

Basel, 6. November 2006

Autoimmunkrankheiten und rheumatoide Arthritis

Frühdiagnose und wirksame neue Behandlungsalternativen für Patientinnen und Patienten

- Millionen Menschen weltweit sind von über 60 verschiedenen Autoimmunkrankheiten betroffen
- Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine der häufigsten Autoimmunkrankheiten, von der weltweit mehr als 21 Millionen Personen betroffen sind.
- Bei 30–40% der Patienten mit RA sind die heute verfügbaren Biotherapeutika nicht ausreichend wirksam oder verträglich. 60–80% der an RA leidenden Patienten bringen die wesentlichen Symptome nicht unter Kontrolle.
- Die Roche-Gruppe hat in ein breites therapeutisches Portfolio im Bereich der Autoimmunkrankheiten sowie in eine Pipeline mit klinisch differenzierten Produkten investiert.
- Zwei Arzneimittel – MabThera/Rituxan (bereits eingeführt) und Actemra (in Phase-III-Prüfungen), beides erste Vertreter einer neuen Substanzklasse –, die über neue Wirkmechanismen verfügen, sind für Patienten von Nutzen, die auf die heute verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten nicht ausreichend ansprechen oder für welche diese Medikamente künftig eventuell das Mittel der Wahl sind.
- MabThera/Rituxan ist das erste und einzige Medikament, das bei RA selektiv auf die B-Zellen wirkt und einen nachhaltigen Behandlungserfolg gewährt.
- Actemra hat sich gegenüber herkömmlichen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs) als überlegen erwiesen und in japanischen Monotherapiestudien eine signifikante Linderung von Schmerz und anderen Symptomen bewirkt.

Autoimmunkrankheiten – häufiger als man denkt

Wenn das Immunsystem statt eindringender Fremdstoffe wie Bakterien oder Viren körpereigene Gewebe angreift, kommt es zu einer Autoimmunkrankheit. Zwischen 5 und 8% der Bevölkerung sind von einer Autoimmunkrankheit betroffen, und man kennt über 60 verschiedene Arten solcher Erkrankungen. Beispiele von Autoimmunkrankheiten sind die Wegener-Granulomatose, Multiple Sklerose (MS), Diabetes mellitus Typ 1, systemischer Lupus erythematoses (SLE), juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und rheumatoide Arthritis (RA). Autoimmunkrankheiten können im Schweregrad stark variieren, sämtliche Organsysteme betreffen und lebensbedrohlich sein. Die meisten Autoimmunkrankheiten kommen häufiger bei Frauen als bei Männern vor, und sie können in jeglichem Alter auftreten.

Obwohl viele Autoimmunkrankheiten gemeinsame pathophysiologische Mechanismen besitzen, ist ihre Hauptursache unbekannt und sind sie nicht heilbar.

Rheumatoide Arthritis

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine der häufigsten Autoimmunkrankheiten, und weltweit sind mehr als 21 Millionen Personen davon betroffen. RA zeichnet sich durch eine Entzündung der Gelenkinnenhaut aus und führt zum Verlust von Gelenkknorpel und zur Zerstörung des Knochens. Die klinischen Symptome sind Fehlstellung des Gelenks, Schmerz, Wärme, Rötung, Steifigkeit und Schwellung. Im Krankheitsverlauf kann dies zu einer irreversiblen Gelenkzerstörung mit Behinderung führen.

Personen, die an RA erkrankt sind, erleiden schon im frühen Stadium eine zunehmende und bleibende Gelenkschädigung, die sich oft in mehreren geschwollenen, warmen und druckempfindlichen Gelenken äußert. Innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnose von RA sind bei bis zu 70% der Patienten auf dem Röntgenbild Hinweise auf eine Gelenkschädigung erkennbar, und im Zeitraum von 10 Jahren haben 50–80% der Patienten zunehmend Schwierigkeiten, berufstätig zu bleiben und Alltagsarbeiten zu erledigen.

Diagnose der RA

Die Diagnose von RA ist nicht immer einfach, da die Krankheit mitunter schleichend beginnt und keine eindeutigen Symptome erkennen lässt. Die zur Diagnose der RA verwendeten Kriterien stammen vom American College of Rheumatology (ACR, revidierte Kriterien 1987) und umfassen folgende Symptome: Morgensteifigkeit, Schwellung (Arthritis) von 3 oder mehr Gelenken, Schwellung von Hand- und Fingergelenken, symmetrische Schwellung, Rheumaknoten, nachweisbarer Rheumafaktor

sowie Veränderungen auf dem Röntgenbild. Wenn 4 der 7 Kriterien 6 Wochen lang vorhanden sind, kann die Diagnose einer RA mit Sicherheit gestellt werden.

