



Vielversprechende Follow-up-Daten bei Riesenzellarteritis

Tocilizumab (RoACTEMRA®)

Im Rahmen des EULAR 2019 in Madrid wurden mit dem zweiten Teil der GACTA-Studie Langzeitdaten zu Tocilizumab bei Riesenzellarteritis vorgestellt. Die anhaltende Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil konnten bestätigt werden.

Redaktion: Ing. Mag. Dr. med. Christian Kienbacher, KH der Barmherzigen Brüder Wien

Phase-III-Studie dahingehend angelegt, die den Tocilizumab-Gruppen signifikant weniger Prednisolon benötigt ($p < 0,001$). 1.862 mg in den Tocilizumab-Gruppen, verglichen mit 3.296 mg in der 26-Wochen-Ausschleib-Gruppe und 3.818 mg bei Patienten, die über 52 Wochen ausgeschlichen wurden.

Die wesentlichen Ergebnisse des ersten

Teils des GACTA Trials waren somit eine signifikant höhere anhaltende glukokortikoidfreie Remissionsrate in den Tocilizumab-Gruppen verglichen mit den Prednisolon-Monotherapie-Gruppen, die Placebo erhielten. Flares konnten durch Tocilizumab signifikant reduziert werden (TCZ-1W: 23 %, TCZ-2W: 26 %, PBO-26W: 68 %, PBO-52W: 48 %). Weiters konnten Glukokortikoide durch die Verwendung von Tocilizumab um etwa die Hälfte eingespart werden. Als wesentliches klinisches Ergebnis stieg die Lebensqualität in beiden Tocilizumab-Gruppen, während diese in den Kortison-Gruppen weiter abfiel. Die Nebenwirkungen waren in allen Gruppen vergleichbar, allerdings waren signifikant weniger Patienten unter Tocilizumab von schweren Nebenwirkungen betroffen (TCZ-1W: 15 %, TCZ-2W: 14 %, PBO-26W: 22 %, PBO-52W: 25 %). Infektionen waren naturgemäß die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in allen vier immunsuppressiven Behandlungssarmenten.

Tocilizumab in den EULAR-Empfehlungen

Diese Daten haben bereits 2018 zu einem Update der Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) geführt. Tocilizumab und Methotrexat werden nun beide als steroidsparende Medikamente empfohlen. Darüber hinaus hat das GACTA Trial auch wesentliche Daten zum Kortison-Taper bei der GACTA geliefert (Abb. 2).

Aortenaneurysmen, Myokardinfarkte und Schlaganfälle aufgrund der Vasculitis großer und mittelgroßer Arterien erhöhen Morbidität und Mortalität bei Riesenzellarteritis-Patienten. Chronischer Kopfschmerz, Ermüdung und Gesichtsschmerz beim Kauen (Claudicatio masseterica), Ermüdung großer Muskelgruppen, visuelle Beeinträchtigung bis zum Visusverlust und Polyalgien beeinträchtigen die Lebensqualität deutlich. Eine akute und chronische fortgesetzte Therapie mit Glukokortikoiden ist nicht zuletzt aufgrund der vitalen Gefährdung für das Augenlicht unerlässlich.

Auf der Suche nach Alternativen zu Kortison

Die Therapie der Riesenzellarteritis (Giant Cell Arteritis; GCA) fuhrte bislang auf langfristiger Therapie mit Glukokortikoiden und deren ausgeprägten Nebenwirkungen. Wurden diese ausgeschlichen, stellte sich mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Rückfall ein. Wie in anderen Bereichen der Autoimmunerkrankungen wurde auch bei der GCA versucht, gezielter immunsuppressiv zu behandeln. Interleukin-6 (IL-6) erhöht das im Blut zirkulierende C-reaktive Protein (CRP) und andere Akut-Phase-Proteine, die in der GCA erhöht sind und damit zur Aktivierung von Immunzellen wie Monozyten führt. Mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Tocilizumab, ein IL-6-alpha-Inhibitor, gelingt eine gezielte Immunsuppression nun nachhaltig.

GACTA Trial – Teil I

Bei 56 % der wöchentlich mit Tocilizumab behandelten Patienten stellte sich eine anhaltende Kortisonfreie Remission ein, wie auch bei 53 % der 2-wöchentlich behandelten, verglichen mit nur 14 % in der 26-Wochen- und 18 % in der 52-Wochen-Prednisolon-Taper-Gruppe ($p < 0,001$). Auch wurde in

Tocilizumab steigert Remissionsraten und spart Kortison

ausgeschlichen wurde (PBO-52W). Primärer Outcome war der Vergleich hinsichtlich der Kortisonfreien Remission zwischen beiden Tocilizumab-Gruppen und der 26-Wochen-Ausschleib-Gruppe. Eine anhaltende Remission war erreicht, wenn keine Krankheits-schübe auftraten, das CRP < 1 mg/dl ab Woche 12 bis Woche 52 war und das vorgegebene Kortison-Taper-Schema eingehalten werden konnte. Als sekundärer Outcome wurden die Tocilizumab-Gruppen gegen die 52-Wochen-Ausschleib-Gruppe verglichen.

GIACTA Teil II – Follow-up-Daten

Am diesjährigen Kongress der EULAR in Madrid wurde nun der zweite Teil des GIACTA Trials vorgestellt. Hierbei handelt es sich um die unverblindete Nachbeobachtung der Patienten.

