

J. Braun<sup>1,2</sup>, J. Brandt<sup>2</sup>, I. Sieper<sup>2</sup>

## Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen TNF $\alpha$ bei Spondylarthropathien und anderen rheumatischen Erkrankungen

*Therapy with monoclonal antibodies against TNF $\alpha$  in ankylosing spondylitis and other rheumatic diseases*

<sup>1</sup>Rheumazentrum Ruhrgebiet, St.Josephs Krankenhaus, Herne

<sup>2</sup>Rheumatologie, Med.Klinik I, Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

### Zusammenfassung

TNF $\alpha$  ist ein Botenstoff, der als Effektor- und Regulator-Zytokin gemeinsam mit zwei TNF-Rezeptoren wichtige Funktionen in der Physiologie und der Pathologie von Immunantworten wahrnimmt. Es gibt inzwischen mehrere biologische und auch konventionelle Medikamente, die TNF $\alpha$  hemmen. Zwei biologische Agentien sind in Deutschland jetzt für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen: der chimäre monoklonale Antikörper Infliximab und das TNF-Rezeptorfusionsprotein Etanercept. Während ersterer, alle Wochen intravenös appliziert, vor allem initial schneller und vielleicht etwas stärker wirksam ist, könnte das Nebenwirkungsprofil insgesamt Vorteile für letzteren aufweisen, der zweimal wöchentlich subcutan verabreicht wird. Die TNF-Blockade scheint auch bei den Spondylarthropathien wirksam zu sein: bei der ankylosierenden Spondylitis hat sich Infliximab und bei der Psoriasisarthritis haben sich beide Präparate als wirksam erwiesen. Bis jetzt haben sich keine harten Hinweise für einen Wirksamkeitsverlust ergeben. Hinsichtlich der Sicherheit gibt es bei Infliximab allergische und bei Etanercept Hautreaktionen; Infektionen, selten auch Tuberkulose, sind bei Infliximab häufiger, bei Etanercept sind selten Leukopenien aufgetreten. Autoantikörperbildung, bisher ohne klinische Relevanz, sind bei beiden Medikamenten beobachtet worden. Es gibt für beide bisher keine Anhaltspunkte für eine Malignomhäufung. Insgesamt stellt die Therapieoption mit diesen neuen Agenzien eine wesentliche Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten für die wichtigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dar. Dies hat auch klare Implikationen für die Möglichkeiten der Patienten, Krankengymnastik und Sport zu betreiben. Aus Kostengründen bleibt die Therapie zur Zeit allerdings vor allem besonders schweren und mit konventioneller Therapie nicht ausreichend behandelbaren Fällen vorbehalten.

**Schlüsselwörter:** TNF $\alpha$ , monoklonale Antikörper, Spondylarthropathien, Infliximab, Etanercept

### Einleitung

In der Rheumatologie gibt es bei verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) und der ankylosierenden Spondylitis (AS) innovative Therapieformen, denen die Hemmung von Tumornekrosefaktor (TNF) $\alpha$  zugrunde liegt. Ziel der vorliegenden

### Summary

TNF $\alpha$  is a messenger substance which, with two TNF receptors, has important functions in physiology and pathology of immunoresponses as the effector and regulator cytokin. There are meanwhile several biological as well as conventional medications which inhibit TNF $\alpha$ . Two biological agents have now been approved in Germany for the treatment of rheumatoid arthritis: the chimera monoclonal antibody Infliximab and the TNF receptor fusion protein Etanercept. While the first, applied intravenously every week, is especially initially quicker and perhaps somewhat stronger, the side effects profile could demonstrate overall advantages for the latter, which is administered subcutaneously twice a week. The TNF blockade has been found effective in spondylarthropathies also: in ankylosing spondylitis Infliximab has been shown to be effective and both preparations in psoriasis arthritis. Thus far, there has been no concrete evidence of a loss of efficacy. With respect to safety, allergic reactions have been reported for Infliximab and skin reactions for Etanercept; infections, rarely tuberculosis, are more frequent with Infliximab, leukopenia has been reported rarely for Etanercept. Autoantibodies, with no clinical relevance so far, have been observed with both medications. There is no evidence so far of increased rates of malignoma for either medication. Overall the therapeutic option with these new agents represents a considerable enrichment of treatment possibilities for the most important inflammatory rheumatic diseases. This also has clear implications for the patients' ability to participate in therapeutic and leisure sports. Due to costs, the therapy is currently reserved especially for particularly serious cases which cannot be adequately treated by conventional means.

**Key words:** TNF $\alpha$ , monoclonal antibodies, rheumatoid arthritis, Infliximab, Etanercept

Übersicht ist es, hierzu einige grundlegende, aber auch aktuelle und klinisch-praktische Aspekte zu vermitteln.

