

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Rheumatoide Arthritis

Der Wirkstoff Tocilizumab



Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 51.



Foto: iStockphoto

→ Medizinische Chemie

– Bei Tocilizumab (TCZ) handelt es sich um einen rekombinant hergestellten, humanisierten Antikörper.

– Unter einem rekombinant hergestellten, humanisierten Antikörper versteht man einen Antikörper, der nur noch zu fünf bis zehn Prozent aus murinen Strukturen (mausspezifische Sequenzen) besteht. Demnach sind ausschließlich die Epitope des Antikörpers, d.h. die Antikörperstrukturen, welche direkt an der Bindung mit der Zielstruktur beteiligt sind, murinen Ursprungs.

– Der Nutzen von humanisierten Antikörpern besteht darin, dass eine möglichst große Immunsystemtoleranz geschaffen wird.

Ein neuer monoklonaler Antikörper erweitert künftig die Behandlungsmöglichkeiten bei rheumatoider Arthritis, einer schweren chronisch-entzündlichen Krankheit des Bindegewebes. Etwa ein Prozent der Bevölkerung ist davon betroffen. Mithilfe einer geeigneten Behandlung kann der Mehrzahl der Patienten geholfen werden. Neben der konventionellen Therapie werden zunehmend Biologika eingesetzt.

→ **Historie:** Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen der Gelenke. Betroffen von RA sind circa 0,5 bis ein Prozent der Menschen in Deutschland, wobei Frauen etwa doppelt so häufig daran erkranken wie Männer. Hinter dem weit verbreiteten Begriff Rheuma verstecken sich mehr als 300 verschiedene Formen von entzündlichen Erkrankungen, die RA ist nur eine davon. Es handelt sich um eine Systemerkrankung des Bindegewebes, die sich in erster Linie an den Gelenken manifestiert. Dabei sind vor allem Gelenke betroffen, die von einer Synovialmembran umgeben sind. Die Synovialmembran ist ein spezialisiertes Gewebe, welches den Schmierfilm und die Versorgung der Gelenke sicher stellt.

Für die Behandlung der RA stehen eine Vielzahl von Arzneistoffklassen zur Verfügung. Neben den symptom-modifizierenden klassischen nicht steroidal Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoiden und Opioiden, sind vor allem die Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) aus der RA-Therapie nicht wegzudenken. Die DMARD können den eigentlichen Krankheitsverlauf modifizieren, die Progression verlangsamen. Diese Arzneistoffklasse hat in den vergangenen zehn Jahren, durch die so genannten Biologika, eine kleine Revolution erlebt.

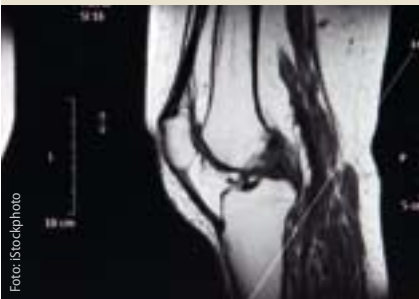
Mit Infliximab kam 1999 in Deutschland der erste Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α -Antagonist auf den Markt, für die RA erhielt er im Jahr 2000 die Erstzulassung. Ebenfalls im Jahr 2000 folgte Etanercept mit dem gleichen Wirkprinzip. Einen weiteren Fortschritt stellte 2003 Adalimumab als erster humaner TNF- α -Antagonist dar. Mit dem 2002 zugelassenen Anakinra, einem Interleukin-1 (IL-1)-Antagonisten, kam ein weiterer Wirkmechanismus ins Spiel. Die beschriebenen Biologika sind bei Patienten

→ **Tocilizumab**

Der neue Wirkstoff blockiert den Rezeptor für den Entzündungsbotenstoff Interleukin-6.

→ **Antikörper**

Tocilizumab ist ein rekombinant hergestellter, humanisierter Antikörper.



→ **IL-6**

Interleukin-6 ist ein Zytokin, das die Botschaft „Entzündung“ an viele Zellen, Gewebe und Organe vermittelt.



indiziert, die nur unzureichend auf eine Therapie mit DMARDs, einschließlich Methotrexat (MTX), ansprechen.

