

Z Rheumatol 2019 · 78:587–598
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-0646-3>
 Online publiziert: 16. Mai 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2019

Redaktion

H.-I. Huppertz, Bremen,
 K. Minden, Berlin

**Gerd Horneff**

Zentrum für Allgemein Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin, Sankt Augustin, Deutschland

Neue Substanzen zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die Optionen der Pharmakotherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen sind im stetigen Wandel, insbesondere durch spezifische Eingriffe in die Entzündung mit Biologika mittels monoklonaler Antikörper und Fusionsproteinen, aber auch durch die neue Gruppe von „small molecules“ wie z. B. die Januskinase(JAK)-Inhibitoren. Die stetige Erweiterung der therapeutischen Optionen ermöglicht oftmals eine effektivere und besser verträgliche Therapie und darüber hinaus auch die Formulierung ehrgeiziger Therapieziele, wie z. B. die Induktion einer Remission der Erkrankung. Der mit der Einführung der Biologika vor 20 Jahren erreichte Fortschritt hat eine Remission oder zumindest das Erreichen eines Status minimaler Krankheitsaktivität zu einem erreichbaren Ziel für die meisten Patienten gemacht. So haben sich die Prognose und auch die Krankheitslast zahlreicher Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) deutlich verbessert. Ziel dieses Beitrags ist die Darstellung der aktuellen Therapiemöglichkeiten und darüber hinaus ein Blick auf neue Optionen.

Biologika

Zur aktuellen Gruppe der Biologika zählen die Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab und Infliximab, die Interleukin(IL)-1-Inhibitoren Anakinra, Rilonacept und Canakinumab, die IL-6-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab, die IL-17-Inhibitoren Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab,

die IL-12/23-Inhibitoren Ustekinumab, Guselkumab und Risankizumab sowie Abatacept, ein Hemmer der T-Zell-Aktivierung, Vedolizumab, ein Hemmer der Zelladhäsion, Rituximab, ein B-Zell-depletierender chimärer murin-humaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, und Belimumab, ein humaner BLYS-Antikörper. Eine Vielzahl weiterer Biologika, z. B. IL-17- oder IL-12/23-Inhibitoren, steht kurz vor der Markteinführung (■ Tab. 1).

In ■ Abb. 1 werden an der Entzündungsinitiierung und – unterhaltung beteiligte Zellen und Zytokine vereinfacht dargestellt, um den unterschiedlichen therapeutischen Ansatzpunkt der Substanzen zu erläutern.

TNF-Inhibitoren

Die erste Zulassung eines TNF-Inhibitors zur Behandlung der JIA, Etanercept, erfolgte nach erfolgreicher Studie vor über 20 Jahren in den USA und vor 19 Jahren in Deutschland [1]. Die TNF-Inhibitoren sind die am weitesten verbreiteten Biologika. Sie können deshalb nicht mehr als „neue Substanzen“ angesehen werden. Heute stehen für Kinder mit einer JIA die TNF-Antagonisten Etanercept, Adalimumab und Golimumab nach entsprechend erfolgreicher Studienlage zur Verfügung [2, 3]. Infliximab wurde aufgrund unzureichender Studienergebnisse nicht zur Therapie der JIA zugelassen. Für Certolizumab gibt es bislang keine Zulassung für die JIA und es sind erst vorläufige Ergebnisse einer Studie verfügbar [4]. Somit kann Certolizumab als einzi-

ge neue Substanz dieser Biologikagruppe gelten.

Bezüglich ihrer Effektivität zur Behandlung der Arthritis erscheinen alle TNF-Inhibitoren primär gleichwertig, wengleich keine Studien zum Direktvergleich vorliegen. Die profunde Entzündungshemmung bewirkt eine rasche, z. T. umgehende Verminderung subjektiver Beschwerden wie Morgensteifigkeit, Gelenkschmerzen und Müdigkeit bzw. Fatigue. Günstige Effekte auf strukturelle Schäden wie z. B. Verhinderung von Knorpel- und Knochendestruktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen. Solche radiologischen Endpunkte stehen aus Studien für die JIA nicht zur Verfügung.

»» **Bezüglich ihrer Effektivität gegenüber Gelenkentzündungen erscheinen alle TNF-Inhibitoren gleichwertig**

Die TNF-Antikörper Adalimumab, Infliximab und Golimumab zeigen darüber hinaus eine therapeutische Effektivität bei der akuten Uveitis Erwachsener und der chronischen Uveitis bei Kindern, wobei eine placebokontrollierte Doppelblindstudie nur für Adalimumab vorliegt [5]. So ist für die Behandlung der Uveitis einzig Adalimumab zugelassen, nachdem sich in dieser Studie an 90 Patienten ein Vorteil für die mit Adalimumab behandelten Patienten abzeichnete. In der Adalimumabgruppe war es zu diesem Zeitpunkt bei 16 von 60 Patienten

Tab. 1 Biologika und ihre Angriffspunkte

		Zulassung im Kindesalter
TNF-Inhibitoren	Adalimumab	Ab 2 Jahren polyartikuläre JIA, ab 4 Jahren Psoriasis, ab 6 Jahren ERA-JIA, chronische Uveitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa
	Certolizumab	Keine
	Etanercept	Ab 2 Jahren polyartikuläre JIA, ab 6 Jahren Psoriasis, ab 12 Jahren ERA-JIA, Psoriasisarthritis
	Golimumab	Ab 2 Jahren polyartikuläre JIA
	Infliximab	M. Crohn, Colitis ulcerosa
IL-1-Inhibitoren	Anakinra	Ab 9 Monaten systemische JIA (Still-Syndrom), CAPS
	Canakinumab	Ab 2 Jahre systemische JIA (Still-Syndrom), CAPS, TRAPS, FMF, HIDS
	Rilonacept	Keine
IL-6-Inhibitoren	Sarilumab	Keine
	Tocilizumab	Ab 2 Jahren polyartikuläre JIA, systemische JIA (Still-Syndrom)
IL-17-Inhibitoren und IL-17-Rezeptor-Antikörper	Brodalumab	Keine (alle)
	Bimekizumab	
	Ixekizumab	
	Secukinumab	
IL-12/23-Inhibitoren	Ustekinumab	Ab 12 Jahren Plaque-Psoriasis nur Ustekinumab
	Guselkumab	
	Risankizumab	
B-Zellen	Belimumab	Ab 6 Jahre SLE (Juli 2019)
	Rituximab	Keine
T-Zellen	Abatacept	Ab 6 Jahren polyartikuläre JIA
	Vedolimumab	Keine

