

Empfehlungen zur Therapie mit Interleukin-1 β blockierenden Wirkstoffen

Bernhard Manger, Markus Gaubitz, Hartmut Michels
und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

2009

Zusammenfassung

Als Interleukin-1 β (IL-1 β) blockierender Wirkstoff steht in Deutschland bislang Anakinra (ANR) zur Verfügung (Stand: August 2009), das Erwachsenen in einer Dosierung von 100 mg/Tag, Kindern mit 1-2 mg/kg Körpergewicht/Tag (Tagesmaximaldosis 100 mg) subkutan verabreicht wird. Nach den vorliegenden, durch die Datenlage gestützten Erfahrungen empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie folgende Indikationen für ANR:

1) Rheumatoide Arthritis nach Versagen zweier über mindestens 6 Monate verabreichter konventioneller Basistherapeutika (DMARD), eines davon Methotrexat (MTX). 2) Adultes Still-Morbus sowie systemische juvenile idiopathische Arthritis („juvener Morbus Still“) bei unzureichendem Ansprechen auf Glucocorticoide bzw. inadäquatem Dauerbedarf sowie Versagen eines konventionellen DMARD, in der Regel MTX. Bei beiden Indikationen muss die Mitbetreuung und Verlaufsdokumentation durch einen internistischen Rheumatologen bzw. Kinderrheumatologen gewährleistet sein. Als weitere Option für eine Behandlung mit ANR werden aufgrund der Datenlage die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) empfohlen.

Abgeschlossene Phase III-Studien mit Wirkungsnachweis für CAPS liegen für das Fusionsprotein Rilonacept (RIL) sowie für den monoklonalen IL-1 β -Antikörper Canakinumab vor. In den U.S.A. ist RIL unter dem „Orphan Drug Status“ für die Behandlung von CAPS zugelassen.

Schlüsselwörter

Interleukin-1 β -Blockade; Anakinra; Rilonacept; Canakinumab; adultes Still-Syndrom; systemische juvenile idiopathische Arthritis; hereditäre periodische Fiebersyndrome

Abstract

In Germany, the only available interleukin-1 β (IL-1 β) blocking agent is anakinra (ANR) (as of August 2009) which is given subcutaneously at a dosage of 100 mg/day (adults) and 1-2 mg/kg body weight/day (maximum 100 mg/day) (children), respectively. Based on published data and clinical experience the “Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie“ recommends the following indications for ANR: 1) Rheumatoid arthritis, if the treatment with two DMARDs (one of the two methotrexate, MTX) for at least 6 months has failed. 2) adult-onset and juvenile-onset Still’s disease (systemic juvenile idiopathic arthritis) in case of an insufficient response to glucocorticoids or requirement of an inadequate long-term dosage as well as a failure of a conventional DMARD, usually MTX. For both indications the treatment should be supervised and documented by a rheumatologist or paediatric rheumatologist. An additional treatment option for IL-1 blocking therapy are Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS).

The efficacy of the fusion protein rilonacept (RIC) and of the monoclonal antibody canakinumab in the treatment of CAPS has been proven by randomized, placebo-controlled trials. In the U.S.A., RIL was recently approved by the FDA for the treatment of CAPS under the “Orphan Drug Status”.

Keywords

Interleukin-1 β blockade; Anakinra; Rilonacept; Canakinumab; adult-onset Still’s disease; systemic juvenile idiopathic arthritis; hereditary periodic fever syndromes

I. Wirkstoffe

Interleukin-1 β (IL-1 β) spielt neben Tumornekrosefaktor (TNF) α eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Entzündungsreaktion verschiedener rheumatologischer Erkrankungen. Mitte des Jahres 2009 sind drei verschiedene Biologika, deren Wirkmechanismus auf der Blockierung des Zytokins IL-1 β beruht, zugelassen oder befinden sich in klinischen Phase III-Studien. Es sind dies der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra (ANR), das IL-1 β Rezeptor-Fusionsprotein Rilonacept (RIC) und der humane IL-1 β Antikörper Canakinumab (CAM).