Mit **Tocilizumab*** kam im Januar 2009 der erste Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptorantagonist auf den Markt, welcher sich in der Indikation nicht von den anderen Biologika unterscheidet. Doch dieser neue Wirkstoff bietet ca. 30 Prozent der Patienten, welche bisher auf die zur Verfügung stehenden Therapien nicht ausreichend angesprochen haben, eine neue Therapieoption.

Medizinische Chemie

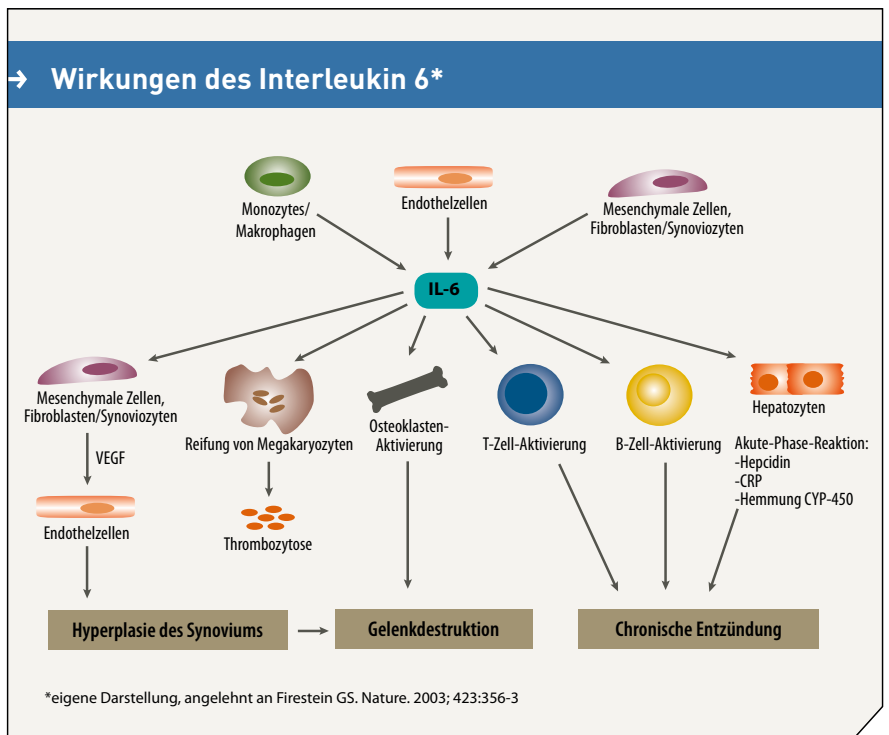
Bei Tocilizumab (TCZ) handelt es sich um einen rekombinant hergestellten, humanisierten **Antikörper**. Darunter versteht man einen Antikörper, welcher nur noch zu fünf bis zehn Prozent aus murinen Strukturen (mausspezifische Sequenzen) besteht. Demnach sind ausschließlich die Epitope des Antikörpers, d. h. die Antikörperstrukturen, welche direkt an der Bindung mit der Zielstruktur beteiligt sind, murinen Ursprungs. Der Nutzen von humanisierten Antikörpern besteht darin, dass eine möglichst große Immunsystemtoleranz geschaffen wird. TCZ ist der erste monoklonale Antikörper gegen den IL6-Rezeptor, welcher auf dem deutschen Markt zur Verfügung steht.

Wirkmechanismus

Bei IL-6 handelt es sich um einen Signalstoff, der akute wie auch chronische Entzündungsreaktionen auslöst und damit an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, wie der RA, beteiligt ist. Durch TCZ werden die IL-6-induzierten Effekte gehemmt, indem die humanen IL-6-Rezeptoren antagonisiert werden. Der humanisierte Antikörper bindet spezifisch sowohl an lösliche (sIL-6R) wie auch an membrangebundene (mIL-6R) IL-6-Rezeptoren und verhindert so die Bindung von freiem IL-6 an seinen Rezeptor.