CAPS cryopyrinassoziertes periodisches Syndrom, *JIA* juvenile idiopathische Arthritis, *ERA* enthesitisassozierte Arthritis, *FMF* familiäres Mittelmeerfieber, *HIDS* Hyper-IgD- und periodisches Fiebersyndrom, *SLE* systemischer Lupus erythematodes, *TNF* Tumornekrosefaktor, *TRAPS* TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

(27%) zu einem erneuten Uveitisschub gekommen gegenüber 18 von 30 (60%) Patienten in der Placebogruppe. Der Unterschied war signifikant.

Therapiestudien mit Adalimumab speziell zur Psoriasisarthritis stehen bei Kindern nicht zur Verfügung, wohl aber zur Arthritis und neu auch zur Psoriasis. In einer 16-wöchigen randomisierten, doppelblinden, multiperiodische Phase-III-Studie mit 114 Kindern im Alter von 4 bis 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine topische Therapie nicht angesprochen hatten, wurde Adalimumab in 2 Dosierungen, 0,8 und 0,4 mg/kgKG versus Methotrexat (MTX) subkutan alle 2 Wochen untersucht [6]. In Woche 16 zeigten 58 % der mit Adalimumab behandelten Patienten eine 75 %ige Verminderung der Psoriasisausdehnung

verglichen mit 32 % der Patienten unter MTX-Therapie ($p = 0,027$).

Die Sicherheit von Adalimumab wurde in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst [7]. Die Analyse umfasste 577 pädiatrische Patienten mit 1440,7 Patientenjahren (PJ) Adalimumabexposition. Bedeutsame Infektionen unter Adalimumabtherapie waren bei Patienten mit Morbus Crohn (6,6/100 PJ) häufiger als bei Patienten mit JIA (2,7/100 PJ) oder Psoriasis (0,8/100 PJ). Malignome wurden nicht beobachtet. Adalimumab ist zugelassen für die Behandlung des schweren aktiven Morbus Crohn bei Patienten ab 6 Jahren nach vorheriger unzureichender Effektivität einer konventionellen Therapie. Die Dosierung beträgt bei einem Körpergewicht < 40 kg initial 40 mg, gefolgt von 20 mg alle 2 Wochen, bei einem Körpergewicht

ab 40 kg initial 80 mg, gefolgt von 40 mg alle 2 Wochen.

Auch Golimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper zur subkutanen Injektion, der sowohl die lösliche als auch die membranständige Form von TNF- α bindet. Im Rahmen einer Studie zur polyartikulären JIA zeigte sich in einer ersten offenen Studienphase eine ausgeprägte und zuverlässige Kontrolle der Arthritis [3]. In der zweiten doppelblinden placebokontrollierten Studienphase wurde der primäre Endpunkt, die Reduktion von Krankheitschüben, in der Gesamtkohorte im Vergleich zur Placebokohorte zwar verfehlt, in einer Subkohorte mit erhöhten Entzündungsparametern aber signifikant erreicht. Die Zulassung zur Behandlung der JIA erfolgte zunächst beschränkt auf Patienten mit einem Gewicht > 40 kg und einer Dosis von 50 mg alle 4 Wochen subkutan. Allerdings wird die Zulassung für Golimumab im Jahr 2019 erweitert auf Kinder ab einem Alter von mindestens 2 Jahren und mit einem Gewicht < 40 kg. Dies wird durch ein neuartiges Dosierungskonzept mit einem „Variopen“ möglich. Darüber hinaus ist Golimumab bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis, Spondylarthritis und Colitis ulcerosa zugelassen, sodass grundsätzlich auch mit einer Effektivität bei den korrespondierenden Erkrankungen im Kindesalter zu rechnen ist.

Certolizumab Pegol ist ein pegyliertes Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers gegen TNF- α . Durch die Fusion des Fab-Fragments mit 2 Polyethylenketten wird ein langsamerer Abbau und eine längere Halbwertszeit von ca. 2 Wochen erreicht. Aufgrund des Fehlens der Fc-Region ist eine Komplementaktivierung und eine antikörperabhängige zellvermittelte Schädigung von Zellen (Zytotoxizität) nicht zu erwarten. Außerdem ist ein aktiver diaplazentarer Transport nicht möglich. Ob hierdurch eine nicht auszuschließende Teratogenität von TNF-Hemmern vermindert wird und dies die Sicherheit der Anwendung auch während der Schwangerschaft erlaubt, bleibt offen. Von dem fehlenden Fc-Teil verspricht man sich zudem ein besseres Nebenwirkungspro-

Hier steht eine Anzeige.



fil und weniger Anti-Drug-Antikörper-Bildung. Certolizumab Pegol ist in Kombination mit MTX zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Spondylarthritis und der Psoriasisarthritis bei Erwachsenen zugelassen, nicht aber bei der JIA. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie [4] wurden bislang nur auf einem Kongress präsentiert.