Anakinra (ANR) ist ein rekombinantes Protein, das mit Ausnahme der fehlenden Glykosylierung und eines zusätzlichen Methioninrestes mit einem physiologischen IL-1-Rezeptorantagonisten identisch ist. Es ist zugelassen zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat (MTX) bei Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit MTX angesprochen haben. Die empfohlene Dosierung ist eine s.c. Gabe von 100 mg/Tag. Als Voraussetzung für eine Therapie mit ANR empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie:

1. Gesicherte Diagnose einer RA

- a) Trotz sachgerechter Behandlung weiterhin aktive Erkrankung (DAS > 3,2 und/oder deutliche radiologische Progression), d.h. Versagen zumindest zweier konventioneller Basistherapeutika, eines davon Methotrexat; diese Therapie sollte allein oder in Kombination in adäquater Dosis über einen ausreichend langen Zeitraum (in der Regel 6 Monate) erfolgt sein. Derzeit ist in Deutschland Anakinra nur in Kombination mit MTX zugelassen.
- b) Kontinuierliche Mitbetreuung und Dokumentation durch einen internistischen Rheumatologen oder eine internistisch-rheumatologische Abteilung unter Verwendung validierter Messinstrumente (Disease Activity Score (DAS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), visuelle Analogskalen, serologische Entzündungsparameter) [1].

2. Adulter Morbus Still

- a) Unzureichendes Ansprechen auf Glucocorticoide bzw. inadäquater Dauerbedarf und mindestens ein konventionelles DMARD (in der Regel MTX)
- b) Kontinuierliche Mitbetreuung und Dokumentation (Krankheitsaktivität, funktionelle und strukturelle Schäden) durch einen internistischen Rheumatologen oder eine internistisch-rheumatologische Abteilung.

3. Systemische juvenile idiopathische Arthritis

- a) Unzureichendes Ansprechen auf Glucocorticoide bzw. inadäquater Dauerbedarf und mindestens ein konventionelles DMARD (in der Regel MTX)
- b) Kontinuierliche Mitbetreuung und Dokumentation (Krankheitsaktivität, funktionelle und strukturelle Schäden) durch einen Kinderreumatologen bzw. eine pädiatrisch-rheumatologische Abteilung.

4. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS) (vgl. Abschnitt 4: Hereditäre Autoinflammationssyndrome)

II. Empfehlungen zum Einsatz von Anakinra

1. Rheumatoide Arthritis

Die Zulassungsstudien für ANR bei RA umfassen eine doppelblinde Dosisfindungsstudie an 472 Patienten über 24 Wochen, bei der in der höchsten Dosisgruppe (150 mg/Tag) 43% der Patienten eine ACR-20-Response gegenüber 27% in der Placebo-Gruppe erreichten, und eine offene Extensionsphase über weitere 24 Wochen [2;3]. In einer weiteren Studie wurde bei 419 nicht ausreichend auf MTX ansprechenden Patienten zusätzlich ANR in unterschiedlichen Dosierungen oder Placebo gegeben. Bei einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Verumgruppe beim Prozentsatz der ACR 20 und ACR 50 Responder [4]. Eine Therapie mit ANR führte auch zu einer signifikanten Verlangsamung der radiologischen Progression gegenüber Placebo [5;6]. Daten zum Einsatz bei früher RA existieren bislang nicht. Trotz fehlender direkter Vergleichsstudien besteht Konsens darüber, dass ANR in der Behandlung der RA weniger effektiv ist als TNF-Blocker [7]. Bei einzelnen Patienten kann es durchaus befriedigende bis gute Wirksamkeit zeigen.

In großen multizentrischen Studien wurde die Verträglichkeit von ANR untersucht. Es zeigte sich auch bei dreijähriger kontinuierlicher Applikation ein akzeptables Sicherheitsprofil. Bisher gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Tuberkuloseinzidenz durch ANR. Bei Vorliegen von Infekten sollte eine ANR-Therapie nicht begonnen bzw. eine laufende ANR-Therapie unterbrochen werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie sollte erst nach adäquater Kontrolle der Infektion erfolgen. Von einer Kombination von TNF-Blockern und ANR wird abgeraten. Hautreaktionen an der Injektionsstelle treten anfangs bei bis zu 70% der Patienten auf. Sie erfordern meist keine Therapie und können trotz Fortführung der Behandlung schwächer werden [7].

Eine systematische Literaturrecherche (einbezogen werden fünf Studien mit 2846 RA-Patienten) bestätigte eine moderate Wirksamkeit und ein ausreichendes Sicherheitsprofil von ANR bei RA-Patienten [8].

2. Adulter Morbus Still (M. Still)

Der M. Still im Erwachsenenalter ist gekennzeichnet durch rezidivierende Fieberschübe begleitet von flüchtigen Exanthenen, einer Pharyngitis, Ferritinerhöhung, oft auch LDH- und Transaminasenerhöhung, meist mit Arthralgien oder Arthritiden. Die Ätiologie ist unbekannt, in aktiven Krankheitsphasen wurden erhöhte Spiegel von TNF-alpha, IL-2, IL-6 und Interferon-gamma gefunden. Die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18, die früh in der Entzündungskaskade durch enzymatische Spaltung mittels Caspase-1 prozessiert werden, scheinen pathogenetisch eine übergeordnete Rolle zu spielen.