IL-6 ist ein pleiotropes, pro-inflammatorisches Zytokin, d. h. es wirkt auf viele Zielstrukturen (Organe, Gewebe, Zellen, Targets). Für den Krankheitsverlauf der RA sind vor allem die Effekte auf den Entzündungsprozess, die Hämatopoese und den Knochenstoffwechsel von Interesse (siehe Abbildung).

Abbildung



An der **Hämatopoese** ist Hcpidin beteiligt, ein Eisenregulationsprotein, welches von der Leber sezerniert wird. Es verhindert die Aufnahme von Eisen aus dem Darm und dessen Rückgewinnung aus Erythrozyten. Durch TCZ kommt es zur Hemmung der Hcpidinproduktion und somit zu einer vermehrten Eisenverfügbarkeit. Dies führt zu einer starken Verbesserung der, bei RA-Patienten häufig beobachteten, Anämie. Zudem wirkt TCZ der IL-6-induzierten Hemmung der Produktion von Erythropoetin (EPO)-Rezeptoren entgegen. Die Induktion der Produktion von IL6-Rezeptoren und EPO-Rezeptoren verläuft über den gleichen Signalweg. Bei übermäßigen IL-6-Signalen, kommt es zu einem negativen Feedback auf die Produktion der beiden Rezeptoren.

Der Entzündungsprozess wird über folgende Mechanismen beeinflusst: Hohe Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF)-Level werden durch IL-6 ausgelöst, so dass diese durch TCZ reduziert werden. Folglich nimmt die, über VEGF gesteuerte, Angiogenese im Synovialgewebe ab, und schmerzhafte Hyperplasien im Synovium werden reduziert. Unter anderem ist IL-6 mitverantwortlich für die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen und von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen.

Zuletzt wird der **Knochenstoffwechsel** durch IL-6 modifiziert. IL-6 ist an der Aktivierung und Differenzierung der Osteoklasten beteiligt, so dass dessen Hemmung die Zerstörung von Gelenken vermindert.

Klinische Pharmakologie

Pharmakodynamik

TCZ ist, bisher in Kombination mit MTX, für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßig bis schwer aktiver RA zugelassen. Eine unzureichende Wirksamkeit von einem oder mehreren DMARDs oder ein nicht zufriedenstellendes Ergebnis mit TNF- α -Inhibitoren beziehungsweise eine Unverträglichkeit von TNF- α -Inhibitoren sind Voraussetzung für eine Therapie mit TCZ. Falls bei Patienten eine MTX-Unverträglichkeit bekannt ist oder eine weitere Therapie damit nicht möglich sein sollte, kann das neue Biologikum auch als Monotherapie verabreicht werden. TCZ sollte jedoch nicht in Verbindung mit anderen Biologika angewendet werden.

TCZ ist auf Grund seiner IL-inhibitorischen Eigenschaft ein Immunsuppressivum. IL-6 wird als pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen produziert. Unter anderem ist IL-6 an der T-Zell-Aktivierung und Induktion der Sekretion von Immunglobulinen beteiligt.

Aufgrund seiner vielfältigen Wirkungen spielt IL-6 bei vielen Erkrankungen, wie Osteoporose, entzündlichen Erkrankungen und Neoplasien eine zentrale Rolle. Unter der Therapie mit TCZ fielen die **Laborparameter**, die auf entzündliche Prozesse hinweisen, wie das C-reaktive Proteins (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie das Serum-Amyloid Proteins A, rasch ab. Zudem wird Eisen aufgrund der Hemmung der Hcpidinproduktion besser verfügbar, und der Hämoglobinwert steigt.

Pharmakokinetik

TCZ besitzt ein durchschnittliches Verteilungsvolumen von 6,4 l (im steady state). Nach der intravenösen Verabreichung wird TCZ biphasisch eliminiert. Es handelt sich um eine konzentrationsabhängige Clearance. Die Gesamtclearance besteht aus der Summe der nicht linearen Clearance und der linearen Clearance.

Nur bei niedriger Konzentration spielt die nicht lineare Clearance eine Rolle. Ansonsten wird die Gesamtclearance hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt. Auch die Halbwertszeit ist, mit 1,8 bis 11,4 Tagen bei einer Dosierung von 4 mg/kg bzw. 3,8 bis 12,9 Tagen bei einer Dosierung von bei 8 mg/kg, konzentrationsabhängig. Mögliche Auswirkungen auf Nierenfunktionsstörungen wurden bisher nicht analysiert.

Dosierung

Die empfohlene **Dosis** wird von dem Hersteller mit 8 mg/kg Körpergewicht (KG) angegeben. Es sollten jedoch nicht weniger als 480 mg gegeben werden (d. h. Patienten un-

→ Hämatopoese

Bei der rheumatoiden Arthritis ist auch die Blutbildung, die Hämatopoese, beeinträchtigt. Durch Tocilizumab wird Eisen besser verfügbar.

→ Knochenstoffwechsel

Interleukin-6 aktiviert knochenabbauende Zellen, die Osteoklasten. Wird der Botenstoff blockiert, wird weniger Knochensubstanz zerstört.



Foto: Fotolia

→ Laborparameter

Unter der Gabe von Tocilizumab fielen Entzündungsparameter wie das CRP, die BSG sowie das Serum-Amyloid-Protein A, ab.

→ Pharmakokinetik

Sowohl die Clearance als auch die Halbwertszeit folgen – dosisabhängig – überwiegend einem linearen Verlauf.

→ Dosierung

Die empfohlene Dosis für Tocilizumab liegt bei 8 mg je Kilogramm Körpergewicht.



Foto: iStockphoto

→ **Gegenanzeigen**

Der IL-6-Rezeptorantagonist wirkt immunsuppressiv und soll bei schweren Infektionen oder erhöhter Infektanfälligkeit nicht angewandt werden.

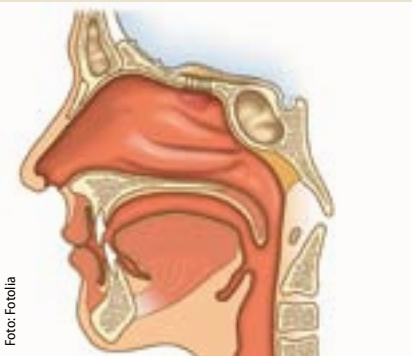


Foto: Fotolia

→ **CYP-450-Enzyme**

Unter dem Einfluss von IL-6 sind viele Leberenzyme der CYP-450-Reihe weniger aktiv. Wird nun IL-6 durch TCZ blockiert, stehen mehr Enzyme für den Abbau anderer Arzneistoffe zur Verfügung.

→ **Individuelle Anpassung**

Bei einer Therapie mit TCZ muss die Dosis verschiedener Substanzen wie Calciumkanalblocker oder Atorvastatin individuell eingestellt werden.

ter 60 kg KG erhalten eine Dosis von 480 mg). In den klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Dosierung mit 8 mg/kg KG durchgehend effektiver war als die Anwendung von 4 mg/kg KG. Das Präparat wird einmal im Monat als einstündige Infusion verabreicht. Die kontrollierte Höchstdosis in Studien betrug bisher 1,2 g.

Falls es bei Patienten zu Leberenzymabweichungen kommen sollte, ist Vorsicht geboten. Vom Hersteller wird bei einer Leberwert-Erhöhung ein spezielles Schema für die Dosisanpassung angegeben. Die Dosis muss bei einem Anstieg von weniger als dem Ein- bis Dreifachen des oberen Referenzwertes der Leberenzyme angepasst werden. Bei einer Erhöhung um mehr als das Drei- bis Fünffache der oberen Referenzwerte sollte die Therapie mit TCZ unterbrochen werden, und bei einer sehr starken Erhöhung der Leberenzyme (> Fünffaches des oberen Referenzwertes) muss die Therapie beendet werden. Weitere Grenzfälle der Dosierung sind beispielsweise beim Auftreten von Neutropenien und Thrombozytopenien zu beachten.

Gegenanzeigen

TCZ wirkt immunsuppressiv und sollte bei aktiven schweren Infektionen nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder aber bei Patienten, die auf Grund von bereits vorhandenen Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes) besonders infektanfällig sind, sollte vor einer eventuellen Therapie eine besondere Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden. Da durch die Wirkung von TCZ auch die Akut-Phase-Reaktionen abgeschwächt werden können, sollte besonders sorgfältig und frühzeitig auf Symptome einer möglichen Infektion geachtet werden.

Bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile sollte von der Verabreichung abgesehen werden.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen zählen Infektionen des oberen Respirationstraktes, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hypertonie und erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALAT).

Unter der Therapie mit TCZ kommt es häufig zu vorübergehenden oder intermittierenden, leichten bis mäßigen Erhöhungen der Lebertransaminasen. Neutropenien und Thrombozytopenien wurden als das Blutbild betreffende Nebenwirkungen beobachtet. Dabei sind Patienten, welche zuvor einen TNF- α -Antagonisten erhielten, vermehrt betroffen. Außerdem wurden Erhöhungen der Lipidwerte beobachtet. Bei den meisten Patienten traten jedoch keine vermehrten Arteriosklerosen auf, und die Erhöhung des Gesamtcholesterins sprach auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

Abschließend sollte bedacht werden, dass immunmodulierende Arzneimittel das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen können. Daher sind auch Patienten, welche mit TCZ behandelt werden, einem höheren Risiko ausgesetzt.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von MTX und TCZ kann problemlos erfolgen. Bisher sind keine Veränderungen der Wirkung bekannt. Desweiteren haben die häufig in der RA-Therapie eingesetzten NSARs oder Glukokortikoide keinen Einfluss auf die Clearance von TCZ. Jedoch ist es wichtig zu beachten, dass durch die Hemmung des IL-6-Effektes dessen Hemmung auf die Cytochrom-P-450(CYP-450)-Enzymproduktion, aufgehoben wird.

Dies bedeutet, dass viele **CYP-450-Enzyme** unter der krankhaften IL-6-Aktivität gehemmt werden. Da der Effekt von IL-6 jedoch durch den Antikörper antagonisiert wird, kommt es zur Enthemmung der CYP-450-Produktion. Folglich kommt es zu einer vermehrten CYP-450-Produktion, dadurch zu einer gesteigerten Verstoffwechslung der Substrate von den jeweiligen CYP-450-Enzymen, so dass die Blutspiegel der Substrate absinken.

Es ist also darauf zu achten, dass Medikamente, welche über das CYP-450-Enzym-system metabolisiert werden, im Speziellen über CYP 450 3A4, CYP 450 1A2, CYP 450 2C9, oder CYP 450 2C19, zu Beginn der Therapie und am Ende der Therapie **individuell anzupassen sind** (zum Beispiel Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine).

Besonders sollte darauf geachtet werden, dass TCZ eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit hat, so dass auch noch nach Ende der Therapie eine individuelle Dosierung auf Grund einer möglichen CYP-450-Interaktion nötig sein kann. Die Wirkung von TCZ kann durchaus mehrere Wochen nach Ende der Gabe anhalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Verwendung von TCZ in der **Schwangerschaft** liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass hohe Dosen zu einem erhöhten Spontanabort/embryonal-fetalen Tod führten. Frauen im gebärfähigen Alter sollten deshalb während der Therapie und in den darauffolgenden sechs Monaten (auf Grund der langen Eliminationshalbwertszeit!) eine wirksame Kontrazeption durchführen. Ein Übergang des Antikörpers in die Muttermilch wurde nicht geprüft, daher muss bei Stillenden eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Pharmaökonomische Aspekte

Noch vor zehn Jahren wurde angenommen, dass Rheuma nicht zum Tode führt. Heute ist jedoch klar, dass ein Großteil der Betroffenen bereits zehn Jahre nach Krankheitsbeginn erwerbsunfähig ist. In den ersten zehn Jahren der Erkrankung erleiden etwa die Hälfte aller Patienten schwere Einschränkungen ihrer Funktionsfähigkeit. Die Angaben über Neuerkrankungen schwanken zwischen 34/100 000 pro Jahr bis zu 83/100 000 pro Jahr (Angaben für Frauen). Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt bei Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern im Alter von 65 bis 75 Jahren.