» TNF-Inhibitoren haben ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis

TNF-Inhibitoren können als sehr effektive Therapeutika mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis gelten. Allerdings scheint ein erhöhtes Risiko der Reaktivierung latenter Tuberkuloseinfektionen (und wahrscheinlich auch anderer Infektionen) insbesondere für die kompletten TNF-Antikörper von Relevanz zu sein. Prinzipielle Risiken der Therapie mit TNF-Inhibitoren bestehen auch bei Kindern in dem Auftreten oder der Aggravierung von Infektionen, dem Auftreten oder der Demaskierung von Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupusäquivalente bei Etanercept, aber auch Uveitis und Morbus Crohn) und neuropsychiatrischen Manifestationen (z. B. demyelinisierenden Erkrankungen; [8–10]). Auch auf das Auftreten von malignen Erkrankungen ist zu achten, wenngleich bislang kein erhöhtes Risiko für die Induktion von Malignomen erkennbar ist [11–13]. Im Vergleich zu Kindern ohne eine rheumatische Erkrankung ist die Malignomrate bei mit Biologika behandelten JIA-Patienten in gleicher Weise (2- bis 3-fach) erhöht wie bei nicht mit Biologika behandelten JIA-Patienten. Die Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit ist aufgrund mangelhafter Datenlage zur Sicherheit nicht angezeigt. Allerdings bietet Certolizumab Pegol hier Vorteile, weil ein diaplazentarer Transport durch das Fehlen des Fc-Teils sehr gering ist. So besteht bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis die Empfehlung, bei Frauen im gebärfähigen Alter und geplanter Schwangerschaft bei TNF- α -Therapie Certolizumab Pegol in Erwägung zu ziehen.

Nach Erreichen des Therapieziels (inaktive Erkrankung bzw. Remission) ist ein Therapierückzug möglich, wobei die optimale Strategie noch zu entwickeln ist. Probatorische Therapieunterbrechungen, die Applikation geringer Dosierungen und die Verlängerung des Applikationsintervalls sind mögliche Rückzugsstrategien.

Interleukin-1-Inhibitoren

Der Interleukin-1-Inhibitor wird vom „IL-1-converting enzyme“ (ICE) gebildet. Caspase 1 ist der alternative Name für ICE und stellt einen Teil mehrerer Inflammasome dar. Mutationen von an Inflammasomen beteiligten Proteinen haben die klassischen Fiebersyndrome (autoinflammatorischen Erkrankungen) wie familiäres Mittelmeerfieber, cryopyrinassoziiertes periodisches Syndrom (CAPS) u. a. zur Folge. Die experimentelle Injektion von rekombinantem IL-1 führt zu Fieber, arterieller Hypotension, schweren grippeähnlichen Symptomen mit Myalgie, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Appetitverlust. Demnach kann IL-1 für zahlreiche Symptome der Inflammation verantwortlich gemacht werden, zu denen sogar die Osteoporose durch Beeinflussung der Aktivität von Osteoklasten und -blasten zu zählen ist. Im Tiermodell löste es eine Arthritis aus, die der rheumatoiden Arthritis ähnelt, mit leukozytärer Infiltration, synovialer Hyperplasie, Pannusbildung und kartilaginären Erosionen [14].

Auch die klinischen Erfahrungen mit den IL-1-Inhibitoren Anakinra und Canakinumab bestehen bereits seit mehreren Jahren. Anakinra, ein 17 kD großes nichtglykosyliertes Protein, ist ein rekombinanter, naturähnlicher IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1-RA). Dieser bindet kompetitiv an den IL-1-Rezeptor, ohne eine Aktivierung auszulösen. Die Behandlung mit IL-1-RA ist insbesondere durch z. T. erhebliche Lokalreaktionen und neutralisierende Antikörper mit sekundärem Wirkverlust limitiert. Anakinra wurde in zahlreichen Fallserien und offenen Studien bei der systemischen JIA (SJIA, Still-Syndrom) untersucht und wird in nationalen und internationalen Leitlinien und Therapieempfehlungen

Z Rheumatol 2019 · 78:587–598
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-0646-3>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

G. Horneff

Neue Substanzen zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

Zusammenfassung

Die Einführung der Biologika vor 20 Jahren hat die Pharmakotherapie der juvenilen idiopathischen Arthritis wesentlich gewandelt. Biologika zählen zu den erfolgreichsten Innovationen nicht nur in der Rheumatologie und bieten neben einem raschen Wirkeintritt und einer starken Wirksamkeit auch eine Option zur Prävention von Langzeitschäden und die realistische Aussicht auf eine Remission. Auf Innovationen bei den Biologika und die Bedeutung der neuesten Gruppe zur „targeted therapy“ mit „small molecules“ in der Kinderreumatologie wird in diesem Beitrag eingegangen.

Schlüsselwörter

Antirheumatika · Zielgerichtete Therapie · Tumornekrosefaktor · Interleukinrezeptoren · Januskinase-Inhibitor

New drugs for treatment of juvenile idiopathic arthritis

Abstract

The introduction of biologics 20 years ago has significantly changed the pharmacotherapy of juvenile idiopathic arthritis. Biologics are among the most successful innovations, not only in rheumatology. In addition to their strong efficacy the rapid onset of improvement, biologics offer an option for prevention of long-term damage and a realistic prospect of remission. This article discusses innovations in biologics and the importance of the latest group for targeted therapy with small molecules in pediatric rheumatology.

Keywords

Antirheumatic agents · Molecular targeted therapy · Tumor necrosis factor · Interleukin receptors · Janus kinase inhibitors

zum Einsatz bei der SJIA empfohlen [15, 16]. Es erhielt kürzlich eine Zulassung für SJIA-Patienten, bei denen trotz Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) die Krankheitsaktivität anhält, und kann demnach bereits vor dem

Target	Molekül
IL-1	Anakinra Canakinumab Rilonacept
IL-12/23	Ustekinumab Guselkumab Risankizumab Tildrakizumab
IL-17	Secukinumab Ixekizumab Brodalumab
IL-6	Tocilizumab Sarilumab
TNF	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab
B-Zelle	Belimumab Rituximab Epratuzumab
T-Zelle	Abatacept Vedolimumab
Osteoklast	Denosumab