Im Jahr 2005 erschienen die ersten Fallberichte [9;10], die ein sehr gutes und rasches Ansprechen von Fieber und Entzündungsparametern beim adulten M. Still auf eine Therapie mit ANR beschreiben. Bis Ende 2008 wurde dies in Fallberichten oder offenen Studien bei über 50 Patienten in der Literatur bestätigt [11;12].

Die Verträglichkeit ist in den meisten Fällen gut. Allerdings gibt es auch zwei Berichte über Komplikationen bei adultem M. Still unter ANR-Therapie. Bei einem Patienten trat nach 3-monatiger, primär erfolgreicher Therapie eine rasch letal verlaufende dilatative Kardiomyopathie auf, ein anderer Patient entwickelte eine Schocklunge. Ob dies kausal auf die ANR-Therapie zurückzuführen ist oder ob diese lediglich nicht in der Lage war, die Grunderkrankung suffizient zu kontrollieren, ist noch offen [13;14].

Die überzeugenden Daten aus Fallserien begründen den Einsatz von ANR beim adulten M.

Still nach unzureichendem Ansprechen einer konventionellen Therapie mit Glucocorticoiden und MTX oder anderen Immunsuppressiva, insbesondere in lebensbedrohlichen Situationen oder bei Patienten mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität [15].

3. Systemische juvenile idiopathische Arthritis

Eine prospektive offene Studie untersuchte die Wirksamkeit von ANR bei 15 Patienten mit adultem M. Still im Vergleich zu 20 Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) [11]. Es zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen der erwachsenen Patienten (9/15 Vollremissionen, 2/15 Non-Responder) gegenüber den Kindern (4/20 Vollremissionen, 10/20 Non-Responder). Bei jeweils 2 Patienten musste die Therapie wegen starker Hautreaktionen an der Injektionsstelle bzw. wegen Infektionen (Varizellen, Leishmaniasis) beendet werden.

In einer bislang nur in einem Abstrakt publizierten multizentrischen, placebokontrollierten Studie sprachen 8 von 12 Patienten (67%) der Verumgruppe auf ANR an gegenüber 1 von 12 Patienten in der Placebogruppe (8%) [16].

In der Literatur finden sich Berichte über insgesamt etwa 150 Jugendliche und Kinder, bei denen ANR zur Behandlung der SJIA eingesetzt wurde. Etwa 40-45% der Behandelten erreichten eine Vollremission (mit der Möglichkeit, Glucocorticoide und andere DMARDs abzusetzen), etwa 40% ein partielles Ansprechen, bei ca. 20% konnte kein Ansprechen beobachtet werden. Die Vergleichbarkeit dieser Daten wird durch unterschiedliche Dosierungen erschwert: in einigen Fallserien wurde ANR mit 1-2 mg/kg KG/Tag dosiert und nicht gesteigert, in anderen wurde die Dosis bei Nicht-Ansprechen auf 3-4 mg/kg KG/Tag erhöht.

Ein besonderes Problem einer Therapie mit ANR bei Kleinkindern ist die täglich erforderliche subkutane Applikation, die erfahrungsgemäß allerdings bei gutem therapeutischem Ansprechen auch von Kleinkindern meist erstaunlich schnell akzeptiert wird.

An unerwünschten Wirkungen stehen lokale Reaktionen an der Einstichstelle der Häufigkeit nach an erster Stelle ($\geq 1/10$). Sie können so ausgeprägt sein, daß sie zum Therapieabbruch führen, nehmen nach vierwöchiger Therapie aber oft an Intensität ab [17-19]. Besonders müssen infektiöse Komplikationen beachtet werden (Häufigkeit $\geq 1/100$, $< 1/10$) wie obere Luftwegsinfekte, Herpes labialis oder Gastroenteritiden, aber auch schwerwiegendere Infektionen, die eine stationäre Behandlung erfordern [11;18]. Zweimal entwickelte sich unter ANR ein „Makrophagen Aktivierendes Syndrom“ (MAS) [17]. In einem Fall wurde die ANR-Therapie nach Überstehen des MAS problemlos weitergeführt, im anderen Fall waren die Eltern zur Fortsetzung der ANR-Gabe nicht bereit.