Der Verlust sozialer und finanzieller Selbstständigkeit stellt für die Patienten ein großes Problem dar. Hinzu kommen meist erhebliche soziale Belastungen: Viele Patienten müssen ihren Alltag komplett neu strukturieren. Vor allem die Arbeits- und Erwerbsfähigkeit sind, aus der volkswirtschaftlichen Perspektive, eine Belastung für das Sozialsystem.

TCZ stellt für viele Patienten, welche bisher auf keine der zur Verfügung stehenden Therapien befriedigend angesprochen haben (circa 30 Prozent), eine neue Therapieoption dar. Explizite pharmako-ökonomische Studien für die Therapie mit diesem Wirkstoff stehen bisher noch nicht zur Verfügung.

Klinik

Diagnostik

Die RA, als progressive, systemische Autoimmunerkrankung, kann in **vier verschiedene Stadien** unterteilt werden. Dabei sind im ersten Stadium die Aktivitäten der Betroffenen noch nicht eingeschränkt, jedoch klagen sie über Gelenkschwellungen, Gelenkschmerzen sowie Morgensteifigkeit.

In Stadium 2 müssen erste Einschränkungen bei Freizeitaktivitäten, wie zum Beispiel Sport, ertragen werden. Die Patienten präsentieren sich mit abnehmender Gelenkbeweglichkeit, sowie Muskel- und Knorpelschwund. Das dritte Stadium zieht klare Einschränkungen im Berufs- und Freizeitleben mit sich. In Stadium 4 ist eine Selbstversorgung nicht mehr möglich. Der Krankheitsverlauf zeigt in Stadium 3 beginnende Gelenkdestruktionen und Verformungen. Im letzten Stadium sind Gelenkfehlstellungen, Unbeweglichkeit und Invalidität ersichtlich.

Durch die Einordnung der Erkrankung in ein bestimmtes Stadium lässt sich nicht nur eine Aussage zur Prognose treffen, sie stellt auch eine wichtige Voraussetzung für die Wahl der Therapie dar.

Um die RA zu diagnostizieren, sind neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, die folgenden Laborparameter von Bedeutung: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-RP sind als Entzündungsmarker relevant. Zusätzlich gibt es den **Rheumafaktor** (RF), hierbei handelt es sich um einen Antikörper. Falls dieser einen positiven Befund zeigt, deutet dies mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine RA hin.

Desweiteren gibt es noch das cyclische citrullinierte Peptid (CCP), welches eine höhere Spezifität aufweist als der RF und daher eher selten bei gesunden Menschen

→ Schwangerschaft

Der neue Antikörper TCZ darf in der Schwangerschaft nicht und in der Stillzeit nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden.

→ Pharmaökonomie

Eine rheumatoide Arthritis verursacht enorme direkte Kosten, aber auch indirekte durch frühzeitige Erwerbsunfähigkeit.



→ Vier verschiedene Stadien einer RA

Eine rheumatoide Arthritis wird – je nach Ausmaß der Beschwerden und der Einschränkung – in vier Stadien eingeteilt.

→ Rheumafaktor

Für die Diagnose wird u. a. der Rheumafaktor herangezogen.



→ Therapie

NSAR und Kortikoide helfen, die Symptome einer RA zu beherrschen, DMARD (Disease Modifying Drugs) halten den Krankheitsverlauf auf.

→ DMARD

Disease Modifying Drugs bilden die Basistherapie einer rheumatoiden Arthritis. Eine wichtige Wirkstoffklasse sind die Biologika, die die Entzündungskaskade an verschiedenen Stellen unterbrechen.



nachgewiesen wird. Dieses Antigen findet sich innerhalb des entzündeten Synovialgewebes und als zirkulierendes Antigen in der Gelenkflüssigkeit von RA-Patienten. Ergänzend stehen die gängigen bildgebenden Verfahren Röntgenuntersuchung und Sonografie zur Verfügung. Zur Aufklärung spezieller Fragestellungen werden Kernspintomografie oder Computertomografie (CT) eingesetzt.

Oftmals beginnt die Erkrankung plötzlich oder in Schüben. Dabei sind primär die kleinen Fingergelenke und Zehengelenke betroffen, welche anschwellen, schmerzen und manchmal eine rötliche Farbe aufweisen. Im fortgeschrittenen Stadium können auch Hand-, Fuß-, Schulter- oder Hüftgelenk betroffen sein. Die Symptome der RA treten morgens am gravierendsten auf. Patienten klagen über eine Morgensteifigkeit, die über eine Stunde andauern kann.

Therapie

Zurzeit stehen für die RA-Therapie eine Vielzahl von verschiedenen Behandlungsoptionen zur Verfügung. Einige sind auf die Symptome ausgerichtet (NSAR, Kortikoide) andere greifen direkt in den Krankheitsverlauf (DMARD, Biologika) ein. Die NSAR können Schmerzen, Schwellungen und Entzündung reduzieren, die Gelenkzerstörung und der weitere Verlauf der Erkrankung werden jedoch nicht beeinflusst.

Eine ähnliche Verwendung finden die Glukokortikoide, indem ihre klassische, anti-inflammatorische Wirkung ausgenutzt wird. Deren Nachteil stellen allerdings Nebenwirkungen wie z. B. Hyperglykämie, Osteoporose, Hypertension, Gewichtszunahme, und Anfälligkeit für Infektionen dar.

DMARD sind wahrscheinlich die wichtigste Arzneistoffklasse in der Therapie der RA, weil sie die Krankheitsprogression und den damit einhergehenden Verlust der Funktion stoppen können. Die Langzeitprognose wird nach dem heutigen Kenntnisstand durch eine frühzeitige, d. h. innerhalb von sechs Monaten nach Beschwerdebeginn, eingeleitete Behandlung mit einer Basistherapie, entscheidend verbessert.

Wegen des unbefriedigenden Ansprechens der Patienten auf herkömmliche Therapien, sind mit den Biologika neue Therapieoptionen geschaffen worden. Nach TNF- α - und IL-1-Antagonisten ist nun TCZ als IL-6-Antagonist für die RA-Therapie verfügbar. Alle greifen gezielt in die Entzündungskaskade der RA ein.

30 bis 40 Prozent der Patienten, die mit TNF- α -Inhibitoren behandelt werden, sprechen nicht oder nur unzureichend auf derartige Therapien an oder vertragen sie erst gar nicht. Zudem sind die Remissionsraten nur unbefriedigend. Dies zeigt den Bedarf an weiteren Behandlungsalternativen, um bei mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome bzw. eine Remission und eine effektive Hemmung der radiologischen Progression, als die vorrangigen Ziele einer modernen Therapie, zu erreichen.

Pharmazeutische Technologie

TCZ ist bisher in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich. Es gibt Durchstechflaschen mit 80 mg, 200 mg oder 400 mg. Das Antikörperkonzentrat liegt in einer Konzentration von 20 mg/ml vor, somit handelt es sich um 4-ml-, 10-ml- und 20-ml-Durchstechflaschen. Es ist generell bei allen Antikörper-Präparaten wichtig, dass die Infusionslösung streng auf Partikel und Verfärbung geprüft werden muss, um dadurch mögliche Infusionskomplikationen zu vermeiden. Die Verdünnung wird mit Hilfe eines 100-ml-Infusionsbeutels (0,9% NaCl-Lösung) unter aseptischen Bedingungen hergestellt.

Um das Konzentrat in dem Infusionsbeutel zu mischen und dabei Schaumbildung zu vermeiden, sollte der Infusionsbeutel vorsichtig umgedreht werden. Diese Vorsichtsmaßnahme ist vor allem bei Biologika wichtig, da eine Beschädigung der Antikörper durch physikalische und mechanische Kräfte relativ leicht möglich ist.

Klinische Pharmazie

Die Wirksamkeit von TCZ, im Hinblick auf eine Verbesserung der Symptomatik der RA, wurde bisher in fünf randomisierten, multizentrischen Phase-III-Doppel-

blindstudien untersucht. In diesen **Studien** wurden mehr als 4300 erwachsene Patienten mit einer aktiven RA eingeschlossen. Das Einschlusskriterium, hinsichtlich der RA, waren mindestens acht druckempfindliche und sechs geschwollene Gelenke. Eine Studie verglich die Monotherapie von TCZ mit einer MTX-Monotherapie (AMBITION-Studie).