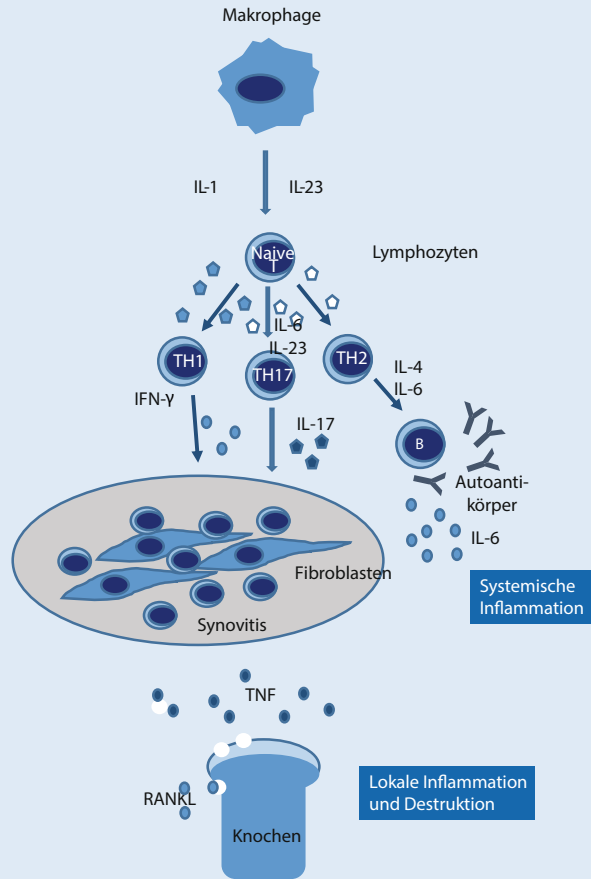


Abb. 1 ◀ Netzwerk der Entzündung. An der Aktivierung sind Makrophagen und naive T-Zellen beteiligt, die zu T-Helferzellen (TH1, TH2 oder TH17) ausdifferenzieren, die ein unterschiedliches Zytokinaktivierungsmuster aufweisen. Gemeinsam mit B-Zellen, von Plasmazellen sezernierten Autoantikörpern, sind sie an der systemischen und mit synovialen Fibroblasten an der lokalen Entzündung beteiligt. Neben der Grafik sind Interventionsoptionen aufgelistet. *IL* Interleukin, *TNF* Tumornekrosefaktor

Einsatz von Kortikosteroiden als eine Therapiealternative zu diesen verwendet werden.

Canakinumab ist ein humanisierter monoklonaler Interleukin-1 β -Antikörper mit prolongierter Halbwertszeit. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab wurden bei SJIA mit anhaltend aktiven systemischen Eigenschaften wie z. B. Fieber in 2 randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien untersucht. In einer davon, einer 4-wöchigen Studie, zeigte sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo [17]. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen war unter Canakinumab und Placebo vergleichbar. Prinzipiell ist auf das Auftreten von Infektionen und eines Makrophagenaktivierungssyndroms zu achten. Aktuelle Langzeitdaten zur Anwendung von Canakinumab bei der

SJIA sind verfügbar [18]. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Ineffektivität war mit 62% überraschend hoch. Die Ineffektivität betraf aber v. a. Spätresponder mit 83% und weniger Patienten mit einem raschen Ansprechen. Solche Frühresponder beendeten die Therapie nur zu 29% aufgrund mangelhafter Wirksamkeit. Spät- und Frühresponder unterschieden sich bei Studienbeginn durch die höhere Anzahl vorheriger Biologika (79,2% vs. 57,3%) sowie durch die häufigere Anwendung und die höhere tägliche Dosis von Steroiden in der Gruppe der Spätresponder (0,36 vs. 0,17 mg/kgKG/Tag).

Internationale und nationale Empfehlungen und Therapieprotokolle schlagen deshalb eine Therapie mit IL-1-Inhibitoren als primären Therapieansatz vor dem Einsatz von Kortikosteroiden vor

[15, 16]. Dieser Ansatz ist pathophysiologisch möglicherweise begründet durch die Rekonstitution der gestörten zytolytischen Kompetenz von natürlichen Killerzellen bei Patienten, die ohne Kortikosteroide in eine klinische Remission gelangen. Erfahrungen hierzu sind aus kleineren offenen, unkontrollierten Studien und Fallserien verfügbar [19–21].

» Der Einsatz von IL-1-Inhibitoren wird als primäre Therapie bei SJIA empfohlen

Für einen Einsatz als erste „disease modifying anti-rheumatic drug“ (DMARD) ist seit Kurzem auch Anakinra zugelassen, was ebenso eine Novität darstellt. Die Überlegenheit eines primären Einsatzes nicht nur von Anakinra, sondern auch

von Tocilizumab zeigte sich in einer ersten Auswertung der nordamerikanischen CARRA-Kohorte [22]. In dieser Treat-to-Target-Studie erreichten nur mit IL-1- oder IL-6-Inhibitoren behandelte Patienten das Therapieziel einer klinischen Remission ohne eine notwendige Steroidtherapie, nicht aber Patienten, die zunächst mit Kortikosteroiden oder MTX behandelt worden waren.

Interleukin-6-Inhibitoren

Auch mit dem IL-6-Inhibitor Tocilizumab bestehen bereits langjährige Erfahrungen. Tocilizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, der die Bildung des Komplexes aus IL-6 und IL-6-Rezeptor blockiert. Die Bedeutung von IL-6 in der Pathogenese der Arthritis zeigt sich durch die erhebliche Heraufregulierung seiner Produktion sowohl in Blutzellen als auch im synovialen Gewebe. Unter dem Einfluss von IL-6 werden C-reaktives Protein und saures Serumamyloid gebildet. Die IL-6-Serumkonzentration korreliert mit der Krankheitsaktivität.

Zahlreiche klinische und labormedizinische Charakteristika der SJIA lassen sich dem Einfluss von IL-6 direkt zuordnen: Akutphasenreaktion, Leukozytose, Thrombozytose, Hypergammaglobulinämie, Hepatosplenomegalie, Osteoporose und Wachstumsstörung. Die Bioaktivität von IL-6 kann jedoch durch den Antikörper Tocilizumab neutralisiert werden. Tocilizumab wurde erfolgreich in einer globalen kontrollierten Doppelblindstudie mit 120 Patienten mit aktiver SJIA im Alter von 2 bis 17 Jahren untersucht [23].

Auch bei der polyartikulären JIA ergab sich in einer Doppelblindstudie mit 188 Patienten ein signifikant überlegener Effekt von Tocilizumab im Vergleich zu Placebo [24]. Zum Studienende hatten von den kontinuierlich mit Tocilizumab behandelten Patienten 64,6% einen JIA-ACR70 und 45,1% einen JIA-ACR90. Patienten mit einer MTX-Begleittherapie zeigten ein besseres, Patienten, die mit Biologika vorbehandelt worden waren, ein etwas schlechteres Ansprechen als biologikanaive Patienten.