Nach derzeitiger Datenlage einschließlich der Erfahrung eindrucksvoller Remissionen in einem nicht unbeträchtlichen Anteil der SJIA-Patienten (40-45%, s.o.) und der Tatsache, dass bislang keine Arzneimittel ähnlicher Effektivität für diese Erkrankung zur Verfügung stehen, sowie bei Kenntnis der insgesamt ansonsten ungünstigen Prognose, ist der Einsatz von ANR nach unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie (MTX, Glucocorticoide) begründet [18;20;21].

4. Hereditäre Autoinflammationssyndrome

Eine Übersicht über die Gruppe der hereditären Autoinflammationssyndrome (HAIS) mit den wesentlichen Symptomen und dem zugrunde liegenden Gendefekt gibt Tabelle 1. Diese Defekte führen zu Veränderungen der Produktion und Wirkung proinflammatorischer Zytokine, speziell des IL-1 und des TNF-alpha. Die Blockierung von IL-1 entspricht damit einer angestrebten „targeted therapy“.

Die HAIS manifestieren sich oft bereits im Kindesalter, das CINCA-/NOMID-Syndrom (*Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Arthropathy/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*) und das DIRA-Syndrom (*Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist*) sogar schon im Neugeborenenalter [22;23]. Betroffen sind häufig die serösen Häute (Perikard, Pleura, Peritoneum), die Haut, Knochen/Periost und die Synovialmembran, aber auch Auge, Ohr und das ZNS können involviert sein [24]. Infolge der rezidivierenden, eventuell subklinisch verlaufenden Entzündungen stellt die Entwicklung einer Amyloid A (AA)-Amyloidose eine schwere Komplikation der HAIS dar [25].

Eine effektive Therapie stand vor Einführung der Biologika lediglich für das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) zur Verfügung (Colchicin) [26;27]. Seit 2004 stellt die IL-1 β -Blockade ein zunehmend wichtiges Prinzip in der Behandlung der HAIS dar [28]. Anakinra (ANR) hat sich in Pilotstudien und Fallbeschreibungen besonders bei den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) als wirksam erwiesen (Tab.1), auch eine Verbesserung der Schwerhörigkeit und der ZNS-Manifestation konnten erzielt werden [28-35]. Eine Rückbildung CAPS-assoziiierter AA-Amyloidosen unter ANR scheint möglich [36], doch entsprechende Langzeit-Studien fehlen. Auch beim DIRA-Syndrom, bei dem ein IL-1-Rezeptorantagonist-Mangel vorliegt, ist ANR effektiv [22]. - Kontrollierte Studien über die Effektivität von ANR bei den HAIS bzw. den CAPS wurden bislang nicht durchgeführt.

ANR erwies sich auch bei FMF, HIDS (*Hyper-IgD-Syndrom*) und beim TRAPS (*TNF Receptor Associated Periodic Syndrome*) als effektiv [37-43] (Tab. 1).

ANR oder andere zur IL-1 β -Blockade geeignete Medikamente (als Alternativen stehen demnächst Rilonacept und Canakinumab zur Verfügung, siehe Anhang) sollten wegen der ungünstigen Prognose bei MWS und CINCA-/NOMID-Syndrom, aber auch beim neu beschriebenen DIRA-Syndrom eingesetzt werden [22;36]. Bei FCAS sollte der Einsatz vom Verlauf abhängig gemacht werden. Bei therapieresistentem FMF, HIDS oder TRAPS kann ANR versucht werden. Die Dosierung beträgt 1-2 mg/kgKG/Tag (maximal 100 mg/Tag), oft reichen jedoch geringere Dosen als für die Behandlung der RA oder der SJIA aus [36;44].

5. Andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen

Tabelle 2 gibt einen Überblick über Fallberichte und offene Pilotstudien, die eine Wirksamkeit von ANR bei weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen beschreiben.

In kleinen Studien zur Therapie der Spondylitis ankylosans [45;46] und der Psoriasisarthritis [47;48] mit ANR konnte keine überzeugende Wirksamkeit nachgewiesen werden. Ebenso wenig war in einer kontrollierten Therapiestudie bei polyarthritischen Verlaufsformen der JIA eine Überlegenheit von ANR gegenüber Placebo nachweisbar [49].

III. Rilonacept und Canakinumab

Rilonacept (RIC) ist ein dimeres Fusionsprotein, bestehend aus der Liganden bindenden Domäne des IL-1 Rezeptors und dem IL-1 Rezeptor akzessorischen Protein gebunden an humanes IgG1. RIC bindet an IL-1 β und blockiert dadurch seine Wirkung. RIC erhielt im Februar 2008 eine Zulassung durch die amerikanische FDA unter dem "Orphan Drug Status" für die Behandlung der seltenen genetischen Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS)(Tab. 1). Eine „positive opinion for orphan designation“ für RIC bei CAPS wurde durch die „European Medicines Agency (EMA)“ im Juli 2008 ausgesprochen. Die Dosierung von RIC in kontrollierten Studien lag bei einer initialen Gabe von 320 mg gefolgt von wöchentlichen Gaben von 160 mg als s.c. Injektionen [50;51].

Canakinumab (CAM) ist ein voll humaner monoklonaler Antikörper, der an IL-1 β bindet und dieses neutralisiert. In frühen klinischen Studien ergaben sich Hinweise für eine Wirksamkeit bei CAPS und bei einer Untergruppe von Patienten mit RA [52] (Dosierung s. unten).

Studien mit Rilonacept

In einer Pilotstudie entwickelten fünf erwachsene Patienten mit FCAS (vgl. Tab. 1) unter Rilonacept (RIC) (Initialdosis 300 mg s.c. 1x/Woche, Erhaltungsdosis 100 mg/Woche) signifikante Besserungen der klinischen Symptomatik (Fieber, Exanthem, Arthralgien) und der Laborentzündungsparameter (BKS, CRP, SAA), jedoch erreichten sie keine Remission [50]. Bei Dosiserhöhung auf 160 RIC 1x/Woche erreichte ein Patient eine Remission für Klinik und Entzündungsparameter, während sich bei den vier anderen Patienten auch unter 320 mg RIC/Woche die klinischen und Entzündungslaborbefunde nicht von denen unter 160 mg 1x/Woche unterschieden.

In einer anderen Studie erhielten 47 erwachsene CAPS-Patienten (44 FCAS, 3 MWS) 6 Wochen lang entweder 160 mg RIC /Woche (n=23) oder Placebo (n=24) [51]. Als primärer Endpunkt diente die mittlere Änderung eines eigens entwickelten Evaluationsscore („daily health assessment form“, DHAF) vom Ausgangswert [53]. Der Ausgangswert wurde nur bei 13% der Placebogruppe, aber bei 84% der RIC-Gruppe gebessert; auch bei weiteren Effektivitätsparametern schnitt die RIC-Gruppe signifikant besser ab einschließlich der Entzündungsparameter CRP und SAA. In einer Verlängerungsphase wurden die unter RIC erreichten Verbesserungen unter Weiterführung der RIC-Therapie aufrechterhalten (P <0,0001 gegenüber Placebo). Durch die persistierend normalen SAA-Werte unter RIC-Therapie wurde das Amyloidose-Risiko reduziert. Allerdings fehlen weitere Untersuchungen, die diesen Effekt für MWS-Patienten in der Praxis bestätigen. In der Studie handelt es sich in 94% um FCAS-Patienten (s.o.), die hinsichtlich einer AA-Amyloidose wesentlich weniger gefährdet sind als MWS-Patienten.

Opportunistische Infektionen oder Infektionen, die eine parenterale antibiotische Therapie erfordern, wurden nicht beobachtet. Infektionen wie obere Luftwegsinfekte oder Harnwegsinfekte wurden in der Verumgruppe häufiger beobachtet (48% gegenüber 17% unter Placebo). Lokale Reaktionen an der Einstichstelle stellten ansonsten den größten Anteil an unerwünschten Wirkungen dar.

Da für Kinder unter 12 Jahren keine Daten zu Sicherheit und Effektivität vorliegen, wird eine Therapie in dieser Altersgruppe nicht befürwortet. Für das CINCA-/NOMID-Syndrom, der gravierendsten CAPS-Variante, das in die Zulassungsstudie nicht einbezogen war, ist RIC ebenfalls nicht zugelassen.

Studien mit Canakinumab

In einer Phase III-Studie erhielten 35 CAPS-Patienten (9-74 Jahre, 33/35 hatten MWS) während der ersten zwei Monate eine einzelne subkutane Canakinumab (CAM)-Injektion (Studienteil 1), auf die 34 der 35 Patienten mit schneller Besserung der klinischen und Laborparameter reagierten [54]. Die 31 Patienten, bei denen dieser Effekt länger persistierte, erhielten über sechs Monate alle zwei Monate entweder CAM oder Placebo (Studienteil 2). Bei Auftreten eines Erkrankungsschubes unter dieser Therapie beendete der betreffende Patient diesen randomisierten, placebo-kontrollierten Studienteil und erhielt die Möglichkeit, in einer viermonatigen Extensionsphase mit CAM behandelt zu werden (Studienteil 3). Während Studienteil 2 erlitt kein Patient unter CAM einen Krankheitsschub, jedoch 81% der mit Placebo behandelten Patienten ($p < 0,001$). Ebenso normalisierten sich CRP und SAA bei den verum-behandelten Patienten, während unter Placebo ein signifikanter Anstieg dieser Parameter beobachtet wurde. Den Studienteil 3 beendeten 28 der 31 Patienten (90%) in Remission.

An unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen (UAW) wurden am häufigsten obere Luftwegsinfekte gesehen. Zwei schwere UAWs („SAE“) wurden während des Studienteils 3 beobachtet (2 von 31, 7%) und führten zum Therapieabbruch: ein Patient entwickelte eine Urosepsis, ein weiterer ein akutes Glaukom mit einseitiger Erblindung (wurde der Erkrankung zugeschrieben) sowie Vertigo.

In eine offene Phase II-Dosiseskalationsstudie wurden 19 Kinder und Jugendliche (4-19 Jahre) mit aktiver systemischer JIA (SJIA) einbezogen und erhielten 0,5-9 mg CAM/kg KG mit erneuter Injektion bei erneutem Krankheitsschub, wobei die Dauer bis zur erneuten Exazerbation zwischen 23 und >200 Tagen betrug [55]. Elf der 19 Patienten zeigten einen Therapieerfolg (primärer Endpunkt: ACR Pediatric criteria 30). Am 15.Tag nach Injektion zeigten alle elf Patienten ein Ansprechen entsprechend „ACR Pediatric 50“. Vier der 11 Patienten erreichten ein klinisches Remissionsstadium (keine Arthritis, kein Fieber, normales CRP, keine Krankheitsaktivität nach Arzteinschätzung). Ein Patient entwickelte ein blutendes Magenulcus; andere schwere UAW wurden nicht berichtet.

Für das MWS stellt CAM eine wegen der selteneren Injektionsfrequenz interessante Variante zu ANR dar. In der CAPS-Studie wurde nur ein Patient mit der schwersten CAPS-Variante, dem CINCA-/NOMID-Syndrom (vgl. Tab. 1), berücksichtigt [54].

Die Ansprechrate bei SJIA scheint unter CAM in ähnlicher Größenordnung zu liegen wie unter ANR. Die seltenere Injektionsfrequenz (zweimonatlich) stellt für die Kinder im Vergleich zu ANR (tägliche Injektion) eine bedeutsame Verbesserung dar. Im Falle unerwünschter Wirkungen, z.B. schwere Infektion, ist jedoch wegen der langen Halbwertszeit von einer größeren Gefährdung auszugehen.

Bemerkung: Riloncept und Canakinumab sind noch nicht in Deutschland verfügbar (Stand August 2009).

Literatur

1. Manger B (2002) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit dem IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra (Kineret^R). *Z Rheumatol* 61(6): 698-700.
2. Bresnihan B (2001) The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 30(5 Suppl 2): 17-20.
3. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. (1998) Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 41(12): 2196-2204.
4. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. (2002) Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46(3): 614-624.
5. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK (2004) Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 31(6): 1103-1111.
6. Jiang Y, Genant HK, Watt I, et al. (2000) A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 43(5): 1001-1009.
7. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. (2008) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 67 Suppl 3: iii2-25.
8. Mertens M, Singh JA (2009) Anakinra for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol* 36(6): 1118-1125.
9. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA (2005) Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 52(6): 1794-1803.
10. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da SJ (2005) Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 64(4): 647-648.
11. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. (2008) Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 67(3): 302-308.
12. Manger B (2008) Der adulte Morbus Still. *Z Rheumatol* 67(5): 415-422.
13. Guignard S, Dien G, Dougados M (2007) Severe systemic inflammatory response syndrome in a patient with adult onset Still's disease treated with the anti-IL1 drug anakinra: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 25(5): 758-759.

14. Ruiz PJ, Masliah E, Doherty TA, Quach A, Firestein GS (2007) Cardiac death in a patient with adult-onset Still's disease treated with the interleukin 1 receptor inhibitor anakinra. *Ann Rheum Dis* 66(3): 422-423.
15. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L (2006) Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 65(5): 564-572.
16. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. (2008) Efficacy, safety and effect on gene expression profiling of anakinra in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: final results of a randomised, placebo-controlled trial (ANAJIS). *Pediatric Rheumatology* 6 (Suppl 1): P27.
17. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. (2008) The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 58(5): 1505-1515.
18. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, et al. (2008) Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford)* 47(4): 555-556.
19. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 201(9): 1479-1486.
20. Guellac N, Niehues T (2008) Interdisziplinäre S2-Leitlinie der juvenilen idiopathischen Arthritis. *Klin Pädiatr* 220(6): 392-402.
21. Horneff G (2009) Die medikamentöse Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern. *Arthritis + Rheuma* 29(2): 81-93.
22. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. (2009) An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist. *N Engl J Med* 360(23): 2426-2437.
23. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. (1987) A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 66: 57-68.
24. Brydges S, Kastner DL (2006) The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* 305: 127-160.
25. Stojanov S, Kastner DL (2005) Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17(5): 586-599.
26. Ben-Chetrit E, Levy M (1998) Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 28(1): 48-59.
27. Goldfinger SE (1972) Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 287(25): 1302.
28. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF (2004) Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 50(2): 607-612.

29. Dybowski F, Jakobs B, Altmeyer P, Braun J (2006) Erfolgreiche Behandlung der klinischen Manifestationen des Muckle-Wells-Syndroms mit Anakinra. *Dtsch Med Wochenschr* 131(34-35): 1863-1866.
30. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. (2006) Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 355(6): 581-592.
31. Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM (2005) Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 52(4): 1283-1286.
32. Mirault T, Launay D, Cuisset L, et al. (2006) Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 54(5): 1697-1700.
33. O'Connell SM, O'Regan GM, Bolger T, et al. (2007) Response to IL-1-receptor antagonist in a child with familial cold autoinflammatory syndrome. *Pediatr Dermatol* 24(1): 85-89.
34. Rynne M, Maclean C, Bybee A, McDermott MF, Emery P (2006) Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 65(4): 533-534.
35. Yamazaki T, Masumoto J, Agematsu K, et al. (2008) Anakinra improves sensory deafness in a Japanese patient with Muckle-Wells syndrome, possibly by inhibiting the cryopyrin inflammasome. *Arthritis Rheum* 58(3): 864-868.
36. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. (2006) Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 142(12): 1591-1597.
37. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T (2007) Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 146(11): 825-826.
38. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, et al. (2006) Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inherit Metab Dis* 29(6): 763.
39. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A (2008) The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 167(6): 695-696.
40. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. (2008) Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 58(5): 1516-1520.
41. Gattringer R, Lagler H, Gattringer KB, et al. (2007) Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky. *Eur J Clin Invest* 37(11): 912-914.

42. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ (2007) Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. *Ann Rheum Dis* 66(11): 1545-1546.
43. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, et al. (2006) Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. *Rheumatol Int* 27(1): 97-100.
44. Gerard S, le GB, Maugars Y, Berthelot JM, Malard O (2007) Lasting remission of a Muckle-Wells syndrome with CIAS-1 mutation using half-dose anakinra. *Joint Bone Spine* 74(6): 659.
45. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J (2005) Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 64(2): 296-298.
46. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D (2004) Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 63(9): 1041-1045.
47. Gibbs A, Gogarty M, Bresnihan B, et al. (2006) Moderate clinical response and absence of MRI or immunohistological change suggest that Anakinra is ineffective in psoriatic arthritis. 54 (Suppl.) ed. p. S719.
48. Jung N, Hoheisel R, Haase I, et al. (2005) Anakinra (IL-1RA) in the treatment of patients with active psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). 64 (Suppl.III) ed. p. 1092.
49. Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. (2009) Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 28(2): 129-137.
50. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. (2008) A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 58(8): 2432-2442.
51. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. (2008) Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 58(8): 2443-2452.
52. Alten R, Gram H, Joosten LA, et al. (2008) The human anti-IL-1 beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10(3): R67.
53. Hoffman HM, Wolfe F, Belomestnov P, Mellis SJ (2008) Cryopyrin-associated periodic syndromes: development of a patient-reported outcomes instrument to assess the pattern and severity of clinical disease activity. *Curr Med Res Opin* 24(9): 2531-2543.
54. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. (2009) Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *N Engl J Med* 360(23): 2416-2425.

55. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. (2008) A phase II trial with canakinumab, a new IL-1beta blocking monoclonal antibody (ACZ885), to evaluate preliminary dosing, safety and efficacy profile in children with systemic Juvenile Idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatric Rheumatology* 6(Suppl.1): S1-S2.
56. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF (2008) Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum* 58(2): 631-633.
57. So A, De ST, Revaz S, Tschopp J (2007) A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 9(2): R28.
58. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, Madden J, Emery P, McDermott MF (2007) Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. *Ann Rheum Dis* 66(12): 1683-1684.
59. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA (2008) Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 149(4): 284-286.
60. Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, Berberidis C (2006) Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology (Oxford)* 45(4): 491-492.
61. Wendling D, Govindaraju S, Prati C, Toussirot E, Bertolini E (2008) Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine* 75(5): 622-624.
62. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A (2007) Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 37(3): 137-148.
63. Schneider SW, Gaubitz M, Luger TA, Bonsmann G (2007) Prompt response of refractory Schnitzler syndrome to treatment with anakinra. *J Am Acad Dermatol* 56(5 Suppl): S120-S122.
64. Thonhofer R, Uitz E, Graninger W (2007) Schnitzler's syndrome--exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)* 46(6): 1041-1042.
65. Eiling E, Moller M, Kreiselmaier I, Brasch J, Schwarz T (2007) Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 57(2): 361-364.
66. Dybowski F, Sepp N, Bergerhausen HJ, Braun J (2008) Successful use of anakinra to treat refractory Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 26(2): 354-357.
67. Moosig F, Zeuner R, Renk C, Schroder JO (2004) IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13(8): 605-606.
68. Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M (2005) Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis* 64(4): 630-633.

69. Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ (2006) Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol* 33(10): 2081-2084.

Tabelle 1:

Übersicht über die wichtigsten hereditären Autoinflammationssyndrome.

Erkrankung	OMIM*	Genlocus	Gendefekt	Klinische Manifestationen
FMF (Familiäres Mittelmeerfieber)	#249100	16p13	MEFV, Pyrin (Marenostrin)	Monarthritis, Myalgien, Peritonitis, Erysipeloid, , AA- Amyloidose
TRAPS (TNF-Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom)	#142680	12p13.2	TNF Rezeptor 1	Monarthritis, lokalisierte Myalgien, Erysipeloid, , AA- Amyloidose
HIDS (Hyper-IgD Syndrom)	#260920	12q24	MVK, Mevalonatkinase	Polyarthralgien, makulopapulöses Exanthem Bauchschmerzen, Diarrhoe
CAPS (Überbegriff) (Cryopyrin assoz. periodische Syndrome)	#606416	1q44	CIAS1 (NLRP3) Cryopyrin	
CAPS-FCAS (Familiäres kalteassoziertes autoinflamm. Syndrom)	#120100			Kälteurtikaria, Arthralgien, Konjunktivitis
CAPS-MWS (Muckle-Wells Syndrom)	#191900			Urtikarielles Exanthem, Arthralgien, Hörverlust, AA- Amyloidose
CAPS-CINCA/NOMID (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Arthritis / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease)	#607115			Deformierende Arthritis, urtikarielles Exanthem, ZNS- Beteiligung, Hörverlust
PAPA-Syndrom (Pyogene sterile Arthritis; Pyoderma gangraenosum; Akne)	#604416	15q24- q25.1	PSTPIP1 (Adapterprotein)	Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, schwere Akne
Pädiatrische granulomatöse Arthritis (Blau-Syndrom, early-onset Sarkoidose)	#186580 #609464	16q12	NOD2 (Bestandteil des Inflammasoms)	Granulomatöse Entzündung von Gelenken, Haut und Augen (Uveitis)
DIRA-Syndrom (Deficiency of the interleukin- 1-receptor antagonist)	#612852	2q14.2	IL1RN (kodiert IL-1- Rezeptorantagonist)	Sterile multifokale Osteomyelitis, Periostitis, Gelenkschwellungen, Pustulose, Stomatitis, Konjunktivitis, Vaskulitis

* Online Mendelian Inheritance in Man: Syndrome durch OMIM-Ziffer charakterisiert (Auffinden im Internet: OMIM plus Ziffer eingeben)

Tabelle 2:

Überblick über Fallberichte und offene Pilotstudien, die eine Wirksamkeit von Anakinra bei verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen beschreiben (bezüglich der Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis, adultem Still-Syndrom, systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und bei hereditären Autoinflammationssyndromen s. Text).

Erkrankung	Autor	Zahl der Patienten
Pseudogicht (Chondrocalcinose)	McGonagle et al. [56]	1
Gicht	So et al. [57]	10
	McGonagle et al. [58]	1
M. Behçet	Botsios et al. [59]	1
Rezidivierende Polychondritis	Vounotrypidis et al. [60]	1
	Wendling et al. [61]	1
Schnitzler Syndrom	De Koning et al. [62]	8
	Schneider et al. [63]	1
	Thonhofer et al. [64]	1
	Eiling et al. [65]	1
	Dybowski et al. [66]	1
Systemischer Lupus erythematodes	Moosig et al. [67]	3
	Ostendorf et al. [68]	4
Zytophagische histiozytische Panniculitis	Behrens et al. [69]	1