oder bei Kontraindikationen für MTX zählt Sarilumab für mich zu den Therapien der ersten Wahl“, sagte Specker. Zu dem IL-6-Rezeptor-Inhibitor lägen gerade für die Monotherapie, d.h. ohne die Kombination mit MTX, sehr gute Daten vor. Langzeitdaten zu Sarilumab zeigen neben einer anhaltenden Wirksamkeit (3) auch ein stabiles Sicherheitsprofil über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 7 Jahren (13). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in Kombination mit csDMARDs oder als Monotherapie waren Neutropenien, Hautrötungen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege bzw. eine Nasopharyngitis (13). Die aufgetretenen Neutropenien führten zu keinem erhöhten Infektionsrisiko (13).

Wichtig sei, so Specker, bei RA das Therapieprinzip Treat-to-Target zu befolgen und einen Therapiewechsel vorzunehmen, wenn nach 12 Wochen kein Ansprechen auf eine Initialtherapie mit MTX erreicht wurde. „Ein früher Wechsel beim Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren der RA ist so heute nicht mehr die Ausnahme, sondern die Regel“, erläuterte Specker und resümierte: „Unbestritten hat der IL-6-Rezeptor-Inhibitor Sarilumab hier einen hohen Stellenwert.“

Quelle: Sanofi

#### Literatur:

- (1) Fachinformation Kevzara®; Stand: April 2020.
- (2) Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(6):1424–37.
- (3) Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open* 2019;5(2):e000887.
- (4) Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(5):840–7.
- (5) Burmester GR, Strand V, Rubbert-Roth A, et al. Safety and efficacy of switching from adalimumab to sarilumab in patients with rheumatoid arthritis in the ongoing MONARCH open-label extension. *RMD Open* 2019;5(2):e001017.
- (6) Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, et al. SAT0121 effect of sarilumab on glycosylated hemoglobin in patients with rheumatoid arthritis and diabetes. *Ann Rheum Dis* 2019;78(Suppl 2):1128.
- (7) Burmester GR, Hagino O, Dong Q, et al. Unique changes in hemoglobin with sarilumab versus adalimumab are independent of better disease control in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheumatol* 2018;70(Suppl 10): Abstract #1528.
- (8) Gabay C, Burmester GR, Strand V, et al. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):70.
- (9) Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51(Suppl 5):v3–11.
- (10) Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 2010;49(1):15–24.
- (11) Morrisett JD. The role of lipoprotein[a] in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(3):243–50.
- (12) Schaefer M, Herzer P, Kühne C, et al. Impact of bDMARDs with different modes of action on fatigue in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2020;79-6(Suppl 1): Abstract OP0020.
- (13) Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatol Oxf Engl* 2020;59(2):292–302.