Eine Neuerung bei der Therapie mit Tocilizumab ist die subkutane Applikation. Die Dosis bei intravenöser Applikation ist für die systemische JIA 12 mg/kgKG bei einem Gewicht <30 kg und ≥ 8 mg/kgKG bei einem Gewicht >30 kg alle 2 Wochen und für die polyartikuläre JIA 10 mg/kgKG bei einem Gewicht <30 kg und ≥ 8 mg/kgKG bei einem Gewicht >30 kg alle 4 Wochen. Die Dosierung bei subkutaner Applikation beträgt für die polyartikuläre JIA 162 mg alle 3 Wochen bis zu einem Körpergewicht von 30 kg, 162 mg alle 2 Wochen ab einem Gewicht von 30 kg; für die SJIA beträgt sie 162 mg alle 2 Wochen bis zu einem Gewicht von 30 kg, 162 mg pro Woche ab einem Gewicht von 30 kg.

» Eine Neuerung bei der Therapie mit Tocilizumab ist die subkutane Applikation

Mit Sarilumab hat ein weiterer Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor die klinische Reife erreicht. Er ist vollständig human und wird subkutan appliziert. In zwei Doppelblindstudien war Sarilumab bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis wirksam. Sarilumab erzielte eine schnelle und nachhaltige Verbesserung der Krankheitsaktivität, verbesserte die körperliche Funktion und hemmte die radiographische Progression mit einem überschaubaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil [25]. In einer Doppelblindstudie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (MONARCH) erwies sich Sarilumab gegenüber Adalimumab in Bezug auf den primären Endpunkt „Verbesserung des Disease Activity Score 28 (DAS28)“ gegenüber dem DAS28-Ausgangswert überlegen (-3,28 vs. -2,20 Punkte; $p < 0,0001$) [26]. Mit Sarilumab behandelte Patienten erreichten signifikant häufiger eine klinische Remission bzw. eine geringe Krankheitsaktivität. Aufgrund dieser Ergebnisse wird der Abschluss derzeit noch rekrutierender Studien zur Behandlung sowohl der polyartikulären JIA als auch des Still-Syndroms mit Interesse erwartet.

Interleukin-17-Inhibitoren

Secukinumab ist ein humaner monoklonaler Anti-IL-17A-Antikörper mit Zulassungen bei Erwachsenen für die Indikationen ankylosierende Spondylitis, Psoriasisarthritis und Psoriasis [27, 28]. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab bei Kindern ab 2 bis unter 18 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasisarthritis oder enthesitisassoziierter Arthritis (ERA) werden derzeit in Studien untersucht. Vorgesehene Dosierungen sind gewichtsabhängig 150 mg oder 75 mg. Zur Verfügung stehen vorgefüllte Spritzen bzw. ein Fertigpen zur subkutanen Applikation. Weitere IL-17-Inhibitoren stehen zur Verfügung (■ Tab. 1). Möglicherweise sind Unterschiede verschiedener IL-17-Varianten bedeutsam. Beschrieben wurden neben IL-17A auch IL-17B bis IL-17E und ebenso gibt es verschiedene IL-17-Rezeptoren. Diese liegen als Heterodimere IL-17RA/IL-17RB bzw. IL-17-RA/IL-17RC usw. vor und monoklonale Antikörper gegen einzelne dieser Rezeptoren können unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Wie Secukinumab blockiert auch Ixekizumab das Zytokin IL-17A, während Brodalumab den IL-17-Rezeptor blockiert [29, 30]. Zulassungen bestehen für Erwachsene mit Psoriasisarthritis und Psoriasis.

Interleukin-12/23-Inhibitoren

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Interleukine IL-12 und IL-23 neutralisiert und so immunsuppressiv und entzündungshemmend wirkt. Die Interleukine IL-12 und IL-23 sind Dimere mit einem gemeinsamen Protein p40. Klinische Studien bei Erwachsenen mit Psoriasis, Psoriasisarthritis und Morbus Crohn verliefen erfolgreich [31–33]. Aufgrund einer langen Halbwertszeit von 15 bis 32 Tagen erfolgen Injektionen in großem zeitlichen Abstand. Die Dosierung bei Erwachsenen mit Psoriasisarthritis ist 45 mg initial, dann nochmals nach 4 Wochen und anschließend im Abstand von 12 Wochen. Auch für Kinder mit Psoriasis ab dem Alter von 12 Jahren ist Ustekinumab zugelassen. Die Dosierung beträgt hier 0,75 mg/kgKG pro

Hier steht eine Anzeige.



Injektion. Zu den neueren Substanzen zählen Guselkumab, Tildakizumab und Risankizumab, spezifisch gegen die p19-Untereinheit von IL-23 und somit nur den IL-23- und nicht den IL-12-Entzündungsweg hemmend. Risankizumab erwies sich bei ankylosierender Spondylitis als hilfreich [34].

Blockade der T-Zell-Aktivierung und Migration

Abatacept wird durch Fusion von CTLA-4, einem Membranprotein auf T-Zellen, mit dem Fc γ -Teil von humanem Immunglobulin zu einem Fusionsprotein hergestellt. Für die Stimulation von T-Zellen über eine Interaktion des T-Zell-Rezeptors mit dem HLA-Klasse-II-Antigen der antigenpräsentierenden Zellen ist eine Interaktion zwischen akzessorischen Membranantigenen entscheidend. Bei der Interaktion zwischen CD28 auf T-Zellen und CD80 und CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen wird die T-Zelle stimuliert. Abatacept bindet an CD80/CD86 auf antigenpräsentierenden Zellen, wodurch eine T-Zell-Aktivierung verhindert wird.

In einer placebokontrollierten Studie zum Einsatz von Abatacept bei der polyartikulären JIA wiesen ca. 60% der Patienten nach 4 Monaten ein Ansprechen nach modifizierten pädiatrischen ACR-Kriterien auf [35]. Intravenöse Infusionen mit Abatacept erfolgen in einer Dosis von 10 mg/kgKG in Woche 0, nach 2 und 4 Wochen und dann alle 4 Wochen. Der Wirkeffekt tritt im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitoren mit einer zeitlichen Verzögerung ein und nimmt mit Fortführung der Therapie über mehrere Monate weiter zu. Abatacept ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen älter als 6 Jahre nach Versagen einer TNF-Inhibitor-Therapie und ausschließlich in Kombination mit MTX zugelassen. Eine subkutane Applikationsmöglichkeit erwies sich in einer Studie als ebenso wertvoll. Die Zulassung der s.c.-Fertigspritze für Kinder wird erwartet [36].

Die Beeinflussung der T-Zell-Aktivierung über die CTLA-4-CD80/CD86-vermittelte Kostimulation hat aufgrund der Anwendung von CTLA-4-Blockern

als Checkpoint-Inhibitoren besonderes Interesse hervorgerufen [37]. Ipilimumab, ein Anti-CTLA-4-Antikörper, ist beispielsweise zugelassen bei metastasierendem Melanom. Wird CTLA-4 blockiert, erfolgt eine T-Zell-Aktivierung über die CD28-CD80/CD86-vermittelte Kostimulation, die gegen den Tumor wirkt. Allerdings führt die CTLA-4-Blockade zu zahlreichen rheumatologischen Manifestationen wie Arthritis, Sjögren-Syndrom, Kolitis, interstitielle Nephritis und Thyreoiditis sowie zur Induktion von antinukleären Antikörpern.

Biosimilars

Als bedeutsame Innovation für die Versorgung ist auch die Einführung von Biosimilars zu bezeichnen. Grundsätzlich wurden eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit in zumindest einer Indikation nachgewiesen. Biosimilars, mit einem Rabatt versehene Biologika, ermöglichen prinzipiell die Behandlung von mehr Patienten unter Schonung der finanziellen Ressourcen. Fragen werden aufgeworfen zur Unbedenklichkeit eines Wechsels vom Originalpräparat zu einem Biosimilar und zwischen verschiedenen Biosimilars. Während bislang erst 2 Biosimilars für Etanercept in den hiesigen Markt eingeführt wurden, steigt die Zahl der Biosimilars für Adalimumab. Adalimumab ist das Biologikum mit der breitesten Indikationspalette, nicht nur in der Rheumatologie, sondern auch in der Gastroenterologie und Dermatologie. Es ist aber auch das einzige Biologikum mit einer Indikation für die chronische Uveitis im Kindesalter und bereits für jüngere Patienten mit einer ERA-JIA ab einem Alter von 6 Jahren verfügbar, während Etanercept erst ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt werden kann. Für Biosimilars wurde eine vergleichbare Wirksamkeit in zumindest einer Indikation bei Erwachsenen, i. d. R. entweder bei rheumatoider Arthritis oder bei ankylosierender Spondylitis nachgewiesen, bezüglich anderer Indikationen wird extrapoliert. Dies wirft dann Fragen auf, wenn Kinder mit anderen Diagnosen, abweichenden Dosierungen und anderen Altersstufen, z. B. im Alter von 2 Jahren, behandelt werden sollen.

Unterschiede im Glykosylierungsmuster zwischen dem Original und dem Biosimilar oder zwischen verschiedenen Biosimilars geben zu denken. Sie könnten zumindest theoretisch die Immunogenität erhöhen (oder senken) und die Frequenz von Unverträglichkeitsreaktionen beeinflussen bzw. zu neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern führen. Dies ist ein Umstand, der, wenn das Arzneimittel (z. B. Adalimumab) bei der kindlichen Uveitis ein Alleinstellungsmerkmal aufweist, von besonderer Bedeutung für die betroffenen Kinder ist.

„Targeted synthetic small molecules“

Die neueste Entwicklung in der Pharmakotherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen stellen JAK-Inhibitoren dar. Die orale Applikationsweise ist insbesondere für Kinder von großer Bedeutung. Während Biologika lösliche oder membranständige Zytokine neutralisieren oder zellständige Membranproteine blockieren, wirken JAK-Inhibitoren intrazellulär und blockieren dort Signalwege gleich mehrerer Zytokine. Die Bindung der Zytokine an ihre Rezeptoren auf der Zelloberfläche induziert im Zellinneren eine Signalkaskade, die letztlich die Transkription von Genen, die Translation und Produktion von proentzündlichen Proteinen und Zellproliferation bewirken. Nach Bindung des Zytokins an seinen Rezeptor wird der JAK-STAT-Signalweg aktiviert. Die Proteine JAK-1, -2 und -3 sowie die verwandte Tyrosinkinase 2 liegen als Dimere oder Trimere vor. Diese sind spezifisch für bestimmte Zytokinrezeptoren (Abb. 2). So vermitteln sie Signale von Interleukinen und Interferonen, aber auch von Erythropoetin oder dem Granulozyten-Makrophagen-Wachstumsfaktor ins Zellinnere. Eine Hemmung der Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren für Blutzellen erklärt therapieassoziierte Phänomene, wie z. B. eine Leukopenie oder Thrombopenie.

Aktiviert JAK-Proteine aktivieren ihrerseits „signal transducer and activator of transcription proteins“ (STAT-Proteine). Diese dimerisieren und dringen in den Zellkern ein, wo sie die Transkription

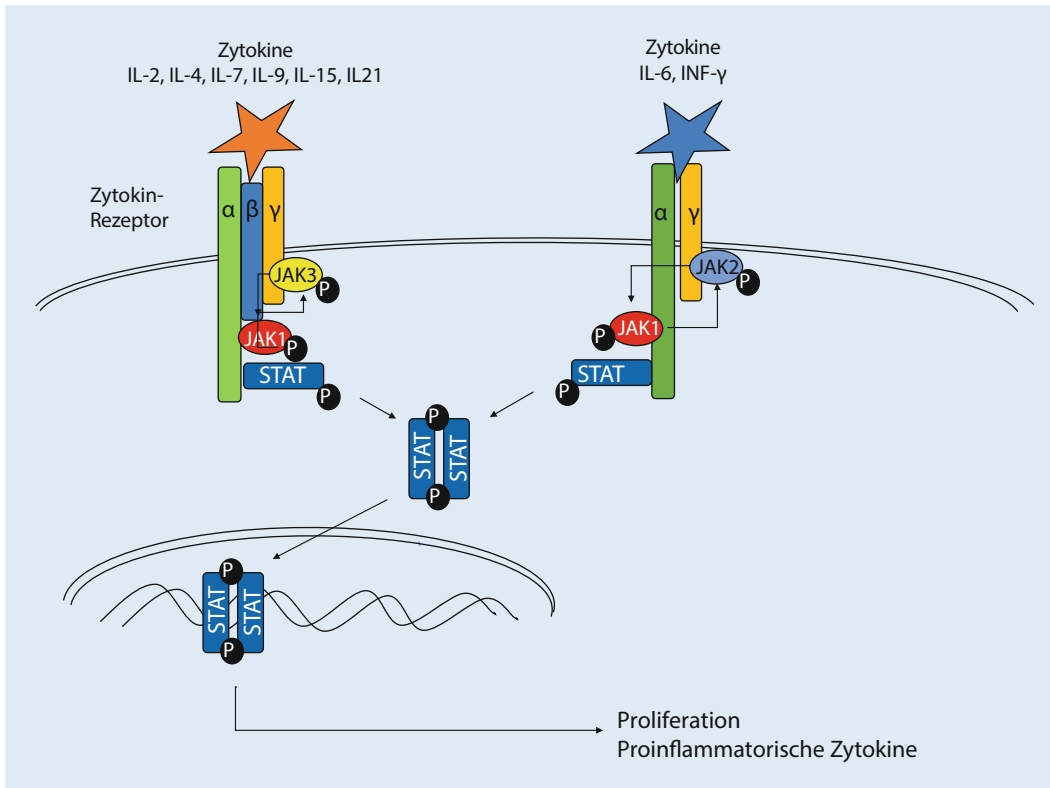


Abb. 2 ◀ Wirkmechanismus von JAK/STAT-Inhibitoren. Zytokine binden extrazellulär an ihren Rezeptoren. Die Signaltransduktion erfolgt über Januskinasen (JAK), die phosphoryliert werden, ihrerseits „signal transducers and activators of transcription“ (STAT) phosphorylieren, die als Homodimer im Zellkern die Gentranskription regulieren. *IL* Interleukin, *IFN* Interferon

von Genen, z. B. für proinflammatorische Proteine, anregen (▣ **Abb. 2**). Als Analogon zu Adenosintriphosphat (ATP) binden JAK-Inhibitoren reversibel an die ATP-Bindungsstelle der Kinasedomäne von JAKs und hemmen so die Phosphorylierung und Aktivierung von JAKs. In der Folge wird die Aktivierung von STATs und damit die Aktivierung der Gentranskription blockiert, wodurch eine verringerte Zytokinproduktion und eine Modulation der Immunantwort erreicht werden.

» Die orale Applikation der JAK-Inhibitoren ist für Kinder von großer Bedeutung

Tofacitinib hemmt JAK1/JAK3-Signale. Dementsprechend sind hemmende Einflüsse bei der Signaltransduktion eher breit und betreffen IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23 und Interferon α und β , weniger aber IL-1, IL-17, IL-18 und TNF, wie dies bei einer JAK2-Hemmung der Falle wäre. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der rheumatoiden

Arthritis wurden in 6 Phase-III-Studien untersucht [38]. Häufige unerwünschte Ereignisse waren unkomplizierte Infekte der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Durchfall. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren Infektionen einschließlich Pneumonie, Zellulitis, Herpes zoster und Harnwegsinfektionen. Beobachtet werden auch Erhöhungen des LDL- und HDL-Cholesterins, des Serumkreatinins und der Transaminasen [39]. Dosisabhängig lässt sich eine Abnahme der Neutrophilenzahlen mit einem Plateau innerhalb von 3 Monaten feststellen. In Deutschland besteht für Tofacitinib eine Zulassung zum klinischen Einsatz bislang ausschließlich für erwachsene Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, einer Psoriasisarthritis und Colitis ulcerosa.

Studien wurden zudem bei Psoriasis und Morbus Crohn durchgeführt [40]. Auch bei Alopecia areata liegen kasuistisch positive Therapieerfahrungen vor. Untersuchungen an Kindern stehen nur beschränkt zur Verfügung. In einer Studie zur Pharmakokinetik [41] wurden die optimalen Dosierungen gewichtsabhängig (ca. 0,3 mg/kgKG bei Kindern < 10 kg

Gewicht und 0,1 mg/kgKG bei Kindern > 30 kg Gewicht) ermittelt.

Ein zweiter JAK-Inhibitor ist Baricitinib, der JAK 1 und JAK2 hemmt und so die Signaltransduktion für eine Vielzahl von Zytokinen beeinflusst (▣ **Abb. 3**). Eine Zulassung besteht für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Vorteile der oralen Applikation (vs. Injektion) und darüber hinaus die freie Passage z. B. ins Auge, die theoretisch auch eine Wirksamkeit bei der Uveitis nahelegt, macht Baricitinib für den Einsatz bei der JIA und der JIA-assoziierten Uveitis interessant. Die Hemmung der Typ-1-Interferon-Signalkaskade führte zum erfolgreichen Einsatz bei Interferonopathien wie „chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature“ (CANDLE), „stimulator of IFN gene-associated [STING-associated] vasculopathy with onset in infancy“ (SAVI), Aicardi-Goutières-Syndrom u. a. Aus dieser Therapieerfahrung stehen auch Daten zur Pharmakokinetik zur Verfügung, die zeigen, dass das überwiegend renal eliminierte Baricitinib im frühen Kindesalter sehr viel höher dosiert über den Tag verteilt werden muss [42].

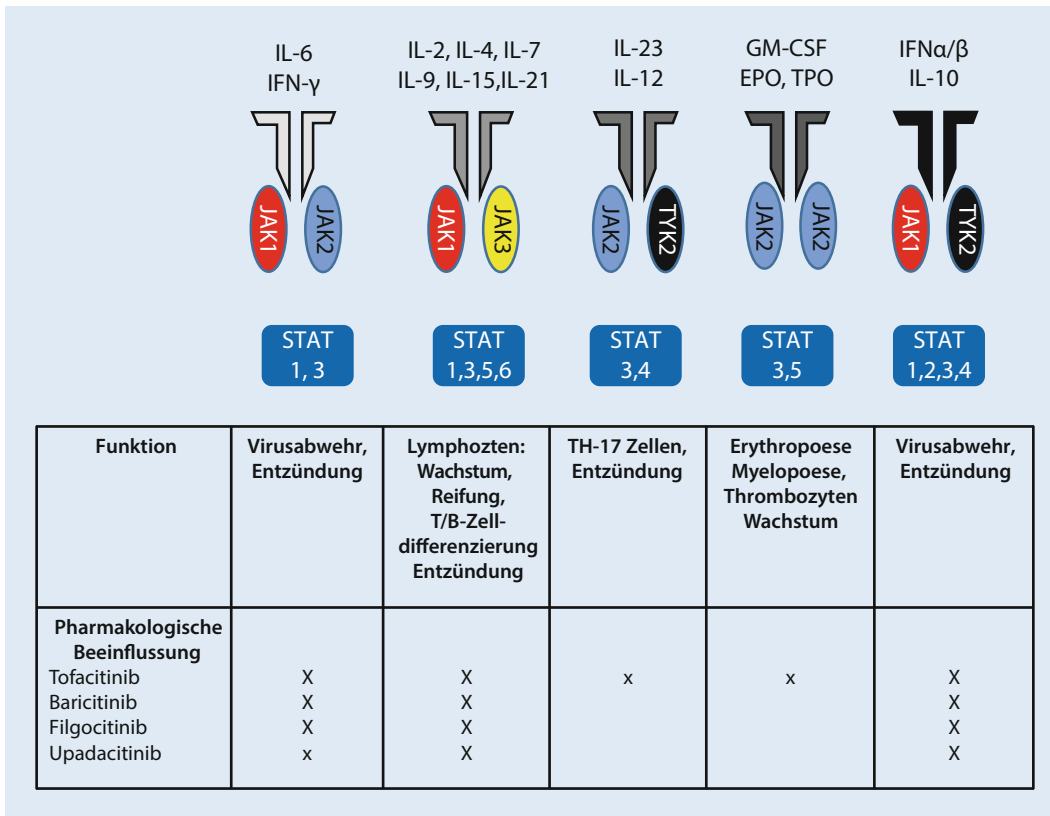


Abb. 3 ◀ Differenzielle Beeinflussung der Signaltransduktion verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren durch Januskinasen (JAK). Tofacitinib gilt als JAK1/JAK3-Hemmer, Baricitinib als JAK1/2-Hemmer, Filgotinib und Upadacitinib als JAK1-spezifisch. GM-CSF Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating-Factor, EPO Erythropoietin, TPO Thrombopoietin, STAT „signal transducers and activators of transcription“, IL Interleukin, IFN Interferon. (Adaptiert nach [43])

Weitere JAK-Inhibitoren sind z. B. Peficitinib, Upadacitinib und Filgotinib, alle JAK1-spezifisch, und der JAK3-spezifische Inhibitor Decernotinib. Auch für diese Substanzen stehen erfolgreiche Studien an Erwachsenen zur Verfügung, die auf eine vergleichbare Wirksamkeit der selektiven JAK-Inhibitoren hinweisen. Weitere Studien in der Langzeiterfahrung werden zeigen, ob diese Substanzen bei höherer Selektivität ein vermindertes Nebenwirkungsrisiko aufweisen.

Apremilast als Phosphodiesterase-4-Hemmer ist zur Therapie der Psoriasis und der Psoriasisarthritis zugelassen [44]. Es hemmt zahlreiche intrazelluläre Signalwege. Apremilast ist ein oraler „small molecule inhibitor“ von Phosphodiesterase 4, der in den Zulassungsstudien Wirkung bei der Psoriasis, der Psoriasisarthritis und beim Behçet-Syndrom gezeigt hat. Die erste Zulassung 2014 durch die US Food and Drug Administration erfolgte für die aktive Psoriasisarthritis. In Monozyten und T-Zellen steigert Apremilast intrazelluläres zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und induziert die Phosphorylierung der Proteinkinase-A-Substra-

te „cAMP response element-binding protein“ und „activating transcription factor-1“, wohingegen die Transkription des nukleären Faktors κ B (NF κ B), ein Weg der TNF-induzierten Inflammation, gehemmt wird. Dies resultiert interessanterweise in einer Modulation von Genen, die durch einen der Hauptschalter des angeborenen Immunsystems, den „Toll-like receptor 4“, gesteuert werden. Apremilast reduziert auch die Interferon- α -Produktion von plasmazytoiden dendritischen Zellen, hemmt die T-Zell-Zytokinproduktion, hat aber nur einen geringen Einfluss auf die B-Zell-Immunglobulinsynthese. Die klinische Wirkung von Apremilast dürfte eher im Bereich des angeborenen Immunsystems liegen.

Ausblick

Wie hier dargestellt bestehen bereits zahlreiche Optionen zur Intervention in entzündlich-immunologische Prozesse. Dies hat die Behandlung entzündlicher Erkrankungen z. B. in der Rheumatologie, Dermatologie, Gastroenterologie und Neurologie erheblich verändert.

Die voranschreitende Entwicklung von Therapiealternativen, z. B. weitere Anti-IL-17- und Anti-IL-17-Rezeptor-Antikörper, oder völlig neue Therapieoptionen wie mit dem Interferonantikörper Anifrolumab beispielsweise für den Einsatz beim systemischen Lupus erythematoses und anderen Interferonopathien oder dem IL-18-Bindeprotein Tadekinig Alfa beim Makrophagenaktivierungssyndrom, werden helfen, noch vorhandene therapeutische Lücken zu schließen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Gerd Horneff
Zentrum für Allgemein Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin
53757 Sankt Augustin, Deutschland
g.horneff@asklepios.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Horneff weist auf folgende Beziehungen hin: Forschungsunterstützung: Abbvie, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche; