

Interleukin-6 Blockade

Neue Wege in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis

KOPENHAGEN – Auch im 21. Jahrhundert leiden trotz moderner Therapien noch immer viele Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter ihrer Erkrankung. So besteht unverändert der Bedarf nach innovativen, effektiven Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen. Tocilizumab (Actemra®), ein neuer Antikörper zur Blockade der Interleukin-6-Rezeptoren, wurde am EULAR 2009 auf einem von Roche Pharma (Schweiz) AG unterstützten Symposium vorgestellt.

Das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) spielt eine Schlüsselrolle im Entzündungsprozess, und viele Symptome der Rheumatoiden Arthritis lassen sich durch IL-6-Effekte erklären, berichtet **Professor Dr. Ernest Choy**,

London. So sind Krankheitsaktivität, klinische Symptome und Gelenkdestruktion eng mit den IL-6-Spiegeln verknüpft. Folglich ist die Idee naheliegend, Interleukin-6-Rezeptoren in der Therapie entzündlich rheuma-



Professor Dr. Ernest Choy

tischer Erkrankungen zu blockieren. Aber auch über den Entzündungsprozess hinaus hat Interleukin-6 weitere wichtige systemische Effekte. So aktiviert IL-6 Osteoklasten – Gelenkerosionen und Osteoporose sind die



Professor Dr. Joel Kremer

Folge. In der Leber wird die Akutphase-Reaktion getriggert, und durch die Produktion von Hepcidin kommt es zur Anämie. Zudem beeinflusst IL-6 über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse Stimmung, Müdigkeit und Schmerzen. „Gründe genug, um IL-6-Rezeptoren an erster Stelle zu blockieren“, folgert Prof. Choy aus der Theorie.

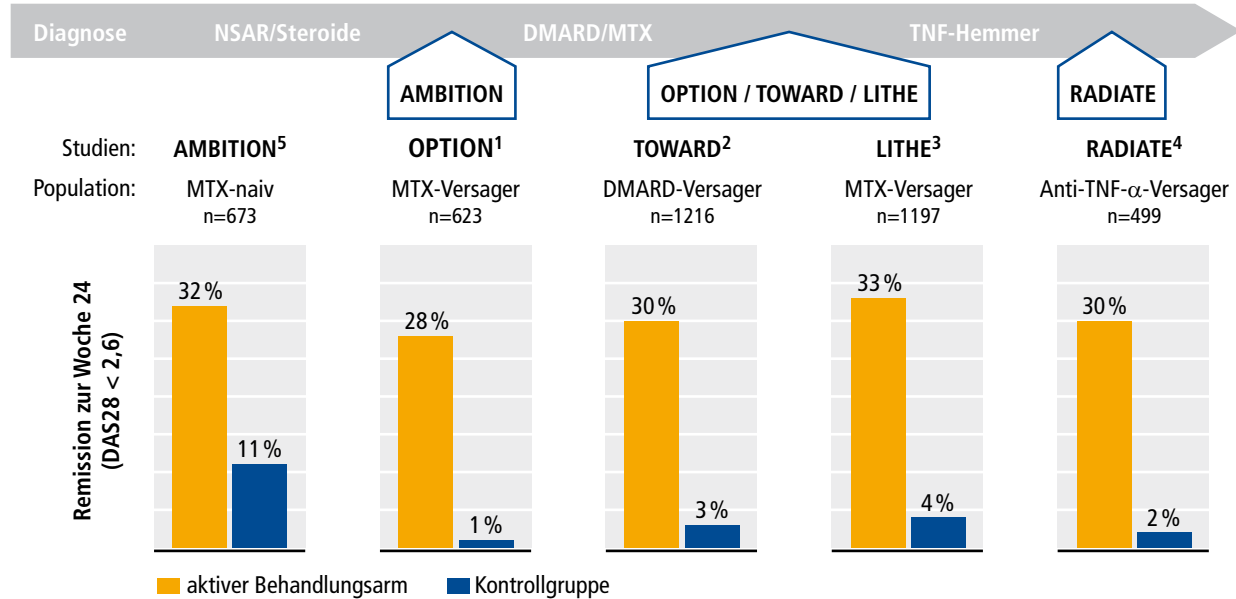
Nutzen hielt über den bisher beobachteten Zeitraum von 2 Jahren an – Verlängerungsstudien laufen.^{1,2}

Referenzen:

- Smolen J et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–997
- Genovese M et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968–2980
- Kremer J et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the LITHE study. *ACR* 2008; abstract L14
- Emery P et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516–1523
- Jones G et al. The AMBITION Study: Superiority of tocilizumab (TCZ) vs. methotrexate (MTX) monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *ACR* 2008; abstract 1210

PHASE-III-STUDIENPROGRAMM

Krankheits- und Therapieverlauf einer RA:



Das Phase-III-Studienprogramm zeigt für Tocilizumab (Actemra®) deutlich häufiger eine Remission als in den Kontrollgruppen.

