

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Einsatz von Tocilizumab bei der Rheumatoiden Arthritis (Februar 2010)

Angela Gause

Andrea Rubbert-Roth

Hartmut Michels

Markus Gaubitz

Werner- J. Mayet

und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Einleitung

Neben verschiedenen Biologika zur Inhibition von Tumor Nekrose Faktor-alpha ($TNF\alpha$) und Interleukin 1, zur B-Zell Depletion und zur selektiven T-Zell-Modulation steht für die Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis seit diesem Jahr als neues Biologikum der humanisierte monoklonale Antikörper Tocilizumab (TCZ) gegen den IL-6 Rezeptor zur Verfügung¹. Die vorliegende Empfehlung soll die Handhabung von TCZ im Alltag für Rheumatologen erleichtern und wurde von der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie erarbeitet und verabschiedet. Sie basiert auf bis September 2009 publizierten Originalarbeiten und den Anwendungsempfehlungen.

TCZ ist ein humanisierter anti-humaner Interleukin-6 Rezeptor-Antikörper (IgG1), der gentechnologisch hergestellt ist [1]. Im April 2005 wurde TCZ als weltweit erste Therapie des Castleman's Disease zugelassen [2]. TCZ wurde auch zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis und des M. Crohn geprüft [3,4].

Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) wurde 1986 identifiziert und ist ein 26-kD Glykoprotein [5,6]. IL-6 wird von lymphoiden Zellen (B- und T-Zellen) und von nichtlymphoiden Zellen (Endothelzellen, Makrophagen, Fibroblasten) gebildet. Die physiologische Serumkonzentration liegt bei 1 pg/ml, im Rahmen einer Sepsis können bis zu 1000 pg/ml gemessen werden.

IL-6 hat einen zirkadianen Rhythmus der Freisetzung mit höherem Peak am Morgen, die Halbwertszeit ist kurz und beträgt nur wenige Minuten. IL-6 hat eine pleiotrope Wirkung auf Zellen, dazu zählen Differenzierung, Aktivierung und Proliferation. Die Wirkung wird durch Bindung an den IL-6-Rezeptor (IL-6R) vermittelt, dieser liegt in löslicher und Membran gebundener Form vor. Die alleinige Bindung von IL-6 an den IL-6-Rezeptor auf der Zelloberfläche ist nicht ausreichend, um eine Signaltransduktion auszulösen. Der IL-6/IL-6R-Komplex muss hierfür erst an gp130, ein Molekül auf der Zelloberfläche binden. IL-6 scheint im Rah-

men einer Entzündung die Formation von regulatorischen T-Zellen zu unterdrücken und in Kombination mit TGF-beta die Entwicklung von pathogenen TH17 Zellen zu induzieren [7].

Die Bedeutung von IL-6 bei der rheumatoiden Arthritis (RA)

Die IL-6-Konzentration ist bei RA-Patienten in der Synovia und in der peripheren Zirkulation erhöht. Die Höhe der CRP-Werte und der Rheuma-Faktoren sind damit gut korreliert. Weiter besteht eine gute Korrelation zu der Anzahl der betroffenen Gelenke, zur Morgensteifigkeit und auch zur Gelenkdestruktion [8,9].

In der entzündlich veränderten Synovialis finden sich vermehrt IL-6-produzierende Zellen, die wiederum durch proinflammatorische Mediatoren wie $TNF\alpha$, IL-1 und IL-17 induziert werden [10].

Erhöhte IL-6-Konzentrationen im Rahmen der RA haben eine Reihe von Effekten, die in **Tabelle 1** festgehalten sind.

Wirkmechanismus von Tocilizumab

TCZ erkennt die IL-6 Bindungsstelle des humanen IL-6 Rezeptors (IL-6R). Es hemmt den IL-6 Signalweg mittels einer kompetitiven Blockade der IL-6 Bindung. TCZ erkennt sowohl den IL-6R auf der Zellmembran als auch den löslichen IL-6R im Blut und in der Synovia und verhindert die Ligand-Rezeptor Bindung [11]. Die Akutphaseproteine Serum-Amyloid A und CRP werden von der Leber nach IL-6, IL-1 und $TNF\alpha$ - Stimulation produziert. Eine CRP-Reduktion kann daher als ein Indikator für eine IL-6-Hemmung durch TCZ angesehen werden [12].

Tocilizumab bei RA

TCZ ist durch seine beschriebene Wirkung in der Lage, zahlreiche pathologische Abläufe bei der RA zu korrigieren [13-18]. Aufgrund der Verteilung der IL6 Rezeptoren wirkt TCZ auf Makrophagen, Monozyten, B- und T-Lymphozyten, Fibroblasten, Endothelzellen sowie auf Hepatozyten [6]. Erhöhte IL-6-Spiegel können bei der RA in der Synovialflüssigkeit sowie im Serum nachgewiesen werden [19].

Neben den Publikationen zur Anwendung in Japan lagen zur Zulassung in den USA und Europa 5 kontrollierte randomisierte Studien mit 4211 Patienten vor, die die Wirksamkeit von TCZ in verschiedenen Patientenpopulationen zeigen und von denen eine zusätzlich die Wirkung auf die radiologisch nachweisbaren Gelenkdestruktionen untersucht. Patientenmerkmale und Ergebnisse sind in der **Tabelle 2** zusammengefasst.

TCZ erwies sich in der AMBITION-Studie [15] in Monotherapie gegenüber MTX-Monotherapie überlegen, allerdings war in der CHARISMA-Studie (20) die Kombination von MTX mit TCZ sowohl in der Dosis 8mg/kg wie in der Dosis 4mg/kg der jeweiligen Monotherapie mit derselben TCZ Dosis und der MTX Monotherapie überlegen. Dabei handelte es sich jedoch um Patienten, die unter laufender MTX Therapie eine persistierende Krankheitsaktivität zeigten und bei denen im Rahmen der Studie MTX abgesetzt wurde.

Aus den 5 klinischen Studien wurden bisher 2583 Patienten in 2 Langzeitextensionsstudien aufgenommen (GROWTH95 und GROWTH96) [17]. In der GROWTH95 Studie werden Pati-

enten aus der OPTION Studie und in der GROWTH96 Studie Patienten aus den Studien TOWARD, AMBITION und RADIATE über 5 Jahre mit 8mg/kg TCZ weiterbehandelt. Zusätzlich werden auch die Patienten aus der LITHE Studie über 5 Jahre weiterbehandelt und beobachtet. Es werden 3 Gruppen nachverfolgt, die Monotherapie-Gruppe (aus der AMBITION Studie), die DMARD-Versager-Gruppe (aus TOWARD, OPTION und LITHE) und die TNF α -Versager-Gruppe (RADIATE). In den Interimsanalysen in Woche 108 und 132 hatten nur 3% der Patienten die Studie wegen unzureichender Wirksamkeit abgebrochen, dafür nahm der Anteil der Patienten mit ACR 20/50 und 70 Ansprechen kontinuierlich zu. Der Anteil der Patienten in DAS28-Remission bezogen auf die Zahl der Patienten in der Studie zeigte sich in der LITHE Studie zunehmend.

Empfehlungen zum Einsatz

Die Zulassung besteht für den Einsatz bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die bereits mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika (DMARD) oder TNF α -Antagonisten behandelt wurden und unzureichend angesprochen haben oder die Therapie nicht vertrugen. Nach gegenwärtigem Stand kommt TCZ in der Regel nach erfolgloser TNF α -Blocker-Therapie zum Einsatz. Die Behandlung sollte in Kombination mit Methotrexat erfolgen, Wenn Methotrexat nicht eingesetzt werden kann oder soll (z.B. bei Unverträglichkeit), ist TCZ auch zur Monotherapie zugelassen. Die empfohlene Dosis ist 8 mg/kg Körpergewicht einmal alle 4 Wochen, die Mindestdosis pro Infusion sollte 480 mg betragen. TCZ wird mit steriler pyrogenfreier Kochsalzlösung pro Infusion auf ein Volumen von 100 ml verdünnt. Die intravenöse Infusionsdauer beträgt 1 Stunde. Eine Dosisanpassung für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, ist nicht erforderlich. Bei leichter Nierenfunktionseinschränkung ist ebenfalls keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz wurde TCZ bisher nicht untersucht, ebenso wenig bei Leberfunktionsstörungen. In diesen Situationen kann TCZ in der Regel nicht empfohlen werden.

Empfohlene Ausgangs- und Kontrolluntersuchungen

Bei einer aktiven Infektion darf eine Therapie mit TCZ nicht begonnen werden. Zu Beginn der Therapie müssen CRP, BSG, Blutbild, Leberenzymwerte, Cholesterin und Kreatinin vorliegen. Ein Tuberkulose-Screening wird ebenso wie beim Einsatz der TNF α -Antagonisten empfohlen, darüber hinaus auch ein Hepatitis B- und C-Screening vor Therapiebeginn. Patienten mit latenter Hepatitis B und C wurden bisher bis auf Einzelfälle nicht mit TCZ behandelt, so dass der Einsatz von TCZ in diesen Fällen aufgrund der fehlenden Datenlage eher nicht zu empfehlen ist.

Durch die Hemmung der CRP-Bildung in der Leber kann es im Fall einer Infektion nicht oder nur verzögert zu einem Anstieg kommen, so dass das CRP als Infektionsmarker bei Patienten, die mit TCZ behandelt werden, nur eingeschränkt zu verwenden ist.

Ebenso wird bei Diabetes mellitus und einer Divertikulose eine besondere Abwägung der Risiken einer Therapie mit TCZ empfohlen. Bei unkomplizierten Verläufen sollten die Patienten besonders aufgeklärt und überwacht werden. Bei bereits häufig aufgetretenen Antibiotika-pflichtigen Infektionen wird von der Anwendung von TCZ abgeraten.

Zum Monitoring der RA sind vor Beginn der Therapie DAS28, Funktionsstatus sowie ein aktueller Röntgenunterstatus erforderlich. Der klinische Effekt von TCZ setzt gewöhnlich einige Wochen nach Therapiebeginn ein. Die Patienten sollten zumindest dreimonatlich kontrolliert werden, initial ist jedoch ein engmaschigeres Monitoring insbesondere von Blutbild, Transaminasen und Cholesterin (incl. ggf. Differenzierung von HDL- und LDL-Cholesterin) anzuraten. Eine adäquate Verbesserung liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

DAS 28-Abfall um mindestens 1,2

DAS 28 unter 2,6.

Nach 3 Monaten kontinuierlicher Therapie und partiellem Ansprechen kann bei vielen Patienten durch Fortführung der TCZ Infusionen noch eine signifikante klinische Besserung erreicht werden [21]. Falls es nach 6 Monaten zu keinem signifikantem klinischen Ansprechen gekommen ist, sollte in der Regel die TCZ-Therapie beendet werden.

Kontraindikationen

Eine gesicherte Unverträglichkeit von TCZ und eine aktive Infektion stellen absolute Kontraindikationen gegen TCZ dar. Vom Einsatz bei schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz ist abzuraten. Da keine Daten zur Anwendung von TCZ bei schwangeren Patientinnen vorliegen, ist eine Anwendung in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen sollten während der Therapie mit TCZ und 6 Monate nach Beendigung der Therapie sichere kontrazeptive Maßnahmen anwenden. Im Fall einer Infektion (z.B. Pneumonie, septische Arthritis, Abszess, opportunistische Infektion) muss eine geplante Infusion ausgesetzt werden. Vor geplanten großen (wie z.B. abdominalen) Operationen wird von der holländischen Rheumatologen Gesellschaft eine Therapiepause von 4 Halbwertszeiten (4 x 240 Stunden bzw. 40 Tage) empfohlen [22], in den Empfehlungen aus Japan wird ein Mindestabstand von 2 Wochen nach der letzten Infusion gefordert [23].

Kontrolluntersuchungen

Wegen möglicher Veränderungen des Blutbilds, der Leberwerte und des Cholesterins werden Kontrollen dieser Werte vor jeder Infusion zumindest im ersten Vierteljahr der Behandlung empfohlen, danach in der Regel vierteljährlich. Die ggf. erforderlichen Kontrolluntersuchungen für Begleittherapien wie MTX sind separat zu beachten.

Infusion

Die Infusion erfolgt ohne Prämedikation über 1 Stunde. Vor, während und nach der Infusion sind Puls- und Blutdruckkontrollen erforderlich. Im Fall einer leichten Unverträglichkeitsreaktion muss die Infusion gestoppt werden und kann nach dem Abklingen im Ermessen des behandelnden Arztes fortgeführt werden.

Für schwere allergische Reaktionen ist eine Notfallausstattung bereitzuhalten, das Praxispersonal muss mit der Notfallbehandlung vertraut sein.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit TCZ sind Infektionen, gastrointestinale Beschwerden, Hypertonus, Kopfschmerzen, Leberwerterhöhungen, Veränderungen des Lipidstoffwechsels und Leukopenien.

In den publizierten Studien waren Nebenwirkungen in den Verum-Gruppen häufiger als in den Placebo-Gruppen. An Infektionen kamen vor allem Atemwegsinfektionen (z.B. TOWARD 12 % versus 10%), und Weichteilinfektionen (5% versus 3%) vor. Meist konnte die Behandlung mit TCZ nach Abklingen der Infektion ohne Rezidiv fortgesetzt werden. Die Rate schwerer Infektionen, die zum Studienabbruch führten, betrug in der TOWARD Studie 5,9 pro 100 Patientenjahre in der TCZ Gruppe und 4,7 in der Kontrollgruppe. Innerhalb des Phase III Studienprogrammes und den danach anschließenden Langzeitstudien wurde von insgesamt 7 Tuberkulosefällen (meist in Ländern mit erhöhter Tuberkuloseprävalenz) berichtet, die im Mittel mehr als 18 Monate nach Therapiebeginn auftraten. Ein Tuberkulosescreening war innerhalb des Studienprogrammes obligat, im positiven Fall wurde gemäß lokalen Richtlinien verfahren. Aus der TOWARD Studie wird eine Mycobakterium avium-Infektion berichtet.

Eine Zwischenanalyse gepoolter Daten von 3857 Patienten, die im Mittel 1,48 Jahre mit TOZ behandelt worden waren ergab eine Häufigkeit von 15,1 schweren unerwünschten Ereignissen pro 100 Patientenjahre [17]. Die Abbruchrate als Folge dieser Ereignisse betrug 6,5 pro 100 Patientenjahre. Für die übrigen unerwünschten Ereignisse ergaben sich folgende Häufigkeiten: 4% Neutropenien Grad 3-4; 4,4 schwere Infektionen pro 100 Patientenjahre, 10 Todesfälle an schweren Infektionen, am häufigsten Pneumonien und Zellulitis (bakterielle Weichteilinfektionen). 9 opportunistische Infektionen wurden berichtet (0,2 pro 100 Patientenjahre): 1 Mykobakterium avium-Infektion, 1 mykobakterielle Harnwegsinfektion, 1 Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, 1 Candida-Osteomyelitis, 1 gastrointestinale Candidiasis, 1 Pilzösoophagitis und 1 Pilzsinusitis. Bösartige Erkrankungen wurden mit einer Rate von 1,67/100 Patientenjahre beobachtet.

In der Literatur wird in einem Fall von einer Leukenzephalopathie berichtet, die zunächst verdächtig auf eine PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) war, JC Virus wurde jedoch nicht nachgewiesen, so dass eine mögliche Assoziation zur TCZ Therapie diskutiert wurde. [24].

Auch gastrointestinale Beschwerden kamen insgesamt in der TCZ-Gruppe häufiger vor als in der Kontrollgruppe. Es handelte sich um Übelkeit, Bauchschmerzen und Mucositis. Einige Fälle von Darmperforationen mit nachfolgender Peritonitis sind beschrieben. Nach den Daten einer Gesamtauswertung mit Stand 2/2009 bei insgesamt 6492 Patientenjahren ergab sich für Darmperforationen eine Rate von 2,8 pro 1000 Patientenjahre [25]. Die Perforationen waren überwiegend im Kolon lokalisiert und waren assoziiert mit vorangegangenen Endoskopien, der Einnahme von Glukokortikoiden und/oder NSAR und einer anamnestischen Ulkuskrankheit.

Laborabweichungen

Als relevante laborchemische Nebenwirkungen können Neutropenien, Leberwerterhöhungen und Erhöhungen des Serum-Cholesterins auftreten, in den Studien wurde kein Zusammenhang von Infektionen mit den Neutropenien beobachtet. Bei den wenigen beobachteten

Neutropenien Grad 3 (Neutrophile zwischen 500 und 1000/ μ l) normalisierten sich die Werte nach Unterbrechung der Therapie bzw. Dosisreduktion (detaillierte Empfehlungen zur Dosisanpassung finden sich in der Fachinformation).

Erhöhungen der Leber-Transaminasen lagen meist innerhalb des 3-fachen oberen Normbereichs, und traten in der Regel 2 Wochen nach der Infusion auf. Selten kam es zu erhöhten indirekten Bilirubin-Spiegeln. Eine klinisch relevante Hepatitis oder Leberversagen wurde in keinem Fall beobachtet.

Anstiege des Nüchtern-Cholesterins traten bei TCZ-behandelten Patienten auf, der Anstieg ist besonders in den ersten 6 Wochen der Therapie festzustellen, danach ist meist keine weitere Steigerung zu beobachten. Die LDL/HDL-Relation bleibt meist konstant, eine Normalisierung der Werte wird in der Regel durch eine Statin-Therapie erreicht. Bisher ist nicht bekannt, ob die Dyslipidämie klinische Konsequenzen besitzt.

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen traten in den mit TCZ behandelten Gruppen häufiger auf als in denen mit Placebo (6,9 % versus 5,1 %). Es handelte sich um Hypertonus, Kopfschmerzen und Urtikaria. Gelegentlich (in 0,3 %) musste die Therapie wegen **einer** Überempfindlichkeit beendet werden. Aus der TOWARD Studie ist eine schwere anaphylaktische Reaktion berichtet, die zum Studienabbruch führte. Weitere leichte Infusionsreaktionen wurden beobachtet, die bei den folgenden Infusionen nicht mehr auftraten.

Kombinationstherapie

Bei MTX-Unverträglichkeit oder -kontraindikation ist eine Kombination mit anderen konventionellen DMARDs nach den Daten der TOWARD Studie möglich, die Kombination mit anderen Biologika kann derzeit nicht empfohlen werden.

Monotherapie

TCZ kann gemäß Zulassungstext bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine Fortführung der MTX Therapie nicht möglich oder sinnvoll erscheint. In der Ambition Studie zeigte sich TCZ in der Monotherapie einer Monotherapie mit MTX überlegen, wobei in dieser Studie RA Patienten verglichen wurde, die zuvor kein MTX gehabt hatten oder zumindest auf eine frühere MTX Therapie nicht versagt hatten. Ob eine Umstellung auf TCZ in der Monotherapie auch bei Patienten angezeigt ist, die auf eine frühere MTX Therapie versagt haben, ist formal nicht untersucht und Gegenstand derzeit laufender Studien.

Fazit

Mit TCZ steht ein neues effektives Therapieprinzip für die Anwendung bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis zur Verfügung. Eine engmaschige Überwachung und Kontrolle vor allem wegen möglicher Infektkomplikationen ist wie bei den anderen Biologika erforderlich.

Tabelle 1: Auswirkungen erhöhter IL-6-Konzentrationen bei der RA [10]:

- Anstieg der Akute-Phase-Parameter wie z.B. CRP
- Autoantikörperinduktion erhöht via Modulation der B-Zell Differenzierung (Rheumafaktoren, Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide)
- Osteoklastenaktivierung (Osteoporose)
- Megakaryozytenreifung (Thrombozytose)
- T-Zellaktivierung
- Induktion der Neutrophileninvasion in die Synovia
- Induktion von VEGF (vascular endothelial growth factor), der bei der Pannus-Formation eine Rolle spielt
- Pathogenese der RA-assoziierten Anämie durch Induktion von Heparin in Hepatozyten.

Tabelle 2: Zulassungsrelevante Studien zu TCZ

Studie Jahr (Pub.)	Erstautor	n / Krkh-Dauer / Start-DAS 28 Studienarme	Vorbehandlung	ACR20 – 50 – 70 (%) TCZ vs ACR 20 – 50 .70 (%) Kontrolle	Remission (%) TCZ vs Remission (%) Kontr.
AMBITION 2008 [15]	Jones	683 / 6,4 Jahre / 6,8 8mg/kg TCZ vs MTX Mono	MTX naiv oder beendet > 6 mo	70 - 44 -28 TCZ 8 mg/kg 53 - 34 - 15 MTX	34 TCZ 12 MTX
OPTION 2008 [18]	Smolen	622 / 7,5 Jahre / 6,8 8mg/kg TCZ vs 4 mg/kg TCZ vs Placebo ;alle Arme : MTX 10-25mg/Woche	MTX oder anderes DMARD (inc. TNF-Hemmer) - Versagen	59 - 44 - 22 TCZ 8 mg/kg 48 - 31 - 12 TCZ 4 mg/kg 26 - 11 - 2 Kontrolle	27 TCZ 8 mg/kg 13 TCZ 4 mg/kg 0,8 Kontrolle (DAS28<2,6)
LITHE 2008 [14,16]	Kremer	1190 / 9,3 Jahre / 6,5 8mg/kg TCZ vs 4mg/kg TCZ vs Placebo; alle Arme: MTX	MTX-Versagen		47 TCZ 8 mg/kg 8 Kontrolle (DAS28 < 2,6)
TOWARD 2008 [14]	Genovese	1220 / 9,8 Jahre / 6,7 8mg/kg TCZ vs Placebo; beide Arme: DMARD Fortführung	Aktivität unter verschiedenen DMARD (MTX, LFN, SSZ, HCQ etc.) und Kombinationen	60,8 – 37,6 – 20,5 TCZ 8 mg/kg 24,5 – 9,0 – 2,9 Kontrolle	30,2 TCZ 8mg/kg 3,4 Kontrolle
RADIATE 2008 [13,14]	Emery I.	499 / > 11 Jahre / 6,8 8mg/kg TCZ vs Placebo; beide Arme: MTX	Versagen eines oder mehrerer TNF-Hemmer	50 – 29 – 12 TCZ 8 mg/kg 10 – 4 – 1 Kontrolle	30 TCZ 8 mg/kg 2 Kontrolle

Abkürzungen: n= Zahl der Studienteilnehmer; Krkh-Dauer: mittlere Krankheitsdauer bei Studienbeginn; Start-DAS 28: mittlerer DAS 28 bei Studienbeginn

Anhang:

Tocilizumab bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

Bei systemischer JIA (SJIA) korrelieren die Serum-IL-6-Konzentrationen mit dem Ausmaß und der Schwere der Gelenkbeteiligung, mit den Fieberschüben, der Thrombozytose, der Wachstumsverzögerung und der Osteoporose [26,27].

In Phase-II-Studien konnten bei mit TCZ behandelten SJIA-Patienten nachhaltige Besserungen der Gelenkmanifestationen und der systemischen Aktivität nachgewiesen werden [3,28].

Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie bestätigte diese Effekte und führte zur Zulassung von TCZ zur Behandlung der SJIA in Japan [29]: 56 Patienten mit SJIA (Alter 2-19 Jahre, Krankheitsdauer 4,5 +/- 3,6 Jahre) erhielten in einer sechswöchigen „Open-label lead-in“-Phase alle 2 Wochen 8 mg TCZ/kg KG; 13 der 56 Patienten sprachen nicht an. Patienten, die einen ACR-Ped 30-Score sowie eine CRP-Serumkonzentration von ≤ 5 mg/l erreicht hatten, wurden doppelblind randomisiert einer Verumgruppe (20 Patienten) oder einer Placebogruppe (23 Patienten) zugeordnet und für weitere 12 Wochen behandelt. Zu beachten ist, dass entsprechend dem Studiendesign („Withdrawal“-Studie, wie bei allen anderen bisher im Kindesalter durchgeführten Biologika-Studien) nur solche Patienten in die Auswertung der Placebo-kontrollierten Studienphase eingingen, die initial auf TCZ angesprochen hatten. Primäre Endpunkte waren die Aufrechterhaltung des ACR-Ped 30-Score und der CRP-Serumkonzentration ≤ 5 mg/l, was von 4 der 23 (17%) mit Placebo behandelten Patienten und von 16 der 20 (80%) der mit TCZ behandelten Patienten erreicht wurde ($p < 0,0001$). An der anschließenden 48-wöchigen „Open-Label Extension“-Phase nahmen 48 Patienten teil, von denen im Verlauf der Extensionsphase 47 (98%) einen ACR Ped 30, 45 (94%) einen ACR Ped 50 und 43 (90%) einen ACR Ped 70 erreichten.

Häufige unerwünschte Wirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege und Gastroenteritiden. Zu den 16 schweren unerwünschten Wirkungen („severe adverse events“, 2x in der „Open-label lead-in“-Phase, 1x in der Doppelblindphase, 13x in der „Open-label Extension“-Phase) gehörten Bronchitiden, Gastroenteritiden, anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Blutung (1x) sowie eine EBV-Infektion plus Leberwerterhöhung (1x). Darüber hinaus wurden Serum-Cholesterin-Erhöhungen (4x) und in einer anderen Studie Glukosurien beobachtet (2 von 11 Patienten) [3].

Die SJIA ist eine schwierig behandelbare Erkrankung mit potentiell ernster Prognose und gelegentlich lebensbedrohendem Verlauf. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Methotrexat und Glukokortikoide ansprechen bzw. bei inadäquatem Glukokortikoid-Dauerbedarf sowie unzureichender Wirkung einer TNF α -Blockade, erscheint ein individueller Heilversuch mit Anakinra (30) oder mit TCZ gerechtfertigt. Eine Empfehlung zur Reihenfolge (zunächst Anakinra oder TCZ) kann aufgrund bisher fehlender vergleichender Untersuchungen nicht gegeben werden und bleibt damit in der Entscheidung des behandelnden Kinderrheumatologen. Als Therapieerfolgsparameter sind neben den klinischen Besserungen am Bewegungsapparat auch die Normalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit und der Entzündungswerte (BSG,CRP) geeignet [3].

Literaturverzeichnis

1. Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res* 1993; 53(4):851-856.
2. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106(8):2627-2632.
3. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3):818-825.

4. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(4):989-996.
5. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74(1):1-10.
6. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 Suppl 2:S2.
7. Choy E. Inhibiting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(5):413-417.
8. Kotake S, Sato K, Kim KJ et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996; 11(1):88-95.
9. Uson J, Balsa A, Pascual-Salcedo D et al. Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol* 1997; 24(11):2069-2075.
10. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH et al. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *J Clin Invest* 1989; 83(2):585-592.
11. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(12):1731-1740.
12. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003; 30(7):1426-1435.
13. Emery P, Keystone E, Tony HP 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(11):1516-1523.
14. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10):2968-2980.
15. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2009.
16. Kremer JM, Fleischmann RM, Brzezicki P et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: The LITHE study. *EULAR* 2009 2009; Copenhagen(Vortrag OP 157).
17. Rubbert-Roth A, Heinzl S. Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis. *Arzneimitteltherapie* 2009; 10.

18. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A 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(9617):987-997.
19. Lipsky PE. Interleukin-6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 Suppl 2:S4.
20. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2817-2829.
21. Keystone E, John A, Wong K. Benefit of continuing treatment beyond 12 weeks in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. 2009: P411/P412-acr.confex.com/acr/2009/webprogram/Paper11664.html and 11673.
22. Dutch Rheumatology Society. Indication and treatment of rheumatoid arthritis with tocilizumab (anti-IL-6 therapy). Position Paper 2009; 10:1-6.
23. Koike R, Harigai M, Atsumi T et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009; 19(4):351-357.
24. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med* 2009; 48(15):1307-1309.
25. Van Vollenhoven RF, Keystone E, Furie R et al. Gastrointestinal Safety in Patients with Rheumatoid Arthritis treated with Tocilizumab: Data From Roche Clinical trials. 2009: P1613-acr.confex.com/acr/2009/webprogram/Paper11711.html.
26. De Benedetti F., Massa M, Robbioni P et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34(9):1158-1163.
27. De Benedetti F., Martini A. Targeting the interleukin-6 receptor: a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum* 2005; 52(3):687-693.
28. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(6):R1281-R1288.
29. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617):998-1006.
30. Manger B, Gaubitz M, Michels H, Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen zur Therapie mit Interleukin-1-beta-blockierenden Wirkstoffen. *Z Rheumatol* 2009;68:766-771.