

Funktionelles MRT zeigt ein schnelleres Ansprechen von Certolizumab-Pegol bei Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis.

J. Rech^{1,*}, S. Finzel¹, S. Kreitz², M. Englbrecht¹, J. Roesch³, A. Doerfler³, A. Hess², G. Schett¹

¹Medizinische Klinik 3, Universität Erlangen-Nürnberg, ² Experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, ³Abteilung für Neuroradiologie, Erlangen, Germany

Einleitung:

- Mittels nicht-invasivem funktionellen Magnetresonanztomogramm (fMRT) lassen sich unterschiedliche Oxygenierungszustände des Blutes (Blood-Oxygen -Level-Dependent) in Abhängigkeit der neuronalen Aktivität darstellen,
- Das BOLD Signal stellt bei der Arthritis den entzündlichen Schmerzreiz sowie dessen Fortleitung dar.
- Mittels funktionellem MRT lässt sich die anti-inflammatorische Wirkung von TNF-alpha Blockern bei der Rheumatoiden Arthritis wie z.B. Certolizumab-Pegol hinsichtlich der direkten Schmerzwirkung nachweisen (Hess, Axmann, Rech et al., 2011; Rech, Hess et al. 2012).
- Das fMRT stellt einen Prädiktor hinsichtlich ansprechen oder nicht-ansprechen bei der Behandlung von RA Patienten mit TNF-alpha Blockern dar.
- Darüber hinaus eignet sich das fMRT als Verlaufsdiagnostikum

Figure 1.

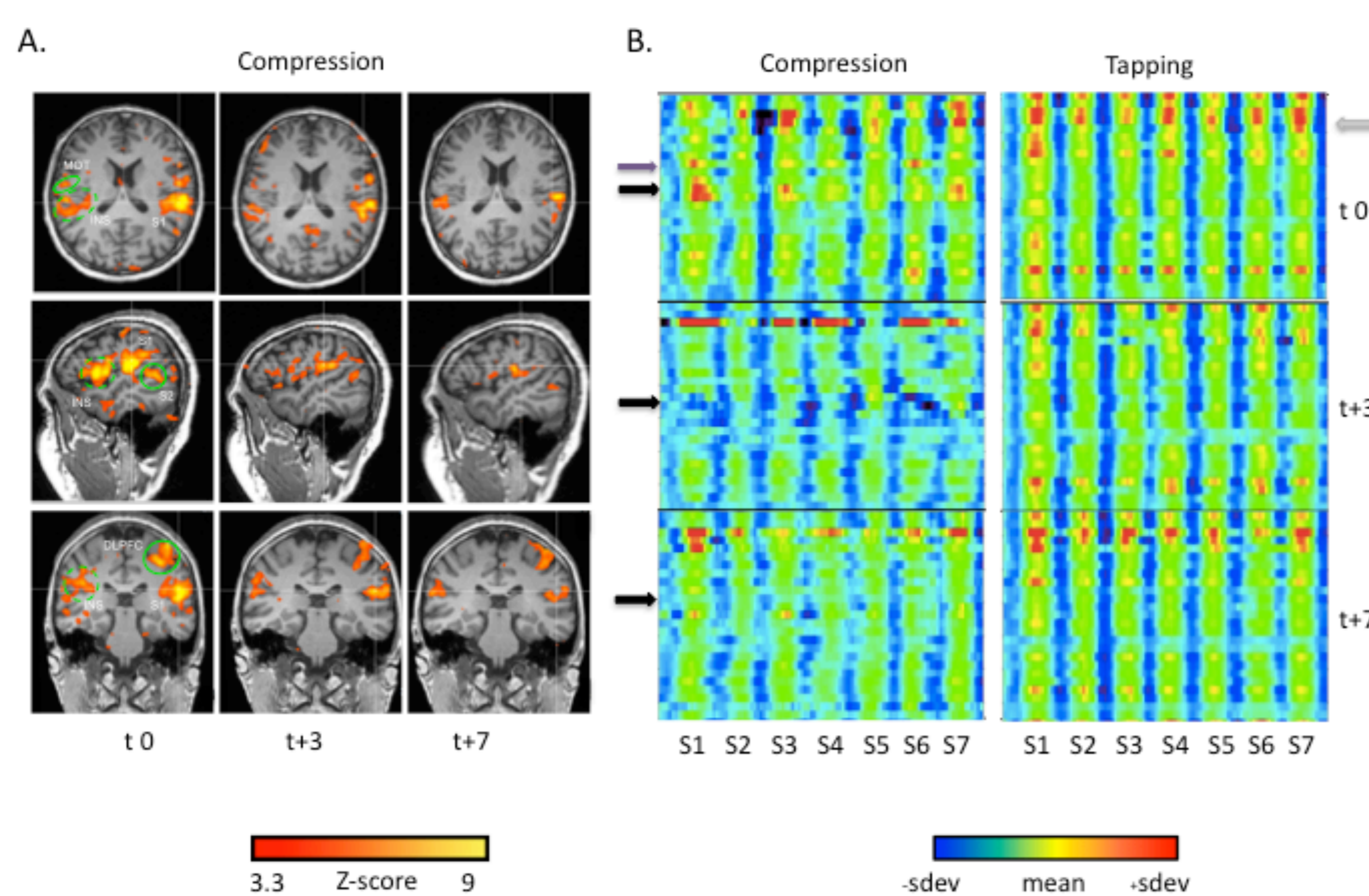


Figure 1: fMRI Scan im Verlauf und Schmerzaktivität in Bezug auf Gehirnareale

- Thalamus – Th
- Primary somatosensory Cortex – S1
- Secondary somatosensory Cortex – S2
- Parietal Cortex – Par
- Posterior cingulate Cortex – PCC
- Anterior cingulate Cortex – ACC
- Medial prefrontal Cortex – MPFC
- Lateral prefrontal Cortex – LPFC
- Anterior Insular Cortex – AIns
- Posterior Insular Cortex – PIns
- Periaqueductal Grey Matter – PAG
- Cerebellum – Cb
- Motor Cortex – Mot

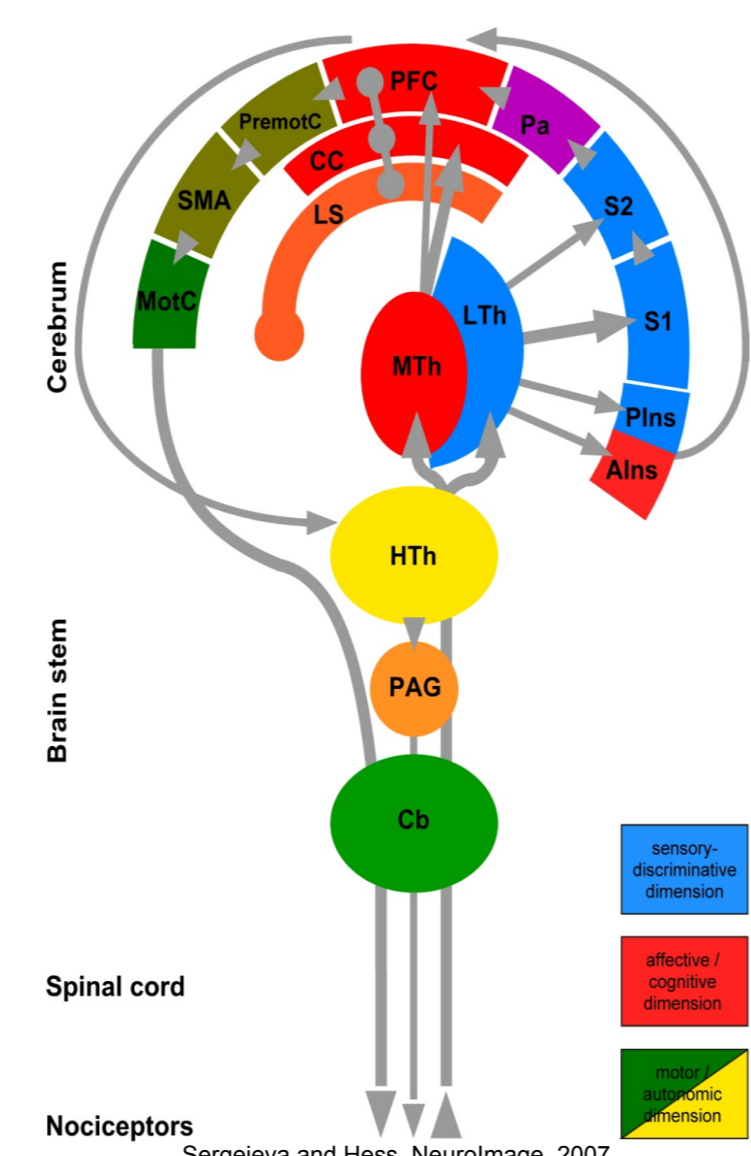


Figure 2: Topographie des Gehirns

Material und Methode:

- Es wurden 10 Patienten mit einem DAS28 Wert >3.2 nach DMARD-Versagen eingeschlossen.
- Alle Patienten wurden mit Certolizumab-Pegol analog den Therapieempfehlungen (Tag 0 und 14 mit 400mg, sowie an Tag 28 mit 200mg) behandelt.
- Ein funktionelles MRT (3Tesla, Siemens) vom Gehirn, DAS28 und HAQ Score wurden an Tag 0, 3, 7 und 28 durchgeführt.
- Als Kontrolle dienten Aufnahmen in Ruhe und mittels „finger tapping“.

Demographie

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika bei Baseline

Parameter	Responders	Non-Responders	p Value
Alter (Jahre)	50.4 ± 4.4	61.2 ± 5.9	0.31
Krankheitsdauer (Jahre)	31.2 ± 8.1	27.2 ± 5.3	0.17
Schmerzhafte Gelenke (N)	13.6 ± 3.5	15.2 ± 2.2	0.69
Geschwollene Gelenke (N)	10.4 ± 2.1	9.8 ± 1.3	0.75
VAS (mm)	49.0 ± 7.8	66.0 ± 4.0	0.10
BKS (mm)	27.0 ± 5.7	37.2 ± 16.7	0.91
DAS 28	5.0 ± 0.5	5.7 ± 0.3	0.40
HAQ	1.02 ± 0.43	1.10 ± 0.22	0.39

Ergebnis:

- Nach erfolgter TNF-Blockade mittels Certolizumab-Pegol zeigte sich bereits an Tag 3 ein Rückgang des Gesamtvolumens des Schmerzsignals im Gehirn, wohingegen sich die klinischen Verlaufsparameter (DAS28 5.4±0.86, baseline-HAQ 1.0±1.32; Tag 3-DAS28: 4.99±0.63 Tag 3-HAQ: 0.97±1.6) unverändert zur Ausgangssituation zeigten.
- Die Veränderung konnten im Bereich des Thalamus, limbischen Systems sowie dem somatosensorischen Areal, die in die Schmerzverarbeitung involviert sind, nachgewiesen werden.
- Es zeigte sich keine Veränderung des Signals an Tag 3 bei den Kontrolluntersuchungen (Ruhe und „finger tapping“).
- An Tag 28 konnte zudem ein deutlicher Rückgang des Gesamtvolumens des Schmerzsignals sowie auch ein Rückgang der klinischen Parameter nachgewiesen werden.
- Responder Patienten zeigten in der baseline Untersuchung im fMRT eine deutlich erhöhte Voxel Aktivität im Vergleich zu Non-Responder Patienten.

Figure 3.

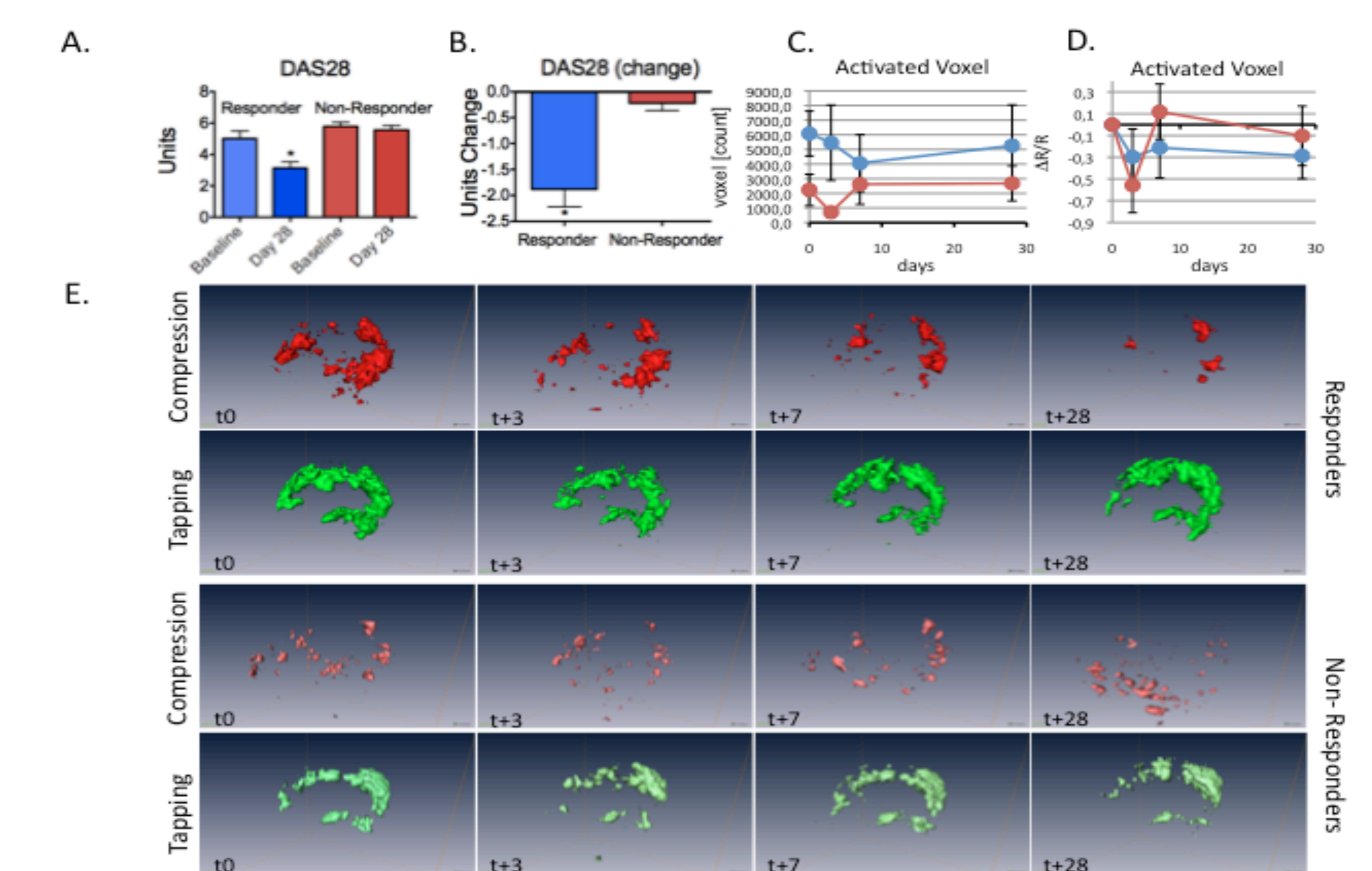


Figure 3: TNF-alpha Ansprecher zeigen eine höhere systemische ZNS Aktivität zu baseline.

Figure 4.

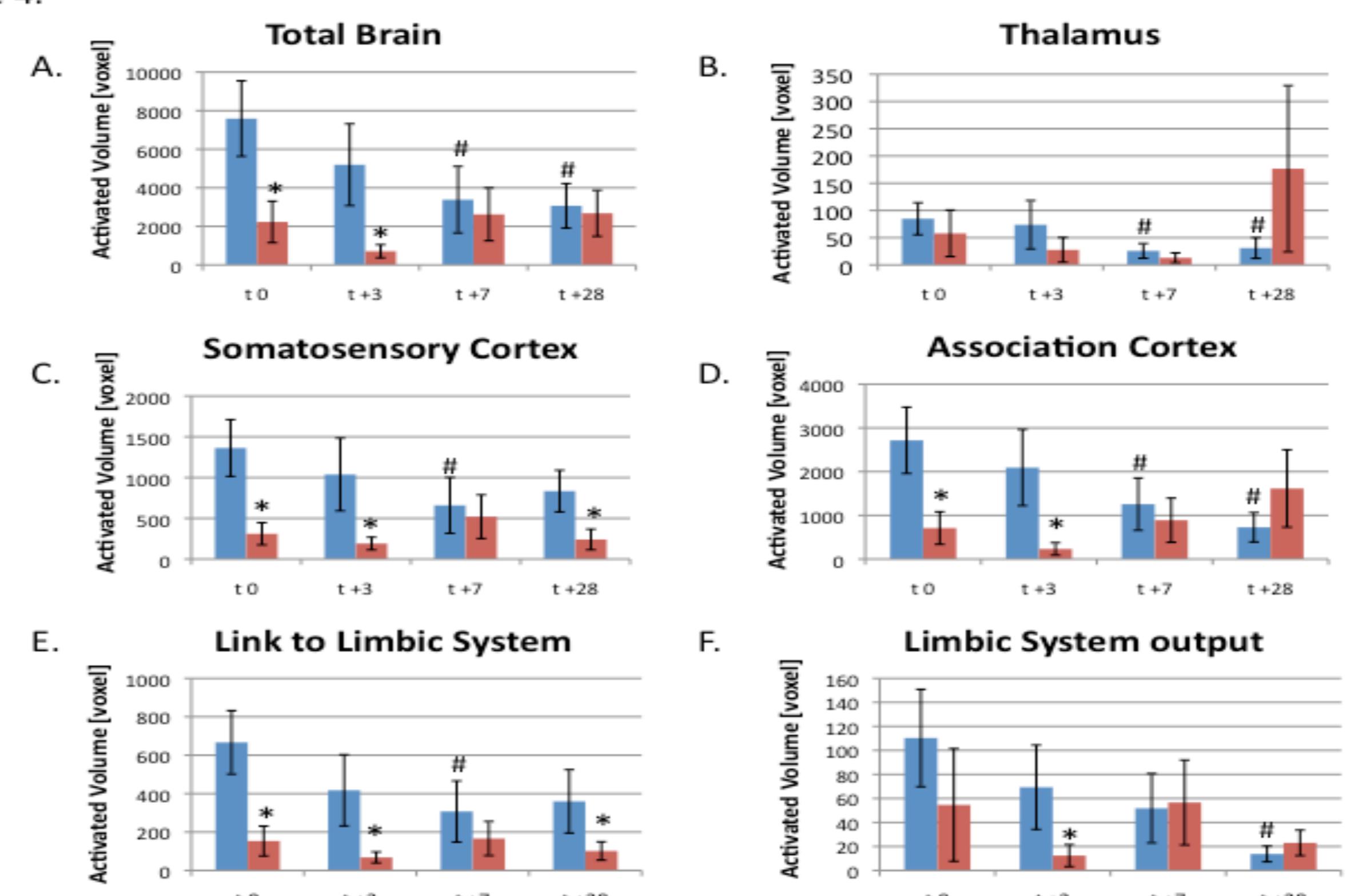


Figure 4: Hohe baseline ZNS Aktivität mit konsistent schnellem Rückgang bei Patienten mit TNF-alpha Ansprechen

Zusammenfassung:

- TNF-alpha Blockade bewirkt über die anti-inflammatorische Wirkung eine neuronale Veränderung im ZNS und damit eine deutlich frühere Veränderung im Vergleich zu den klinischen Parametern (DAS28 und HAQ).
- Unsere Ergebnisse bestätigen damit sowohl anekdotische Berichte wie auch unsere vorherigen Ergebnisse, in denen die TNF-Blockade und hier am Beispiel von Certolizumab-Pegol, eine unmittelbare subjektive Verbesserung bei Patienten mit RA und damit eine direkte Veränderung über die neuronale Aktivität bzgl. Entzündungsblockade bewirkt.
- Das funktionelle MRT stellt den ersten Prädiktor hinsichtlich Vorhersage ansprechen oder nicht-ansprechen auf eine TNF-alpha Blocker Therapie dar.

Ausblick

- Internationale multizentrische doppel-blind randomisierte Studie „PreCePra“ in Vorbereitung.
- Beginn geplant 1.6.2013
- Unterstützung durch UCB Pharma

Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G. Blockade of tumor necrosis factor alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 1;108(9):3731-6. Epub 2011 Jan 18.
 Rech J, Hess A, Finzel S, Kreitz S, Sergeeva M, Englbrecht M, Doerfler A, Saake M, Schett G. Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013 Feb;65(2):325-33. doi: 10.1002/art.37761.