Die Diagnose von RA wird – abgesehen von den klinischen Symptomen – auch durch eine Reihe klinischer Tests sowie die Überwachung des Krankheitsverlaufs unterstützt. Die Labortests dienen der Bestimmung von:

- C-reaktivem Protein (CRP), einem allgemeinen Entzündungsmarker im Organismus, sowie
- dem Rheumafaktor (RF)

Die Bedeutung biologischer Marker

Ein frühzeitiger Nachweis der Erkrankung – möglichst noch vor Auftreten klinischer Symptome – könnte es dem Arzt erlauben, schon früh in das Krankheitsgeschehen einzugreifen und dem Auftreten von Schädigungen und Behinderungen vorzubeugen. Deshalb könnten neue diagnostische Marker die bestehenden Methoden zur Diagnose der RA verbessern helfen.

Forscher bei Roche Centralized Diagnostics in Penzberg, Deutschland, prüften 54 Biomarker, die sie aus den an 6 europäischen Zentren gesammelten Blutproben von RA Patienten gewonnen hatten. In diesem Zusammenhang stiessen sie auf Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP), die sich als überlegener biologischer Marker mit hervorragenden Leistungsmerkmalen für den möglichst frühzeitigen Nachweis von RA herausstellten (Sensitivität mehr als 75%, Spezifität über 95%). Anti-CCP wurde von Roche einlizenziert und wird gegenwärtig für einen diagnostischen Test entwickelt, der für die bestehende, bewährte Elecsys® Plattform konzipiert ist, die in Labors weltweit zum Einsatz kommt.

Behandlung der RA

Heute stehen mehrere Medikamente zur Behandlung von Patienten mit RA zur Verfügung. Einige wirken gegen die Symptome, während andere den Krankheitsverlauf beeinflussen. Dazu gehören:

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), die den Schmerz, die Schwellung und zum Teil auch die Entzündung lindern
- Glucocorticoide (Corticosteroide), die entzündungshemmend wirken
- Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), welche die Symptome lindern, die Entzündung unterdrücken und dazu beitragen, die RA durch Verzögerung des Krankheitsprozesses unter Kontrolle zu halten
- Biopharmazeutika (gentechnologisch hergestellte Arzneimittel), die auf spezifische Vermittlersubstanzen (Mediatoren) im Immunsystem – so genannte Zytokine – oder auf spezifische Zellen, die am Entzündungs- und Autoimmunprozess beteiligt sind, einwirken. Wie

die herkömmlichen DMARDs gestatten diese Arzneimittel – allein oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht – oft eine wirksamere Kontrolle der RA und eine Verzögerung der Krankheitsprogression als die meisten anderen DMARDs.

Die Funktion der B-Zellen bei RA

Die Lymphozyten gehören zu den wichtigsten Zelltypen, welche die körpereigene Abwehr steuern. Normalerweise erkennen sie körperfremde Stoffe und unterscheiden diese von den körpereigenen Bestandteilen. Bei RA reagiert das Immunsystem jedoch abnorm, indem es normales, gesundes Gewebe angreift.

Es gibt zwei Hauptarten von Lymphozyten:

1. **B-Zellen** – ihre wichtigsten Funktionen sind:

- Produktion von Antikörpern (Immunglobulinen)
- Umwandlung in Plasmazellen, die Antikörper in grossen Mengen produzieren
- Produktion von Zytokinen
- Antigenpräsentation gegenüber T-Zellen

2. **T-Zellen** – ihre wichtigsten Funktionen sind:

- Unterstützung der B-Zellen bei der Antikörperproduktion
- Erkennung und Zerstörung virusinfizierter Zellen
- Aktivierung anderer Zellen des Immunsystems durch Produktion von Zytokinen
- Beeinflussung des Ausmasses und der Art der Immunreaktion

In den letzten 20 Jahren konzentrierte sich die Therapie von RA vorwiegend auf die T-Zellen und ihre spezifischen Produkte, die Zytokine. Neueren Erkenntnissen zufolge üben aber auch die B-Zellen und ihre Produkte wichtige Funktionen bei RA aus, die bei der Entwicklung wirksamer neuer Medikamente zu berücksichtigen sind. B-Zellen spielen in der Entzündungskaskade, welche letztlich zu den für rheumatoide Arthritis typischen Knochen- und Knorpelschäden in den Gelenken führt, eine wichtige Rolle.

B-Zellen als Angriffspunkt: MabThera/Rituxan

MabThera/Rituxan, ein monoklonaler Antikörper, ist das erste und einzige Medikament gegen RA, das bei den B-Zellen ansetzt. Indem es spezifisch an ein Molekül, das so genannte CD20-Antigen, auf der Oberfläche der B-Zellen bindet, unterbricht es die Entzündungskaskade, welche die Krankheitssymptome verursacht.

Die durch MabThera/Rituxan gebundenen B-Zellen mobilisieren die körpereigene Abwehr, welche diese B-Zellen anschliessend eliminiert. Mit der Beseitigung dieser B-Zellen werden auch keine Antikörper mehr produziert, welche körpereigene Gewebe angreifen oder entzündungsfördernd wirken.

Da MabThera/Rituxan weder Stammzellen (die Vorstufen der B-Zellen) noch Plasmazellen (stärker differenzierte B-Zellen, die einen bestimmten Antikörper in grossen Mengen produzieren können) angreift, wird die B-Zell-Population allmählich von den Stammzellen her regeneriert. Dadurch werden normale Konzentrationen schützender Antikörper (Immunglobuline) aufrechterhalten, und das Immunsystem bleibt funktionsfähig.

Dank der selektiven Wirkung des Medikaments gegen B-Zellen ergibt sich eine wirksame Behandlungsalternative für Patienten, die auf eine Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Hemmern unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Entzündungsvermittler als Angriffspunkt: Actemra

Actemra ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Interleukin-6(IL-6)-Rezeptoren blockiert und dadurch die Bindung von Interleukin 6 an seine Rezeptoren verhindert. Auf diese Weise hemmt Actemra eine wichtige Vermittlersubstanz, die an dem mit RA verbundenen Entzündungsprozess beteiligt ist. Dieses Arzneimittel wird weltweit gemeinsam mit Chugai, einem Mitglied der Roche-Gruppe, entwickelt. Phase-III-Studien, die Chugai in Japan mit Actemra als Einzelmedikament durchgeführt hat, haben ergeben, dass Actemra bezüglich der Linderung von RA-Symptomen einer Behandlung mit herkömmlichen DMARDs überlegen ist; zudem verringert das Medikament das Ausmass der Gelenkerstörung signifikant. Ein gross angelegtes Phase-III-Programm mit Actemra bei rheumatoider Arthritis ist zurzeit ausserhalb von Japan im Gang. An diesen Studien werden voraussichtlich über 4000 Patienten in 41 Ländern teilnehmen. Actemra ist der erste Vertreter aus der Präparategruppe der IL-6-Rezeptor-Antikörper, deren neuartiger Wirkmechanismus eine neue und wirksame Behandlung der RA gestatten könnte.

Weitere Produkte sorgen für eine reichhaltige Pipeline

Roche verfügt über eine Reihe weiterer Präparate, die sich in frühen Entwicklungsstadien befinden (klinische Studien der Phasen I und II). Diese Produkte stellen eine wesentliche Ergänzung der Roche-Pipeline für dieses wichtige therapeutische Gebiet dar.

Ocrelizumab R1594

R1594 ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der ebenfalls gegen B-Zellen gerichtet ist und sich durch geringere Immunogenität und eine potenziell bessere Verträglichkeit auszeichnet. Mit diesem Präparat werden Anfang 2007 Studien der Phase III zur RA-Therapie in die Wege geleitet. Ocrelizumab bietet ausserdem die Möglichkeit, weitere Autoimmunkrankheiten wie systemischen Lupus erythematodes (SLE) und Multiple Sklerose (MS) zu behandeln.

R1503

Dieses Präparat befindet sich gegenwärtig in der Phase II. Es hemmt selektiv ein Protein – die so genannte p38-MAP-Kinase – das die Produktion von Zytokinen wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin 1 (IL-1) und IL-6 reguliert. Wird die p38-MAP-Kinase gehemmt, verringert sich die Produktion dieser Zytokine, die wichtige Vermittlersubstanzen für den Entzündungsprozess sind.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.