

# Nieuwe medicatie voor de behandeling van reumatoïde artritis.



Prof. Dr. Patrick Verschueren, reumatologie UZ Leuven

## Achtergrond

Sinds het begin van de jaren '90 wordt er intensief onderzoek verricht naar nieuwe therapeutische aanknopingspunten voor reumatoïde artritis (RA).

De ontdekking dat het cytokine TNF-alpha een sleutelrol speelt in RA en vooral de hieraan gekoppelde vaststelling dat het blokkeren van TNF-alpha met een monoclonale antistof de ziekteactiviteit van RA spectaculair verbeterde, bracht een ware aardverschuiving teweeg in het onderzoeksveld. Voor het eerst was er uitzicht op een gerichte behandeling, gebaseerd op inzicht in de ontstaansmechanismen van deze complexe aandoening. Sedertdien zijn onze inzichten alleen maar gegroeid. In essentie is RA een chronisch ziekteproces dat zijn oorsprong vindt in een ontregeling van de samenwerking tussen de verschillende cellen

van het immuunsysteem, vooral de T-cellen, B-cellen en macrofagen. Deze cellen beïnvloeden elkaars gedrag door zich rechtstreeks aan elkaar te koppelen via receptoren aan hun oppervlakte, maar daarnaast communiceren ze ook met elkaar van op een afstand door het produceren en uitzenden van boodschapper-eiwitten, de zogenaamde cytokines, die de duur en de hevigheid van de reactie van het immuun-

biologicals  
zijn  
meer gerichte  
therapieën

systeem mee sturen. Dergelijke immuunreacties zijn normaal

gericht tegen alles wat als lichaamsvreemd en gevaarlijk wordt herkend, zoals infecties en kanker, maar bij RA slaat het immuunsysteem om onduidelijke redenen vanzelf op hol en keert het zich tegen het eigen lichaam in een zogenaamde auto-immune reactie. Door deze auto-immune reactie bij RA patiënten verder in detail te ontrafelen leggen onderzoekers tot op vandaag meer en meer afwijkingen bloot en in sommige gevallen vormen deze een aanknopingspunt voor de behandeling van de ziekte.

## Van nieuwe inzichten naar nieuwe soorten medicatie

De nieuwe generatie van geneesmiddelen voor RA, met als voornaamste groep de zogenaamde biologicals, verschilt in belangrijke mate van de traditionele antireumatische medicamenten. De bruikbaarheid

van klassiekers zoals methotrexaat en leflunomide (arava) werd proefondervindelijk vastgesteld en hoewel deze medicamenten meer dan ooit de basis blijven van de behandeling voor RA zijn tot op heden veel van hun werkingsmechanismen onduidelijk. Biologicals daarentegen zijn meer gerichte therapieën, gebaseerd op nieuwe inzichten in de ontstaansmechanismen van RA. Waar het klassieke arsenaal bestaat uit goedkope chemische bestanddelen die makkelijk te fabriceren zijn, zijn de biologicals meestal complexe eiwitten, zoals artificiële antistoffen of receptoren, waarvan het productieproces heel gesofisticeerd is en daarom ook duur. Dergelijke biologicals kunnen enkel via een onderhuidse inspuiting of langs intraveneuze weg worden toegediend omdat het overkwetsbare eiwitconstructies gaat die de spijsvertering niet

Biologicals zijn  
meestal  
complexe  
eiwitten,  
het productie-  
proces is duur

zouden overleven, in tegenstelling tot de klassieke chemische geneesmiddelen. Intussen werden er echter ook al gerichte therapieën van de tweede

generatie ontwikkeld, de zogenaamde 'small molecules', die wel oraal kunnen worden toegediend.

De gerichte therapieën vallen uiteen in drie groepen: de anti-cytokine biologicals, de biologicals gericht op specifieke receptoren aan het celoppervlak en de small molecules gericht op signaalwegen, zeg maar het raderwerk binnenin de cel.

1. Infliximab, een antistof die het **cytokine** TNF-alpha blokkeert, kan worden beschouwd als het prototype van de biologicals omdat het als eerste beschikbaar kwam voor de behandeling van RA. Intussen zijn er echter al vijf verschillende TNF-alpha blokkers op de markt (zie tabel). Naast TNF-alpha kunnen intussen tal van andere cytokines met een biological worden geblokkeerd, al verschilt de toepasbaarheid van deze therapieën van aandoening tot aandoening. Zo is er voor RA ook tocilizumab beschikbaar, een antagonist van de receptor van het cytokine IL-6.

Overigens zijn er nog een hele reeks anti-cytokine therapieën in onderzoek: in de eerste plaats de IL-17 blokkers, maar ook nieuwe therapieën gericht op IL-6, IL-20, IL-21 en antagonisten van cellulaire groeifactoren (vb. GM-CSF, BAFF, APRIL). Hoewel het blokkeren van de IL-1 receptor niet voldoende succesvol bleek voor RA, kreeg

dit wel een toepassing bij andere aandoeningen. Enkele andere cytokine therapieën hebben echter uiteindelijk de weg naar de kliniek niet gevonden wegens een gebrek aan efficiëntie of omwille van ernstige nevenwerkingen in de onderzoeksfase voorafgaand aan hun commercialisatie.

2. Een tweede vorm van gerichte therapie heeft de **receptoren aan de oppervlakte van de cellen** van het immuunsysteem als doelwit. Sommige van de biologicals uit deze groep schakelen de betrokken cellen simpelweg uit, andere beïnvloeden enkel hun werking en hun interactie met andere cellen. Typische voorbeelden van dergelijke therapieën zijn rituximab, een behandeling gericht tegen de CD20 receptor op B-cellen en abatacept, een biological die het tweede signaal van T-cel activatie blokkeert. Ook in deze groep hebben een aantal producten al de eindmeet niet gehaald, maar er zijn er evengoed nog een groot aantal in onderzoek (vb. anti-CD19, anti-CD22, anti-CD40, anti-CD52).
3. Van de nieuwste groep van gerichte therapieën, de zogenaamde small molecules, zijn er nog geen beschikbaar voor de behandeling van RA in Europa. EMA, het Europees controle agentschap voor geneesmiddelen, heeft

in tegenstelling tot zijn Amerikaanse evenknie de FDA, namelijk geen toestemming verleend voor de registratie van tofacitinib op basis van de beschikbare onderzoeksresultaten. Tofacitinib, het eerste voor RA geregistreerde small molecule, is een JAK (janus-kinase) inhibitor, die tweemaal per dag in tabletvorm wordt toegediend. Dit type geneesmiddelen blokkeert de **signalen** die **aan de binnenzijde van individuele cellen** worden door-

gegeven nadat de receptoren aan hun buitenzijde een boodschap hebben opgevangen. De cel kan hierdoor niet gepast reageren op externe impulsen van cytokines of rechtstreekse boodschappen van andere cellen. Hoewel deze geneesmiddelen stroomafwaarts van de eerste generatie biologicals ingrijpen hebben ze dus toch gelijkaardige effecten op de werking van het immuunsysteem. Bovenop de JAK inhibitoren bevat de groep

van zogenaamde kinase inhibitoren nog een hele reeks andere therapeutica die op dit ogenblik in onderzoek zijn voor RA (vb. SYK, BTK, PI3K en PDE4 inhibitoren).

Naast de biologicals en small molecules komt er in de toekomst mogelijk ruimte voor stamceltherapie of genterapie, maar de ontwikkeling hiervan stelt ons nog voor belangrijke uitdagingen op het vlak van technische controle en regelgeving.

TNFa blokker	Infliximab	Remicade	Intraveneus	3 mg/kg	8 wekelijks
	Etanercept	Enbrel	Subcutaan	50 mg	wekelijks
	Adalimumab	Humira	Subcutaan	40 mg	2 wekelijks
	Certolizumab	Cimzia	Subcutaan	200 mg	2 wekelijks
	Golimumab	Simponi	Subcutaan	50 mg	4 wekelijks
IL-6R blokker	Tocilizumab	Roactemra	Intraveneus	8 mg/kg	4 wekelijks
T-cel blokker	Abatacept	Orencia	Intraveneus	10 mg/kg	4 wekelijks
	Abatacept	Orencia	Subcutaan	125 mg	wekelijks
B-cel blokker	Rituximab	Mabthera	Intraveneus	1 g 2x	6 maandelijks

### De nieuwe gerichte therapieën in de praktijk (zie tabel)

Op dit ogenblik zijn er in België acht biologicals geregistreerd en terugbetaald voor ernstige/actieve RA die niet voldoende verbetert ondanks het gebruik van minstens twee klassieke antireumatica, waaronder methotrexaat. Tot nu toe is rituximab enkel terugbetaald na het falen van een anti-TNF therapie. Sedert kort is abatacept verkrijgbaar zowel in intraveneuze als in subcutane vorm en wellicht zullen ook voor tocilizumab en

golimumab binnenkort beide toedieningsvormen beschikbaar zijn. Deze veelheid aan mogelijkheden is uiteraard een luxe, maar dit stelt ook meteen de reumatoloog en de patiënt voor een moeilijke keuze omdat zelfs de nieuwste biologicals slechts in 70% van de gevallen succesvol zijn en het tot op heden niet mogelijk is gebleken op voorhand in te schatten wie wel en wie niet zal beantwoorden. Er is dus zeker nood aan onafhankelijk onderzoek om het profiel van de ideale patiënt voor elk van de verschillende biolo-

gicals aan te scherpen. Bovendien blijft het, in weerwil van de huidige eerder geruststellende inzichten, essentieel de gezondheidsrisico's van deze pro-

mogelijk komt er  
in de toekomst  
ruimte voor  
stamceltherapie

ducten op lange termijn op te volgen in registers, met de hulp van artsen zowel als patiënten. Gezien de wereld een dorp is geworden dient speciale aandacht te gaan naar voorlichting rond vaccinatie en specifieke infectierisico's. In de loop van de komende jaren mogen we van de meeste van de biologicals zogenaamde "biosimilars" verwachten. Het is wat kort door de bocht om te spreken van generieke versies van de biologicals, omdat de gelijkenis met het origineel in tegenstelling tot de traditionele geneesmiddelen niet 100% is, maar we mogen aannemen dat, naar

analogie met de generieke geneesmiddelen, de invoering van biosimilars een gunstige invloed zal hebben op de kostprijs.

Het zal van alle betrokken partijen de nodige koelbloedigheid vergen om ondanks de bikkelharde concurrentiestrijd tussen de marketing machines van de verschillende fabrikanten, verstandige en onafhankelijke therapiekeuzes te blijven maken. De nieuwere behandelingen voor RA blijven vele patiënten fascineren, omdat ze de weerspiegeling vormen van de hoogtechnologische zoektocht naar een beter inzicht in

de ontstaansmechanismen van deze complexe aandoening en misschien ooit de sleutel tot een definitieve oplossing. Voor een minderheid van de patiënten is er inderdaad een blijvende nood aan nieuwe therapeutische mogelijkheden, maar we mogen hierbij niet uit het oog verliezen dat voor de meeste patiënten tegenwoordig een succesvolle behandeling gegarandeerd kan worden op basis van het zorgvuldig en strategisch gebruik van klassieke geneesmiddelen, tegen een veel lagere kost.