In zwei weiteren Studien wurde der neue Antikörper in Kombination mit MTX gegen die **Kombination** Placebo mit MTX getestet (LITHE-Studie/OPTION-Studie). Hier beobachtete eine Studie vor allem radiologisch die Gelenkdestruktionen.

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls TCZ plus MTX gegen Placebo plus MTX getestet, jedoch bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf mindestens einen TNF- α -Antagonisten. In der fünften Studie wurde TCZ mit einem DMARD gegenüber einer Placebo-Gabe in Kombination mit einem DMARD untersucht (TOWARD-Studie).

Alle Studien definierten als primären Endpunkt die Anzahl der Patienten, welche nach sechs Monaten auf die Therapie angesprochen haben. Das Ansprechen auf die Therapie war als eine 20-prozentige Abnahme des Punktwertes auf einer üblichen Bewertungsskala für die Schwere der Symptome einer RA definiert. In den Studien wurden die Patienten jeweils mit 8 mg/kg KG behandelt. Die mit TCZ behandelten Patienten zeigten ein statistisch signifikant höheres Ansprechen im Vergleich zu denen in der Kontrollgruppe. Die Überlegenheit eines biologisch wirkenden Arzneimittels gegenüber einer MTX-Monotherapie konnte bei TCZ zum ersten Mal gezeigt werden.

Ein wichtiger Effekt unter der Behandlung mit TCZ, ist vor allem die Verbesserung der Nebensymptome der Patienten, wie Fieber, Fatigue und Anämie.

Ein Drug-Monitoring von Medikamenten, welche CYP-450-Substrate darstellen und eine enge therapeutische Breite aufweisen oder individuell eingestellt werden müssen, sollte in Betracht gezogen werden (außer CYP 450 2D6).

Wie bereits bei den Nebenwirkungen beschrieben, hat TCZ eine Wirkung auf Akut-Phase-Proteine, so auch auf C-RP und auf die neutrophilen Granulozyten. Dies muss bei der Interpretation der Laborparameter beachtet werden, um Infektionen immer noch frühzeitig zu diagnostizieren.

Wie auch für andere biologische Therapien der RA empfohlen wird, müssen Patienten vor Beginn der Behandlung mit TCZ auf eine **latente Tuberkulose** (TB) untersucht werden. Patienten mit latenter TB-Infektion sollten mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor eine Behandlung mit dem neuen IL-6-Rezeptorantagonisten eingeleitet wird.

Wegen des möglichen Anstieges der Lipidwerte, sollte vier bis acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit TCZ eine Bewertung der Lipidwerte erfolgen. Die Patienten sollten dann gegebenenfalls gemäß lokalen Therapieleitlinien für Hyperlipidämien behandelt werden. TCZ bietet in der Therapie der RA ein neues Wirkprinzip und somit eine weitere Therapieoption im klinischen Alltag. +

Literatur beim Verfasser

*Tocilizumab: Fertigarzneimittelname RoActemra®

Korrespondierender Autor: Katrin Ingram | Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie |
Departement Innere Medizin, CH 8091 Zürich | Kontakt: Katrin.Ingram@usz.ch

→ Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 51. Bitte beachten Sie dabei, dass die Reihenfolge der Fragen online individuell zusammengestellt ist und von der gedruckten Version abweicht. Die Teilnahme an der Fortbildung ist nur online möglich. Genauere Hinweise zur Teilnahme finden Sie auf Seite 50.

→ Studien

Zu TCZ liegen bisher fünf Studien vor, die die Wirksamkeit des neuen Wirkstoffs gezeigt haben, entweder gegenüber MTX als Monotherapie oder, kombiniert mit einem anderen DMARD, gegenüber Placebo.

→ Kombinationstherapie

Tocilizumab ist bisher für die Kombinationstherapie mit MTX zugelassen, wenn eine Behandlung mit einem anderen DMARD nicht erfolgreich war oder nicht möglich ist. Falls nötig, kann Tocilizumab auch als Monotherapie angewandt werden.



→ Latente Tuberkulose

Ehe eine Behandlung mit TCZ begonnen wird, muss bei dem Patienten eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden.