

# Nieuwe generatie biologische behandeling van reumatoïde artritis



De Galenusprijs 2009 in de categorie 'innoverende geneesmiddelen' gaat naar een nieuwe therapeutische aanpak van reumatoïde artritis: de inhibitie van interleukine 6 (IL-6). Tocilizumab (RoACTEMRA®) is een recombinant gehumaniseerd antilichaam dat zich selectief bindt op de receptoren voor IL-6, en zo de ontstekingscascade op dat niveau blokkeert.

Reumatoïde artritis is een acute en fluctuerende symptomen, systemische chronische en met pijn en zwelling ter hoogte van auto-immune inflammatoire de gewrichten, evoluerend naar hun volledige destructie. Zo wordt de ziekte mettertijd steeds meer invaderend, vooral vrouwen. Ze wordt gekenmerkt door aanvallen van

een hogere mortaliteit, onder meer door een groter risico op cardiovasculaire aandoeningen, en eist een hoge tol op het vlak van volksgezondheid.

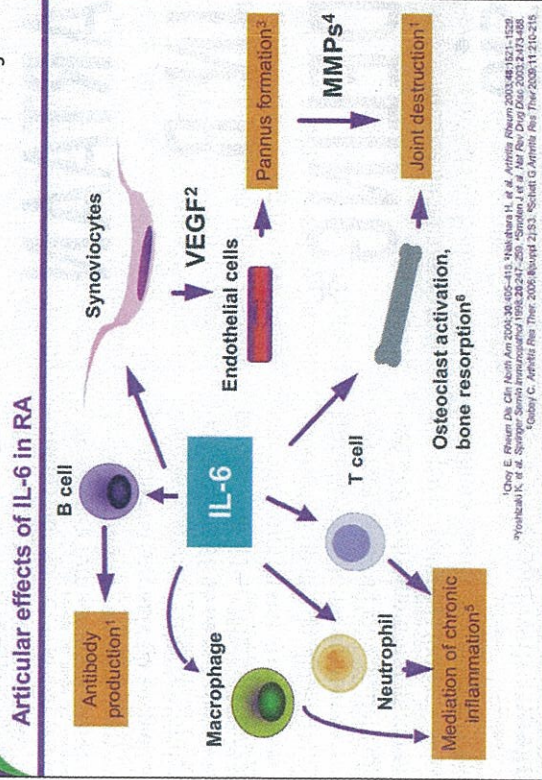
Eerste biologische geneesmiddelen: de anti-TNF $\alpha$ 's  
Terwijl de klassieke behandelings- trexaat - bijzonder zwaar waren en met belangrijke bijwerkingen gepaard gingen, betekende de komst van de eerste biologische behandelingen, gericht op de signalisatiewegen van de cytokines en andere ontstekingsmediatoren, een aanzienlijke vooruitgang in de aanpak van RA. TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alfa)-inhibitoren waren de eerste biologische

producten die niet alleen tot een duidelijke verbetering leidden van de symptomen van de aandoening, maar die ook haar evolutie vertraagden, met zeer aanvaardbare bijwerkingen. Jammer genoeg is de respons op een behandeling met anti-TNF $\alpha$  niet bij alle patiënten even goed. Volgens verschillende studies reageert 20 tot 40% van de patiënten weinig op die behandeling.

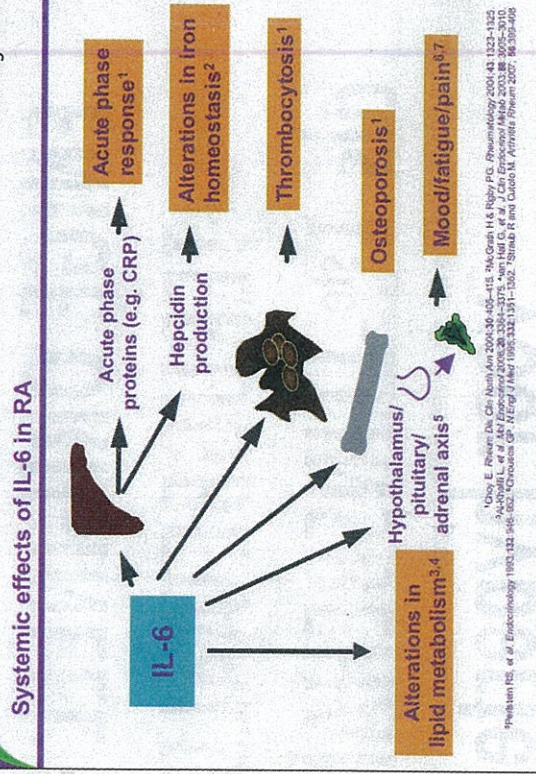
## Interleukine 6, een nieuw therapeutisch doelwit

Alle patiënten met RA hebben hoge serumwaarden van IL-6, een pro-inflammatoir en alomtegenwoordig cytokine, dat een cruciale rol speelt in de inflammatoire en immunitaire reacties. IL-6 is ruimschoots betrokken in de pathogenese en in de symptomatologie van RA (zie figuur 1). Vandaar het idee dat inhibitie van de signalisatieweg van IL-6 een heel interessant doelwit vormt. Vertrekende vanuit dit postulaat hebben vorsers van Roche, in samenwerking met het Japanse bedrijf Chugai Pharmaceuticals, tocilizumab ontwikkeld, een gehumaniseerd recombinant monoklonaal antilichaam (afkomstig uit muizen) dat een specifieke binding aangaat met de recep-

Figuur 1



Figuur 2



1. Ochi E, Rhee D, et al. *Arthritis Rheum* 2004;46:145-155. 2. Ochi E, Rhee D, et al. *Arthritis Rheum* 2004;46:1525-1530. 3. Akhavan M, et al. *Arthritis Rheum* 2003;45:1033-1040. 4. Akhavan M, et al. *Arthritis Rheum* 2003;45:1033-1040. 5. Akhavan M, et al. *Arthritis Rheum* 2003;45:1033-1040. 6. Akhavan M, et al. *Arthritis Rheum* 2003;45:1033-1040. 7. Akhavan M, et al. *Arthritis Rheum* 2003;45:1033-1040. 8. Akhavan M, et al. *Arthritis Rheum* 2003;45:1033-1040.



toren voor IL-6 en zo de pleiotrope werking blokkeert – zowel systemisch (zie figuur 2) als articulaair.

### GEDOCUMENTEERDE DOELTREFFENDEHEID

De doeltreffendheid van tocilizumab werd in klinische studies bewezen, onder meer in vijf fase III-pilootstudies<sup>1-5</sup> en in twee open studies voor verdere behandeling op lange termijn. De resultaten van die studies bewezen de doeltreffendheid van de toegediende dosis (8mg per kg) in alle onderzochte populaties. De respons op de behandeling is bijzonder snel (vanaf de tweede week), terwijl die respons mettertijd groter wordt. Op het vlak van symptomatie bereikte meer dan 50% van de patiënten een ACR20 respons. De meeste patiënten bereikten een DAS28 score lager dan 3,2, overeenkomend met een weinig actieve ziekte of zelfs een remissie, en een goede EULAR respons.

De radiologische onderzoeken bevestigden de doeltreffendheid van tocilizumab, met minder progressie van structurele articulaire letsels na twee jaar in meer dan 80% van de gevallen.

### Indicaties

Tocilizumab is aangewezen in combinatie met methotrexaat voor de behandeling van matige tot ernstige actieve vormen van RA bij volwassen patiënten die ofwel onvoldoende reageerden, ofwel een voorafgaande behandeling met één of meer DMARDs (Disease Modifying Anti-

niele arthritis en ankyloserende spondylarthritis.

### Christian Cottriau

Referenties:

1. Emery P et al. Ann Rheum Dis 2008;67:1516-23
2. Genovese M et al. Arthritis Rheum 2008;58(10):2968-80
3. Smolen J et al. Lancet 2008;371:987-97
4. Kremer J et al. Oral poster #OP0157 and abstract #RI0262, presented at EULAR 2009
5. Jones G et al. Ann Rheum Dis 2010;69:88-96

## Evaluatie van de therapeutische respons, enkele definities

**ACR20:** Een ACR20 respons stemt overeen met een verbetering van ten minste 20%, zowel voor het aantal pijnlijke (TJC) als voor het aantal gezwollen gewrichten (SJC), evenals van drie bijkomende parameters: evaluatie van de ziektegraad door de patiënt (VAS), evaluatie van de ziektegraad door de arts, evaluatie van de pijn door de patiënt, ontstekingsparameters in de acute fase, zoals CRP, en evaluatie van de levenskwaliteit gelinkt aan de aandoening. ACR50 en ACR70 worden ook vaak gebruikt.

**DAS28:** Samengesteld criterium bestaande uit de scores TJC28 en SJC28 (evaluatie van 28 gewrichten), sedimentatie of CRP en algemene evaluatie van de aandoening door de patiënt op een visueel analoge schaal (VAS).

**EULAR:** De therapeutische respons EULAR weerspiegelt de activiteit van de ziekte. Ze steunt op de DAS28 score en de evolutie van die score over een bepaalde periode.