

## RHEUMATOIDE ARTHRITIS

# Immunbiologische Therapie mit dem IL-1 Rezeptorantagonisten Anakinra

- ▶ Wirkprofil Anakinra
- ▶ Studie zur Verträglichkeit
- ▶ Klinische Erfahrungen

## ZUM THEMA

*Anakinra, der erste rekombinante Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1ra), wurde im November 2001 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Für Europa liegt die Zulassung ebenfalls vor.*

*Anakinra wird in Fertigspritzen mit 100 mg Wirkstoff einmal täglich subkutan appliziert. Die terminale Halbwertszeit beträgt vier bis sechs Stunden, die maximale Plasmakonzentration wird nach vier bis sieben Stunden erreicht. In klinischen Studien wurde die gute Wirkung auf die Funktionskapazität der Patienten mit rheumatoider Arthritis ebenso wie die gute Verträglichkeit dokumentiert.*

Ul III  
25.128  
- 6.12.01  
ZB MED



Springer

**P**roinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) werden bei rheumatoider Arthritis im Übermaß exprimiert. Ihre endogenen Gegenspieler – der physiologische IL-1 Rezeptorantagonist einerseits und TNF-Rezeptoren oder TNF-Antikörper andererseits – sind nicht in ausreichendem Maß vorhanden, um den durch IL-1 und TNF- $\alpha$  induzierten Zerstörungsprozess aufhalten zu können.

Nach neueren Erkenntnissen, so *William P. Arend, Denver/USA*, beeinflusst IL-1 in erster Linie Mechanismen, die zur Knorpel- und Knochenzerstörung führen und hemmt außerdem die körpereigenen Reparaturmechanismen, während TNF- $\alpha$  primär eine Induktion der Entzündung bewirkt. Demzufolge wird durch die Hemmung von TNF- $\alpha$  eine effektive Entzündungshemmung erreicht. Die Hemmung von IL-1 führt zu einer Reduktion der Gewebeschädigung und hat sich in Tiermodellen bei der erosiven Arthritis als besonders wirksam erwiesen (van den Berg et al., *Arthritis Res* 2001).

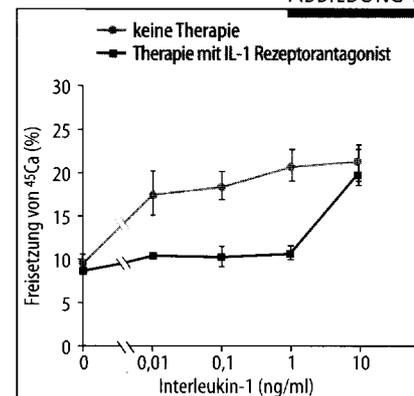
### Funktionen von IL-1 und TNF- $\alpha$ bei rheumatoider Arthritis

Die für rheumatoide Arthritis typischen lokalen Knochenerosionen entstehen bereits sehr früh im Krankheitsverlauf, wobei das Ausmaß der Erosionen mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Während sich beim Gesunden Knochenresorption und Knochenneubildung in einem physiologischen Gleichgewicht befinden, ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Aktivität osteoklastenartiger Zellen, die der entzündlich veränderten Synovialis entstammen, erhöht, erläuterte *Steven R. Goldring, Boston/USA*. Hinzu kommt die erosionsfördernde Aktivität von Zytokinen, die bei rheumatoider Ar-

thritis von der Synovialis vermehrt produziert werden. Zu diesen Zytokinen, die die Osteoklasten-Differenzierung und -Aktivierung direkt oder indirekt induzieren, gehören IL-1, TNF- $\alpha$ , Parathormon (PTH), Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (M-CSF) und RANKL (Rezeptor Aktivator von NF- $\kappa$ B Ligand), auch als ODF (Osteoklasten-differenzierender Faktor) bezeichnet. Therapeutika, die die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption hemmen, sind ein rationaler Therapieansatz zur Reduktion des lokalen Knochenverlustes bei rheumatoider Arthritis, betonte *Goldring*.

Wie *Seckinger et al.* bereits 1990 gezeigt haben, kann die IL-1-induzierte Knochenresorption durch die Gabe von IL-1 Rezeptorantagonisten blockiert werden. Belegt wurde dies anhand der Hemmung der Freisetzung von radioaktiv markiertem Kalzium ( $^{45}\text{Ca}$ ) aus dem Knochen (Abb. 1). Anakinra (Kineret®), der erste rekombinante humane IL-1 Rezeptorantagonist, ist somit in der Lage, IL-1 kompetitiv zu hemmen.

ABBILDUNG 1



▲ *Der Interleukin -1 (IL-1) Rezeptorantagonist blockiert die IL-1-induzierte Knochenresorption (modifiziert nach Seckinger et al., *J Immunol* 145: 4181-4184; 1990)*