### Physiologische Bedeutung von TNF $\alpha$

TNF $\alpha$  ist ein insbesondere von Makrophagen, aber auch von T-Zellen sezerniertes Zytokin, welchem eine zentrale Rolle

bei Entzündungsprozessen zugeschrieben wird. Hierbei sind vor allem folgende Wirkungen hervorzuheben (5):

- Auslösung von Kachexie
- Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose)
- Induktion der Freisetzung anderer Zytokine wie z.B. Interleukin (IL)-6 und IL-8
- Induktion der Freisetzung von Metalloproteinasen aus neutrophilen Granulozyten, Fibroblasten und Chondrozyten
- Induktion der Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen, welches zur schnellen Zunahme der transendothelialen Migration von Leukozyten nach extravasal führt
- regulatorische Funktionen (sehr frühe Expression in der Milz bei systemischer bakterieller Infektion)

## TNF $\alpha$ -Rezeptoren und andere Antagonisten

Es gibt vor allem zwei Rezeptoren, die TNF $\alpha$  physiologisch binden: einen 55kD und einen 75kD-Rezeptor. Diese kommen sowohl in zellmembranständiger als auch in löslicher Form vor, wo sie als natürliche Antagonisten eine Rolle spielen und einem Regelkreis unterliegen.

Zur Zeit gibt es vor allem zwei unterschiedliche Prinzipien in der biologischen Therapie mit TNF $\alpha$ -Antagonisten (40), die mittels moderner Gentechnologie hergestellt werden:

1. direkte Antikörper gegen TNF $\alpha$ , die sowohl lösliches als auch zellmembranständiges TNF $\alpha$  erkennen und binden;
2. sog. Rezeptorfusionsproteine, bei denen die biochemische Struktur der oben erwähnten Rezeptoren imitiert wird; diese binden vor allem lösliches TNF $\alpha$ .

Beide Mechanismen führen zu einer mehr oder weniger starken Inaktivierung von TNF $\alpha$  (24).

Der monoklonale Antikörper Infliximab gehört der ersten Gruppe an, das Medikament muss im Abstand von initial 2, dann 4-8 Wochen, intravenös infundiert werden. Das Fusionsprotein Etanercept gehört zur zweiten Gruppe und wird 2x wöchentlich subkutan appliziert.

Der gemeinsame Wirkmechanismus von Infliximab und Etanercept beruht auf der Bindung des Antikörpers bzw. des Fusionsproteins an TNF $\alpha$  im Serum, wobei zu beachten ist dass Etanercept auch an TNF $\beta$  (Lymphotoxin) bindet. Infliximab bindet auch an zellmembranständiges TNF $\alpha$ , was möglicherweise zu einer geringen Zelldepletion führt und die etwas stärkere Wirksamkeit erklärt. Während die lokale Expression von TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 und verschiedenen Adhäsionsmolekülen wie VCAM unter Therapie mit Infliximab deutlich abnimmt, nimmt die Zytokinsekretionskapazität von T-Zellen für IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  während der Therapie mit Infliximab interessanterweise eher zu (siehe unten).

## Anti-TNF $\alpha$ -Therapie

**Bei rheumatoider Arthritis (RA)**

Die RA (auch chronische Polyarthritits) ist mit die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Die RA tritt meist

symmetrisch auf, befällt fast immer die Hände und ist laborchemisch durch den Nachweis von IgM-Rheumafaktoren charakterisiert, die bei ca. 70-80% der Patienten nachgewiesen werden können. In den letzten Jahren gab es zunehmend Hinweise, dass TNF $\alpha$  eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Synovitis bei RA spielt (40). Daraus entwickelte sich die inzwischen eindrucksvoll bestätigte Hypothese, dass die Blockade von TNF $\alpha$  eine neue therapeutische Option für die RA darstellen könnte. Der erste für die Therapie der RA zur Verfügung stehende spezifische Inhibitor (29) war ein chimärer human-muriner monoklonaler Antikörper der Klasse IgG1 (Infliximab, cA2, Remicade®, Fa.Essex/Centocor). In der ersten Plazebo-kontrollierten Studie aus dem Jahr 1994 (21,22) erhielten 73 Patienten mit aktiver RA eine Dosis von 1 oder 10 mg/kg Infliximab gegen Plazebo. Nach einmaliger Infusion mit 1 mg/kg- bzw. 10 mg/kg Infliximab erfüllten 44% bzw. 79% der Patienten gegenüber 8% in der Plazebo-Gruppe etablierte Kriterien für Remission. Mittlerweile wurde die Wirksamkeit der Therapie mit anti-TNF $\alpha$  bei RA in mehreren klinischen Studien nachgewiesen (30,34,35). Zuletzt konnte in einer großen Plazebo-kontrollierten Studie über ein halbes Jahr mit 428 Patienten mit florider RA unter gleichzeitiger Basistherapie mit Methotrexat (MTX) gezeigt werden, dass wiederholte Infusionen mit Infliximab wirksamer sind als das gut etablierte Basistherapeutikum allein. Von großer Bedeutung ist, dass hierbei auch die radiologische Progression der für die RA typischen Gelenkdestruktion aufgehalten wurde (35).

Auch die Kombination einer Therapie aus Methotrexat mit einem TNF $\alpha$ -Rezeptor-IgG1 Fusionsprotein (Ethanercept, Enbrel® Fa.Wyeth/Lederle) ist ebenfalls wirksam bei RA-Patienten, die unter alleiniger MTX-Behandlung unzureichend behandelt waren – dies gilt sowohl unter Weiterführung der MTX-Therapie als auch allein (39,51). Auch der voll humanisierte monoklonale Antikörper D2E7 (Fa.Knoll) scheint bei RA wirksam zu sein, wobei sich die 1mg/kg-Dosis in der Wirkung nicht von der 10mg/kg-Dosierung zu unterscheiden scheint (31).

Nachdem sowohl Infliximab als auch Etanercept in Deutschland für die Behandlung der RA zugelassen sind, ist es heute auf der Grundlage internationaler und inzwischen auch nationaler Vereinbarungen und Empfehlungen (26) Konvention, nur Patienten mit besonders aktiver Erkrankung und solche, bei denen bereits mindestens ein Basistherapeutikum versagt hat, mit anti-TNF-Blockern zu behandeln. Auf das grundsätzliche Finanzierungsproblem wird noch eingegangen.

**Bei ankylosierender Spondylitis (AS)**

Die AS (auch M.Bechterew) ist eine häufige chronische entzündlich rheumatische Erkrankung (10), die am häufigsten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr in den Sakroiliakgelenken beginnt (8) und zur kompletten Versteifung der Wirbelsäule mit erheblichen Behinderungen (27,52) führen kann. Laborchemisch kann in 80-90% der Fälle der Zelloberflächenmarker HLA B27 nachgewiesen werden. Wegen der hohen Prävalenz von HLA B27 in der gesunden Normal-

bevölkerung und der großen Häufigkeit von Rückenschmerzen ist der Nachweis von HLA B27 aber nie diagnostisch !! Neben konventionellen Antiphlogistika und Physiotherapie gibt es für die AS seit Jahrzehnten keine effektive Behandlungsmöglichkeit. Die etablierten therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung insbesondere chronischer Verlaufsformen von Spondylarthropathien (SpA, Synonyme: Spondarthritis, Spondyloarthritis) sind noch unbefriedigend. Die Basistherapeutika Sulfasalazin, Methotrexat und Ciclosporin A haben eine gewisse Wirksamkeit bei Psoriasisarthritis. Bei der AS wirkt in eingeschränkter Weise Sulfasalazin auf periphere Gelenkmanifestationen und eher frühe Stadien bei tendenziell geringer Wirksamkeit auf die Wirbelsäulenentzündung. Vor allem bei der AS gibt es bisher insgesamt noch keine überzeugend wirksame medikamentöse Therapie. Bei dieser Erkrankung ist meist mit chronischen oder rezidivierenden Verläufen bei den oft jungen Patienten zu rechnen (27,52). Der Krankheitsverlauf der AS kann durch die beiden wesentlichen Behandlungsprinzipien Physiotherapie und symptomadaptierte Verordnung von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSA) nur moduliert, nicht aber aufgehoben werden. Bis zu 20% der Patienten mit AS sprechen schlecht oder gar nicht auf NSA an. Kortikosteroide wirken bei lokaler intraartikulärer Applikation, kaum aber systemisch – ein übrigens sehr interessanter Unterschied zur RA, dessen Grundlage noch unklar ist. Insgesamt besteht ein dringender Bedarf an verträglicheren und besser wirksamen Therapien. Bei der AS gibt es ebenfalls Hinweise, dass TNF $\alpha$  eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielt. Über einen computertomographisch gesteuerten Zugangsweg konnten wir kürzlich zeigen, dass TNF $\alpha$  mRNA (7) und – Protein (14), aber keine bakterielle DNA (9) in entzündeten Sakroiliakgelenken von SpA-Patienten vorhanden ist.

In den letzten Jahren wurde auch eine Wirksamkeit von anti-TNF $\alpha$  bei M.Crohn nachgewiesen und zwar sowohl über einen kurzen (47) Zeitraum als auch bei komplizierten Patienten mit Fisteln (43) und über eine längere Zeit zur Remissionserhaltung (45) sowie Dokumentation der Besserung auch in der Darmmukosa (20). Bei Colitis ulcerosa ist die Situation weniger klar (46). Die gut dokumentierte Wirksamkeit bei M.Crohn (4,23) ist insofern interessant, als es zwischen dem M.Crohn und den SpA Überschneidungen gibt: 20-60% von SpA-Patienten haben Darmläsionen vergleichbar mit Veränderungen bei M.Crohn (19,38). Die Gelenksymptomatik von M.Crohn-Patienten wird durch Infliximab ebenfalls positiv beeinflusst (50). Zusammengefasst gibt es also mehrere Hinweise, dass eine anti-TNF $\alpha$  Therapie bei SpA wirksam sein könnte.

In einer ersten Pilotstudie (6) haben wir 11 Patienten mit aktiver AS offen mit anti-TNF $\alpha$  (Infliximab 5mg/kg iv.) zum Zeitpunkt Woche 0, 2 und 6 behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 36 Jahren (27-56 Jahre). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war 5 Jahre (0,5-13 Jahre). Alle Patienten hatten eine hoch aktive Erkrankung mit einem durchschnittlichen Aktivitätsindex, dem BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, 32), von 6,5 (5,5-8,5). Zehn Patienten hatten vor Therapie ein erhöhtes C-reaktives

Protein (CRP), bei 3 Patienten wiederholt dokumentiert über das letzte Jahr. Fünf Patienten hatten radiologische Veränderungen der Wirbelsäule mit 3 oder mehr Syndesmophyten und/oder Fusionen von Wirbelkörpern, also noch keine sehr ausgeprägten Wirbelsäulenveränderungen.

Ergebnisse liegen inzwischen bis zur 52. Woche vor. Eine Patientin entwickelte 2 Wochen nach der 1. Infusion ein generalisiertes Exanthem und wurde ausgeschlossen. Die übrigen 10 Patienten zeigten bereits ab dem 1. Tag nach der 1. Infusion eine dramatische klinische Besserung. Diese persistierte über 6 Wochen bei allen 10 Patienten. In der 12. Woche (6 Wochen nach der 3. Infusion) hielt die Wirkung noch bei 9 von 10 Patienten an. Sämtliche Outcome-Parameter für Krankheitsaktivität (BASDAI, 16), Funktion (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI, 17) und Schmerz

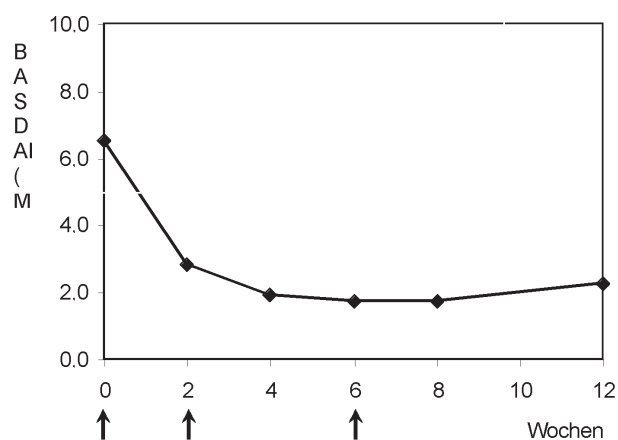


Abbildung 1: Krankheitsaktivität, gemessen mit dem BASDAI (Ref.16) von 11 Patienten mit ankylosierender Spondylitis während der Therapie mit Infliximab.

(visuelle Analogskala, VAS, für entzündlichen Rückenschmerz) und selbst der Metrologie-Index (BASMI) verbesserten sich um  $\geq 50\%$  bei 9 von 10 Patienten. In Abbildung 1 ist die Entwicklung des BASDAI in den ersten 3 Monaten gezeigt. Das CRP war vor Therapie  $15,5 \pm 23,5$  mg/l und normalisierte sich anhaltend unter der Behandlung auf  $< 6$  mg/l

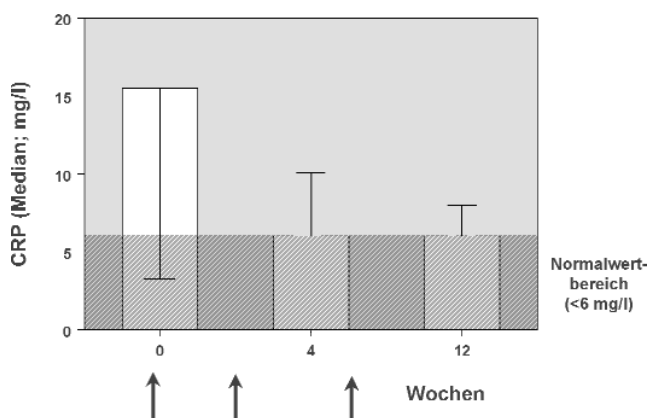


Abbildung 2: Verlauf des C-reaktiven Proteins in der Studie. Die weiteren Daten der Studie sind Ref.6 zu entnehmen.

(Abb.2) ebenso wie die bei 6 Patienten initial erhöhten IL-6-Spiegel (6). Zwei Patienten hatten eine chronische Arthritis eines Knies und eines oberen Sprunggelenks, die innerhalb der ersten zwei Tage nach der 1. Infusion abklangen. Der durchschnittlich NSA-Verbrauch sank unter Therapie um mehr als 50% des Ausgangsverbrauches, 5 Patienten konnten die Einnahme ganz beenden. Während der 12 Wochen Studiendauer traten bei 5 von 11 Patienten unkomplizierte Infektionen auf. Hierbei handelte es sich um 2 Tonsillitiden, eine Sinusitis und eine Otitis media die nach antibiotischer Therapie ausheilten. Ein Patient entwickelte einen Herpes labialis. Im Verlauf der Studie mussten noch zwei weitere Patienten die Behandlung mit Infliximab wegen starker allergischer Nebenwirkungen bei der 5. bzw. 6. Infusion abbrechen. Beide Patienten entwickelten erhebliche allergische Hautreaktionen, der eine mit Hypotension, bei dem anderen wurden darüberhinaus hochtitrige antinukleäre Antikörper nachgewiesen, die zu Studienbeginn noch nicht vorhanden waren.

Zusammenfassend zeigt diese Pilotstudie, dass eine TNF $\alpha$ -Blockade mit Infliximab sehr wahrscheinlich ein gut wirksames Behandlungskonzept bei aktiver AS darstellt – fast alle Patienten hatten eine mehr als 50%ige Besserung der Krankheitsaktivität. Zukünftig müssen Placebo-kontrollierte Studien sowohl die Kurzzeit- als auch Langzeit-Wirkung untermauern. Leider kann wahrscheinlich eine nicht unbedeutende Anzahl der Patienten nicht dauerhaft von der Behandlung profitieren, weil Nebenwirkungen auftreten. Ob dies durch zusätzliche Medikation mit Methotrexat oder Azathioprin zu vermindern ist, ist noch unklar. Bei einer langfristigen Therapie scheint nach den vorliegenden Studienergebnissen ein Dosierungsintervall von 6 Wochen nach einer Aufsättigungsphase mit Infusionen zum Zeitpunkt Woche 0, 2 und 6 sinnvoll zu sein. Unsere Ergebnisse wurden inzwischen durch eine belgische Studie bestätigt, wobei die dort eingeschlossenen Patienten eine längere Krankheitsdauer > 10 Jahre im Vergleich zu unserer Gruppe aufwiesen (49). Diese Daten wurden durch konsekutive immunhistologische Untersuchungen von Synovialbiopsien unterstützt (3). Insgesamt lassen die Ergebnisse hoffen, dass mit der Blockade von TNF $\alpha$  bei AS ein neues Therapiekonzept zur Verfügung steht, welches bei langfristigen Einsatz erstmalig in der Lage wäre, dauerhafte Remissionen zu bewirken und möglicherweise Ankylose aufzuhalten.

Erste Ergebnisse einer offenen Studie mit Enbrel bei AS-Patienten zeigten ebenfalls positive Wirksamkeit (Davis M, S.Francisco, USA, persönl.Mitteilung).

### Bei Psoriasisarthritis

Die meisten Patienten mit Psoriasisarthritis sind dem Spektrum der SpA zuzuordnen, einige sind klinisch aber der RA ähnlicher. In einer offenen Studie (2) wurden 10 Patienten mit schwerer Psoriasisarthritis unter Therapie mit Methotrexat (15-25 mg/Woche) zusätzlich mit Infliximab behandelt. Die Patienten erhielten 5mg/kg Infliximab in Woche 0, 2 und 6 und wurden insgesamt über 10 Wochen beobachtet. Alle 10 Patienten entwickelten eine schnelle und anhaltende

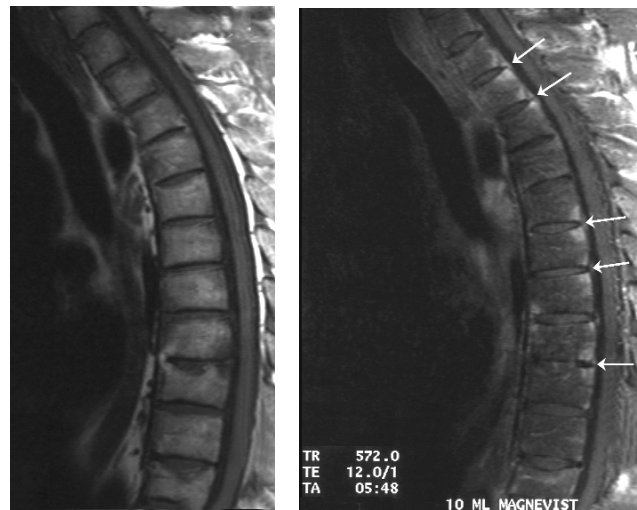


Abbildung 3: Magnetresonanztomographie eines 40jährigen HLA B27-positiven Patienten mit ankylosierender Spondylitis, Krankheitsdauer 12 Jahre. Links T1-gewichtetes Bild, in dem man vor allem die knöchernen Veränderungen in Form von Erosionen und Syndesmophyten sieht. Rechts nach Gabe des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA deutliche Anreicherung (weiße spots) in den spondylitischen Arealen in der Brustwirbelsäule (Prof.Golder, UKBF Radiologie, Berlin).

Besserung der Gelenksymptomatik und der Hautmanifestationen. Somit scheint eine Blockade von TNF $\alpha$  auch bei Patienten mit schwerer Psoriasisarthritis bei nicht ausreichender Wirkung von Methotrexat eine vielversprechende neue Behandlungsoption zu sein. Wie vor kurzem in einer randomisierten Doppelblindstudie im Lancet gezeigt wurde, ist auch Etanercept bei Psoriasisarthritis (37) und Psoriasis (13,41) wirksam.

### Bei anderen Spondylarthropathien

Wie bereits oben erwähnt, haben auch Kollegen aus Gent inzwischen überzeugend positive Ergebnisse einer ersten Studie mit Infliximab bei SpA-Patienten mit peripherer und axialer Beteiligung vorgelegt (49). In diese Studie wurden zehn AS-Patienten, aber auch neun mit PsA und zwei mit undifferenzierter SpA eingeschlossen. In Berlin wurden inzwischen 6 uSpA-Patienten erfolgreich mit 3mg/kg bzw. 5mg/kg Infliximab behandelt; hierbei war die höhere Dosis tendenziell effektiver. Patienten mit chronischer reaktiver Arthritis (ReA) wurden bisher noch nicht systematisch mit anti-TNF $\alpha$  behandelt. In Berlin erhielt eine junge Patientin mit therapie-refraktärer ReA vor kurzem zwei Infusionen Infliximab und besserte sich innerhalb weniger Tage erheblich. Insgesamt spricht alles dafür, dass die anti-TNF $\alpha$ -Therapie neue Dimensionen in der Therapie von SpA eröffnet (13). Dies ist deshalb von so großer klinischer Relevanz, weil vor allem bei AS die systemische Steroidtherapie meist weniger gut wirkt als dies bei RA der Fall ist.

Wie wir schon vor Jahren in Kooperation mit dem Radiologen M. Bollow zeigen konnten (11), gelingt es mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT), vor allem Kontrastmittel unterstützt, aber auch mit der sogenannten STIR-Technik, die charakteristischen entzündlichen Wirbelsäulenveränderungen schon in sehr frühen und vor allem in den aktiven Stadien als inflammatorischen Prozess darzustellen (Abb.3),

während die konventionelle Radiographie vor allem die bereits entstandenen knöchernen Veränderungen abbilden kann, dies allerdings zum Teil durchaus besser, als es mit MRT möglich ist. Wie erste Erfahrungen im Rahmen der anti-TNF $\alpha$ -Studie zeigten, bessern sich auch Spondylitiden nach erfolgreicher Behandlung der AS durch biologische anti-TNF-Therapie (6).

## Relevanz für die Sportmedizin

Die sportmedizinische und physiotherapeutische Bedeutung dieser neuen Therapieformen kann zur Zeit zwar noch nicht abschließend beurteilt, aber bereits erahnt werden. Vor allem jüngere Patienten, z.B. mit AS, aber auch ältere mit RA profitieren so erheblich von einer gegen TNF $\alpha$  gerichteten Therapie, dass durch die Besserung von Schmerzen und Steifigkeit der Gelenke und der Wirbelsäule die Beweglichkeit und Funktionsfähigkeit so erheblich verbessert wird, dass sich die Möglichkeit, überhaupt Sport betreiben zu können, bedeutend verbessert. So konnten 7/11 in unserer Pilotstudie behandelten AS-Patienten, bei denen die regelmäßige Bewegung ja besonders wichtig ist, wieder Sportarten wie Laufen, Schwimmen, Fahrradfahren, Fußball- und Volleyballspielen ausüben.

## TNF $\alpha$ -Sekretionskapazität

Im Rahmen prospektiver klinischer Längs- und Querschnittstudien bei ReA und AS hatten wir vor dem Einsatz der anti-TNF $\alpha$ -Therapie deutliche Anhaltspunkte für eine Verminderung der TNF $\alpha$ -Sekretionskapazität bei diesen Erkrankungen (12,44). Unter Infliximab scheint sich diese Defizienz nicht zu verstärken, sondern die T-Zellen vermögen nach bzw. während der Therapie eher wieder mehr TNF $\alpha$  zu produzieren. Welche und ob das funktionelle Auswirkungen hat, ist nicht bekannt. Wahrscheinlich ist, dass die Wirksamkeit von Infliximab vor allem durch effiziente Unterdrückung der TNF-Expression von Makrophagen in den Entzündungsgebieten zustande kommt.

## Nebenwirkungen bei Anti-TNF $\alpha$ Therapie mit Infliximab

Verschiedene Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten der anti-TNF $\alpha$  Therapie sind bekannt: vor allem sind dies allergische Reaktionen (in unserer Pilotstudie 3/11 Patienten, in Belgien kam dies dagegen deutlich seltener vor) und eine Häufung von Infektionen. Letztere sind aber meist leicht und unproblematisch zu behandeln; sehr selten sind bisher Tuberkulose-Erkrankungen aufgetreten.

Das Nebenwirkungsspektrum der Infliximab-Therapie lässt sich wie folgt aufgliedern:

- Infusions-assoziierte Nebenwirkungen
- Risiko von Infektionen
- Autoimmunphänomene
- Risiko der Malignominduktion

In der größten Plazebo-kontrollierten RA-Studie (22) der AT-

TRACT Study Group mit 428 Patienten unter einer Infliximab-Therapie alle 4 bzw. 8 Wochen über ein halbes Jahr wurden folgende Häufigkeiten von Nebenwirkungen beobachtet:

- Infusions-assoziierte Nebenwirkungen waren meistens mild und selbstlimitiert. Am häufigsten traten Kopfschmerzen oder Schwindel auf. Nur 2 von 340 Patienten in den Verum-Gruppen mussten wegen Urticaria oder Dyspnoe die Studie abbrechen.
- Infektionen des oberen Respirationstraktes waren mit 20-33% in den Verum-Gruppen gegenüber 16% in der Plazebogruppe die häufigste Nebenwirkung. Als gefährlich klassifizierte Infektionen traten in den Infliximab-Gruppen und der Plazebo-Gruppe mit jeweils 6% gleichhäufig auf.
- Unter einer Infliximab-Therapie kann es zur Bildung von Doppelstrang (ds)-DNS-Antikörpern kommen. In der oben zitierten Studie sind bei 16% der Patienten ds-DNS-Antikörper neu aufgetreten. Jedoch nur ein Patient entwickelte das klinische Bild eines Medikamenten-induzierten Lupus erythematoses mit typischen Hautveränderungen, ansteigendem anti-nukleären Antikörper-Titer, aber ohne DNS-Antikörper. Nach Sistieren der Therapie klangen die Hautveränderungen ab.
- Infolge der Immunogenität des chimären Antikörpers kann es zur Bildung von Antikörpern, sogenannten HACA (Antikörper gegen den chimären Antikörper) bei ca. 5-25% der Patienten nach einmaliger Infusion kommen (34). Eine gleichzeitige Therapie mit Methotrexat scheint die Häufigkeit der HACA-Bildung zu verringern. In wieweit sich eine Produktion von HACA auf die Wirksamkeit und die Häufigkeit von Nebenwirkungen auswirkt, ist bisher ungeklärt.
- Malignome traten in der ATTRACT Studie bei 3 Patienten der Verum-Gruppen auf: Ein Rezidiv eines Mamma-Karzinoms, ein Melanom und ein B-Zell-Lymphom. Die beobachtete Inzidenz war nicht höher als die erwartete Häufigkeit einer bzgl. Alter und Geschlecht vergleichbaren Population einer Datenbank der amerikanischen Gesundheitsbehörde.

Insgesamt scheint also nach der Datenlage der letzten Jahre aus den Studien mit RA und M.Crohn die Therapie mit Infliximab eine gut tolerierte Behandlung zu sein. Dies trifft auch auf das Etanercept zu; hierbei wird am häufigsten über lokale Hautreaktionen bei subkutaner Gabe geklagt. Insbesondere die Frage des Malignom-Risikos der anti-TNF-Therapie ist aber heute wegen der zu kurzen Anwendungszeit nicht sicher zu beantworten.

## Ausblick zur TNF $\alpha$ Blockade bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Ob anti-TNF $\alpha$  bei SpA dauerhaft ähnlich unproblematisch einzusetzen ist, müssen noch ausstehende Langzeitstudien zeigen. Sollten weitere Untersuchungen die hier dargestellten optimistisch stimmenden Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bestätigen, bestünde zukünftig bei einem größeren Patientenkollektiv mit schweren Verläufen von AS und anderen Spondylarthropathien eine hochwirksame neue Therapiemöglichkeit, die gegenüber den bisherigen Optionen (1,33) einen echten Fortschritt darstellen.

Inwieweit andere neuere Therapieansätze mit Substanzen wie Thalidomid (15) und Pamidronat (36), die ebenfalls zumindest partiell auch gegen TNF $\alpha$  gerichtet sind (18,42), eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums bei AS und anderen SpA darstellen, bleibt abzuwarten.

Inzwischen werden anti-TNF $\alpha$ -Therapieprinzipien auch bei anderen internistischen Erkrankungen erprobt, so gibt es bereits einige Studien zur Herzinsuffizienz (48).

In der täglichen Praxis ist der Einsatz von Infliximab für AS-Patienten zur Zeit noch durch die bisher fehlende Zulassung und hohe Kosten begrenzt (10 Infusionen a 250-400mg Infliximab/Jahr für Personen mit einem Körpergewicht zwischen 50-80 kg bei Preisen zwischen 900.-DM im Krankenhaus und 1800.-DM in der Apotheke entsprechen zwischen 22.500-72.000 DM/Jahr).

Gerade auch wegen der nicht unerheblichen Kosten dieser Therapie wäre eine breite Diskussion in Gesundheitswesen und Gesellschaft über den Umgang mit der neuen Generation der „Biologicals“ und die Erarbeitung von Rahmenbedingungen für die jeweiligen Indikationen wünschenswert. Von rheumatologischer Seite sind hier erste Empfehlungen vorgelegt worden (26). Im wesentlichen sollen dabei nur Patienten mit schweren Krankheitsverläufen und nach vergeblichen Therapieversuchen mit konventionellen Basistherapeutika mit Biologicals behandelt werden. Nichtsdestoweniger gibt es angesichts der Budgetierung, der limitierten Mittel im Gesundheitswesen und drohenden Regressforderungen für niedergelassene und im Krankenhaus tätige Rheumatologen erhebliche ethische Probleme, die mit der Verordnung dieser neuen hochwirksamen Präparate verbunden sind. Das führt dazu, dass heute deutlich weniger Patienten mit diesen Mitteln behandelt werden, als nach Expertenmeinung indiziert wäre.

## Literatur

1. Amor B, Dougados M, Khan MA: Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 21 (1995) 117-128
2. Antoni C, Dechant C, Lorenz H, Olgivie A, Kalden-Nemeth D, Kalden J: Successful treatment of severe psoriasis arthritis with infliximab. *Arthritis Rheum* 42 S (1999) 371
3. Baeten D, Kruithof E, van den Bosch F, Demeter P, van Damme N, Cuvelier C, de Vos M, Mielants H, Veys E, de Keyser P: Immunomodulatory effects of anti-TNF therapy on synovium in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2000; im Druck
4. Bell S, Kamm MA: Antibodies to tumour necrosis factor alpha as treatment for Crohn's disease. *Lancet* 355 (2000) 858-860
5. Beutler BA: The role of TNF in health and disease. *J Rheumatol* 26 S57 (1999) 16-21
6. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, Thriene W, Sieper J, Braun J: Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 43 (2000) 1346-1352
7. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J: Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38 (1995) 499-505
8. Braun J, Sieper J: The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 7 (1996) 275-283
9. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, Haberle J, Bollow M, Eggens U, Distler A, Sieper J: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint

- diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 24 (1997) 1101-1105
10. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al.: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA B27-positive and -negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41 (1998) 58-67
11. Braun J, Bollow M, Sieper J: Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 24 (1998) 697-735
12. Braun J, Yin Z, Spiller I, Siegert S, Rudwaleit M, Liu L, Radbruch A, Sieper J: Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 42 (1999) 2039-2044
13. Braun J, Sieper J: Anti-TNF $\alpha$ : a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 59 (2000) 404-407
14. Braun J, Xiang J, Brandt J, Maetzel H, Haibel H, Wu P, Kohler S, Rudwaleit M, Siegert S, Radbruch A, Thiel A, Sieper J: Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor a: first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis* 59 S I (2000) 10-14
15. Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M: Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 42 (1999) 580-581
16. Calin A, Garrett S, Whitelock HC, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie PA, Jenkinson TR: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis. The Bath AS functional index. *J Rheumatol* 21 (1994) 2286-2291
17. Calin A, Nakache J-P, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M: Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument. *Rheumatology* 38 (1999) 878-882
18. Corral LG, Kaplan G: Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann Rheum Dis* 58 S I (1999) 107-113
19. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A: Ileocolonoscopy in seronegative spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 96 (1989) 339-344
20. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P: Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumour necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 116 (1999) 1029-1034
21. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, Woody JN: Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 344 (1994) 1125-1127
22. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlane JD, Bijl H, et al.: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344 (1994) 1105-1110
23. Evans RC, Clarke L, Heath P, Stephens S, Morris AI, Rhodes JM: Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNF $\alpha$  antibody CDP571. *Aliment Pharmacol Ther* 11 (1997) 1031-1035
24. Feldmann M: What is the mechanism of action of anti-tumour necrosis factor-alpha antibody in rheumatoid arthritis? *Int Arch Allergy Immunol* 111 (1996) 362-365
25. Feldmann M, Elliott MJ, Woody JN, Maini RN: Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 64 (1997) 283-350
26. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS: Building towards a consensus for the use of tumour necrosis factor blocking agents. *Ann Rheum Dis* 58 (1999) 725-726
27. Gran JT, Skomsvoll JF: The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 36 (1997) 766-771
28. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett S, Calin A: Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 21 (1994) 1694-1698
29. Kavanaugh AF: Anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 24 (1998) 593-614
30. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P: Chimeric anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 27 (2000) 841-850

31. *Kempni J*: Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF alpha monoclonal antibody D2E7. *Ann Rheum Dis* 58 S I (1999) 170-2
32. *Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, Scallon B, Moore MA, Vilcek J, Daddona P, et al.*: Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 30 (1993) 1443-53
33. *Leirisalo-Repo M*: Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 24 (1998) 737-751
34. *Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M*: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41 (1998) 1552-1563
35. *Maini R 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* 354 (1999) 1932-1939
36. *Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS*: An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 25 (1998) 714-719
37. *Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DJ*: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 356 (2000) 385-390
38. *Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M*: Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* 10 (1996) 147-164
39. *Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Bloch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME*: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130 (1999) 478-486
40. *Moreland LW*: Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26S 57 (1999) 7-15
41. *Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB*: Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 42 (2000) 829-830
42. *Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J*: Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res* 12 (1995) 916-922
43. *Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ*: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340 (1999) 1398-1405
44. *Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J*: Low T cell production of TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  in ankylosing spondylitis: its relation to HLA B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphisms. *Ann Rheum Dis* 59 (2000) 1-6
45. *Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasukas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ*: Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117 (1999) 761-769
46. *Sandborn WJ, Hanauer SB*: Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 5 (1999) 119-133
47. *Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ*: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med* 337 (1997) 1029-1035
48. *Torre-Amione G, Vooletich MT, Farmer JA*: Role of tumour necrosis factor-alpha in the progression of heart failure: therapeutic implications. *Drugs* 59 (2000) 745-751
49. *Van den Bosch F, Kruihof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM*: Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 59 (2000) 428-433
50. *Van den Bosch, , Kruihof E, de Vos M, de Keyser P, Mielants H*: Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF $\alpha$ -blockade (infliximab) on the articular symptoms. *Lancet* 2000; im Druck
51. *Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ*: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 28 (1999) 253-259
52. *Zink A, Braun J, Listing A, Wollenhaupt J, and the German Collaborative Research Centers*: Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results of the German rheumatological database. *J Rheumatol* 27 (2000) 613-622

**Anschrift des Verfassers:**

**Prof. Dr. J. Braun**

**Rheumazentrum Ruhrgebiet,**

**Landgrafenstr. 15**

**44652 Herne**

**Telefon 02325/592131**

**e-mail: j.braun@rheumazentrum.ruhrgebiet.de**