Rasche und beständige Entzündungskontrolle

Und tatsächlich funktioniert die IL-6-Blockade auch in der Praxis. Weltweit wurden über 4 200 Patienten untersucht, zumeist Patienten, bei denen die bisherige Therapie mit MTX, DMARD oder TNF- α -Blockern versagt hat (siehe Grafik). „Tocilizumab kontrolliert die Entzündung bei Rheumatoider Arthritis rasch und beständig“, fasst **Professor Dr. Joel Kremer**, Albany, die Ergebnisse zusammen. Besonders eindrücklich ist der rasche Effekt. Bereits nach zwei Wochen normalisierten sich CRP und Hb-Wert. Die gepoolten Daten aus OPTION¹, TOWARD² und LITHE³ bei DMARD-Versagern zeigen eine klare Überlegenheit von Tocilizumab+DMARD versus Placebo+DMARD. Bereits nach 24 Wochen erreichten 31% der Patienten mit einer Dosis von 8 mg/kg KG eine Remission (DAS 28 < 2,6) vs. 3% in der Placebogruppe (p<0,0001). Ähnliche Ergebnisse lieferte die RADIATE-Studie⁴ mit Therapieversagern auf anti-TNF- α -Therapie: Nach 24 Wochen wurde bei 30% der Verumgruppe eine Remission erzielt. In LITHE³ wurden zusätzlich radiologische Daten erhoben: Im Vergleich zu Placebo konnte die radiologische Progression im ersten Jahr signifikant reduziert werden (p<0,0001).³

Überlegen in der Monotherapie

In der AMBITION-Studie⁵ konnte zudem gezeigt werden, dass die Monotherapie mit Tocilizumab der Therapie mit MTX überlegen ist: nach 24 Wochen erreichten 34% eine Remission versus 12% unter MTX. 70% versus 53% der Patienten erreichten den primären Endpunkt (ACR 20).

Bleibt noch die Sicht der Patienten: Sie waren unter der Therapie weniger müde und hatten weniger Schmerzen. Zudem beschrieben sie eine verbesserte Funktion im HAQ-Score. Der klinische

Wie sicher ist die IL-6-Blockade?

Kommt ein neues Medikament auf den Markt, interessiert nicht nur die Wirkung sondern auch die Nebenwirkungen. Und gerade bei einem Wirkstoff mit verschiedenen Ansatzpunkten ist ein Blick auf die Risiken wichtig. Schaut man auf die vielen Effekte von Interleukin-6 im Organismus, kann man schon etwas Angst bekommen. Doch **Professor Dr. Cem Gabay**, Genf, kann aufgrund der bisherigen Daten Entwarnung geben. Überblickt werden über 4 000 Patientenjahre mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 18 Monaten. Betrachtet man alle Nebenwirkungen, fällt auf, dass unter Tocilizumab mehr ernste Infektionen auftreten. „Die Zahlen stimmen mit dem überein, was wir auch bei den anderen Biologika sehen“, bewertet Prof. Gabay diese Daten. Ernste Infusionsreaktionen sind nur sehr selten aufgetreten. Berichtet wird ein Abfall der Neutrophilenzahl, wobei hier die klinische Bedeutung noch unklar ist. Ein weiteres Thema ist der Anstieg der Transaminasen unter IL-6-Blockade: dieser fällt bei Patienten mit bereits zu Therapiebeginn erhöhten Werten stärker aus, ist in der Regel aber transient. Bleibt noch das Thema Blutfette. In den Studien wurde ein Anstieg von HDL- und LDL-Cholesterin beobachtet – auch hier, insbesondere bei Patienten, die schon zu Therapiebeginn erhöhte Werte hatten. Bei diesen Patienten wird daher eine konsequente Therapie mit Statinen empfohlen. Diese Diskussion impliziert die Frage, inwieweit das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst wird. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich noch kein Urteil fällen, denn den erhöhten Lipidwerten steht eine rasche und effektive Entzündungskontrolle gegenüber, die sich in normalisierten CRP-Werten manifestiert.

INTERVIEW mit Professor Dr. Peter Villiger, Chefarzt Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern

Was bringt die IL-6 Blockade für die Praxis?



Was unterscheidet Tocilizumab von den bisher zugelassenen Biologika?

Prof. Villiger: Tocilizumab ist im Zytokinnetzwerk etwas anders positioniert als die TNF-Hemmer und beeinflusst verschiedene biologische Systeme wie z. B. Knochen, Leber und Blutbildung.

Wie wirkungsvoll ist die Substanz im Vergleich zu den bisherigen Biologika?

Prof. Villiger: Die Effektivität ist vergleichbar mit derjenigen anderer Biologika. Gemäss Studien ist Tocilizumab (Actemra®) vielleicht etwas wirksamer, aber es existiert keine „Head-to-Head“-Studie, welche nötig wäre, um die Wirksamkeit vergleichend zu definieren. Interessant ist, dass Tocilizumab auch als Monotherapie, ohne Methotrexat, eine gute Wirkung entfaltet. Bei den TNF- α -Hemmern braucht man eine Comedikation mit Methotrexat, um den vollen Effekt auf den strukturellen Gelenkschutz zu haben.

Was muss der Arzt bei der Verordnung beachten?

Prof. Villiger: Der Patient muss wie bei den anderen Biologika über die Infektrisiken informiert sein. Tocilizumab darf nicht infundiert werden, wenn irgendwelche Infektzeichen vorliegen. Das heisst, vor jeder

Infusion muss, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten, ein Infektscreening gemacht werden – ein kleines Labor inkl. Entzündungswerte, Anamnese und klinischer Untersuchung. Hat der Patient einen frischen Infekt, muss die Therapie verschoben werden. Alle anderen Risiken sind vergleichsweise unbedeutend.

Welche Patienten profitieren nach ihren persönlichen Erfahrungen besonders von der neuen Therapie?

Prof. Villiger: Am raschesten und eindrücklichsten profitieren Patienten, die eine starke systemische Entzündung haben mit Allgemeinsymptomen wie Innappetenz, Müdigkeit und ausgeprägter morgendlicher Gelenksteifigkeit. Im Labor findet man eine markante Anämie, eine hohe Senkung und ein hohes CRP. Diesen Patienten geht es oft innerhalb von wenigen Wochen dramatisch besser.

Gibt es vielleicht noch andere Wirkungsbereiche für die IL-6-Blockade?

Prof. Villiger: Ja, wir wissen schon länger, dass Interleukin-6 bei der Osteoporose eine zentrale Rolle spielt. Eine Osteoporose, welche sich im Rahmen einer Entzündung entwickelt hat, dürfte sich unter Tocilizumab rasch bessern.

Actemra® (Tocilizumab): Monoklonaler humanisierter Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor. **Indikation:** Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine Behandlung mit DMARDs oder TNF-Hemmer nicht ausreichend angesprochen haben. Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat und/oder anderen DMARDs. **Dosierung:** 8 mg/kg alle 4 Wochen über 1 Stunde i.v. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Kombination mit TNF-Hemmern: Gleichzeitig und bis zu 1 Monat nach Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Bei aktiven Infektionen ist die Anwendung von Actemra nicht zu empfehlen; bei Neigung zu Infektionen ist Vorsicht geboten. Bei Vorliegen einer aktiven Lebererkrankung, einer Leberinsuffizienz, einer geringen Zahl an neutrophilen Granulozyten oder Thrombozyten darf Actemra nur mit Vorsicht angewandt werden. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 0,3% der Patienten festgestellt. **Interaktionen:** Keine Beeinflussung durch gängige Antirheumatika. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Es liegen keine Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit vor. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Infekte, v.a. der oberen Luftwege, Kopfschmerzen und erhöhter Blutdruck während der Infusion sowie Leberenzym erhöhungen. **Packungen:** Durchstechflaschen à 80 mg, 200 mg und 400 mg Tocilizumab als Infusionskonzentrat. Verkaufskategorie A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4020 Basel
Information: Roche Pharma (Schweiz) AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. Arnd Fussinger, Winfried Powollik, Dr. pharm. Chantal Schlatter
Layout: Michael Kötter
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages