

Jahrgang 36

Nummer 4/2014

Tofacitinib (UP. Masche)	13
Mit Tofacitinib wird eine weitere biologische Substanz zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis angeboten. In anderen europäischen Ländern ist dieses oral verabreichbare Medikament wegen eines als ungünstig eingestuften Nutzen-Risiko-Verhältnisses bisher nicht zugelassen.	
Belimumab (UP. Masche)	15
Belimumab ist das erste Biologikum zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses. Gemäss den bisherigen Erfahrungen verspricht es aber keine überragende Wirkung, und zudem ist es bei den schweren Krankheitsformen mit Nieren- oder ZNS-Beteiligung nicht untersucht.	

Synopsis

Tofacitinib

UP. Masche

Tofacitinib (Xeljanz®) ist ein neues, oral verabreichbares Medikament zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis.

Chemie/Pharmakologie

Tofacitinib wirkt als Hemmer der sogenannten *Janus-Kinasen*. Diese Bezeichnung beruft sich auf den doppelköpfigen Gott Janus, weil diese Kinasen zwei fast identische, sich funktionell aber unterscheidende Phosphat-übertragende Bereiche aufweisen. Bei den Janus-Kinasen handelt es sich um zytoplasmatische Tyrosinkinase, die an der intrazellulären Signalübertragung beteiligt sind. Ihre Aktivierung löst eine Kaskade aus, bei der mit Hilfe von STAT-Proteinen («signal transducer and activator of transcription») die Expression von Genen stimuliert wird, deren Produkte bei Entzündungs- und Autoimmunprozessen eine Rolle spielen. Von den Janus-Kinasen sind verschiedene Formen bekannt; JAK1 und JAK3 sind diejenigen, gegenüber denen Tofacitinib die höchste Affinität zeigt. Aus der Blockade der Janus-Kinasen leitet sich der immunmodulierende bzw. -suppressive Effekt von Tofacitinib ab.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Tofacitinib misst man nach rund 1 Stunde den maximalen Plasmaspiegel. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 74%. Tofacitinib wird zu 70% metabolisiert, wofür CYP3A4 und in geringerem Mass CYP2C19 verantwortlich sind; die restlichen 30% werden unverändert renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 3 Stunden. Bei reduzierter Nieren- oder Leberfunktion nimmt die Clearance von Tofacitinib ab.^{1,3}

Klinische Studien

Zu Tofacitinib liegen mehrere Doppelblindstudien vor, die bei Erwachsenen mit einer aktiven rheumatoiden Arthritis

durchgeführt worden sind. Mehrheitlich waren es Personen, bei denen die bisherige Basistherapie nicht genügend gewirkt hatte oder nicht vertragen worden war; diesen wurde Tofacitinib oder Placebo verabreicht, zusätzlich zu Methotrexat oder anderen Basismedikamenten und, sofern nötig, zusätzlich zu niedrigdosierten Steroiden (Prednison-Äquivalenzdosis ≤ 10 mg pro Tag) und Schmerzmitteln. Als primäre Endpunkte wählte man die drei Messinstrumente, die in Tabelle 1 beschrieben sind und die bei der rheumatoiden Arthritis häufig verwendet werden; beim DAS28 zählte der Anteil der Personen, bei denen der Wert unter 2,6 gesunken war.

In zwei *Dosisfindungsstudien* liess sich zeigen, dass die Schwelle der Tofacitinib-Dosis, ab der man eine signifikante Verbesserung hinsichtlich ACR20-Wert erwarten kann, bei 2-mal 3 mg pro Tag liegt.^{4,5}

Von den Phase-III-Studien, in denen die klinische Wirksamkeit von Tofacitinib geprüft wurde – in jeweils zwei Dosierungen (2-mal 5 bzw. 10 mg/Tag) –, sind sechs in vollem Umfang publiziert (sie trugen alle das Kürzel «ORAL» plus eine zusätzliche, individuelle Bezeichnung). Grundsätzlich weisen sie grosse Ähnlichkeiten auf; die Hauptunterschiede liegen in der Studiendauer und in der vorgängigen Basistherapie.

Die als «ORAL-Sync» bezeichnete Studie erstreckte sich über 1 Jahr und zählte 785 Personen; sie hatten als bisherige Basistherapie entweder nur nicht-biologische Medikamente oder bereits auch biologische Substanzen bekommen, so dass der Einsatz von Tofacitinib (oder Placebo) einer Zweit- bzw. Drittlinientherapie entsprach. In der Placebo-Gruppe wurden nach 3 Monaten alle Personen, bei denen die Anzahl der geschwollenen Gelenke nicht um mindestens 20% abgenommen hatte, auf Tofacitinib umgestellt; nach 6 Monaten fand obligat ein Wechsel auf Tofacitinib statt. Der ACR20-Wert (nach 6 Monaten) betrug unter der niedrigeren Tofacitinib-Dosis 52%, unter der höheren 57% und unter Placebo 31%, die Veränderung der HAQ-DI-Punktezahl (nach 3 Monaten) $-0,44$, $-0,53$ und $-0,16$ und die Ansprechraten beim DAS28 (nach 6 Monaten) 9%, 13% und 3%.⁶

Die anderen fünf Studien lieferten in Bezug auf ACR20, HAQ-DI und DAS28 gleichartige Resultate. Deshalb sollen nur noch