Insgesamt wurden die eingeschlossenen Patienten zwei weitere Jahre (nach den ersten 52 Wochen) nachbeobachtet. Die Ergebnisse erbrachten weitere positive Daten, die den Einsatz von Tocilizumab in der GACTA unterstützen. Nach den 52 Wochen in der Phase-III-Studie traten die verbliebenen Patienten in klinischer Remission in den unverblindeten Teil der Studie ein und wurden nachbeobachtet. Jene Patienten mit (Abb.), jene Patienten, die im ersten Jahr nach 52 Wochen weiter bestehender Krankheitsaktivität erhielten im zweiten Teil 162 mg Tocilizumab s. c. wöchentlich unverblindet weiter beobachtet, wovon 197 bis zum Ende der gesamten drei Jahre in der Studie verblieben.

Im zweiten Teil von GIACTA ging es um die Erfassung der unterschiedlichen Remissionsraten beziehungsweise das Auftreten von erneuten Schüben/Flares und somit die Wirksamkeit von Tocilizumab bei GACTA-Patienten. Weitere Sicherheitsdaten sollten generiert werden.

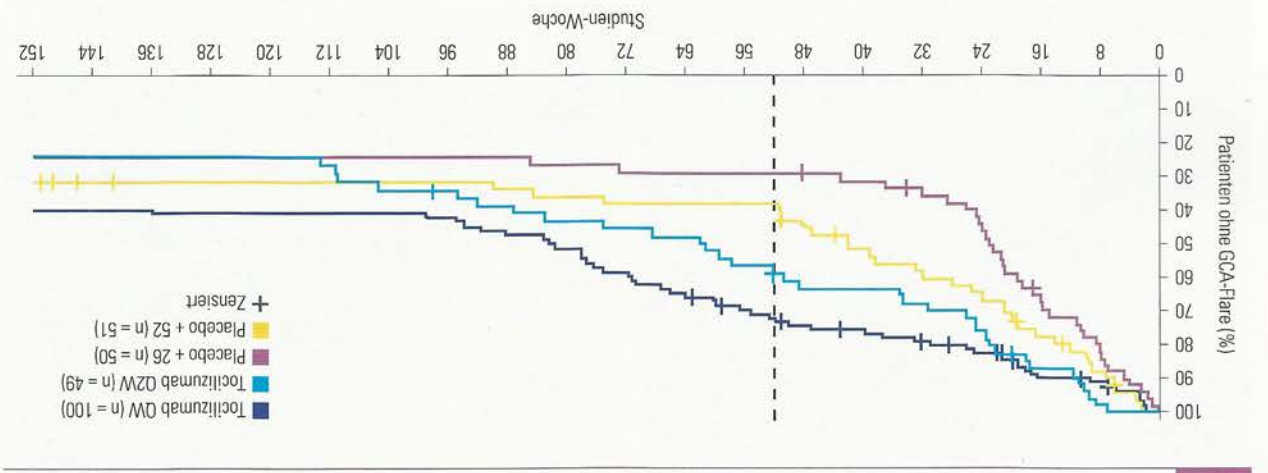
Überzeugende Resultate in der Nachbeobachtung

Allem voran blieb fast die Hälfte (42 %) der Patienten, die ein Jahr Tocilizumab erhielten, für weitere 2 Jahre in klinischer Remission, ohne eine weitere Therapie nach dem ersten Jahr zu erhalten. Deutlich mehr Patienten, die in der Nachbeobachtung nach wie vor eine klinische Remission zeigten, waren nach dem ersten Jahr unter Tocilizumab therapiert (weder TOC noch Kortison) (65 %), verglichen mit der Placebo-Gruppe (45 %). Des Weiteren war die Zeit bis zum ersten Flare bei jenen Patienten, die initial Tocilizumab erhielten, erst nach längerer Zeit festzustellen als bei jenen, die initial Placebo erhalten hatten (Abb.).

Sine einer niedrigeren kumulativen Kortikosteroid-Dosis über die Gesamtstudiendauer: TCZ-1W: 2.647 mg, PB0-52W: 5.323 mg, TCZ-2W: 3.782 mg, PB0-26W: 5.248 mg, PB0-52W: 5.323 mg. Nach einem Flare unter Tocilizumab konnte eine klinische Remission durch die erneute Applikation des IL-6-Blockers erreicht werden. Darüber hinaus wurden keine neuen Sicherheits-signalen beobachtet.³

Zusammengefasst scheint mit Tocilizumab ein neuer wirksamer Ansatz in der Riesenzell-arteritis gefunden zu sein. Für die Patienten

Abb.: Kaplan-Meier Kurven bis zum ersten Flare im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren (GIACTA: doppelblinder Teil 1 [52 Wochen] und Nachbeobachtungsphase Teil 2; Patienten die TCZ im Teil 2 erhielten, wurden zensiert; Intention-to-treat-Population)



Patienten nie in Remission wurden am Tag 1 zensiert. Studienabbrucher wurden am Tag des Abbruchs zensiert. Gestrichelte Linie markiert den Start von GIACTA Teil 2. QW = wöchentlich, Q2W = zweiwöchentlich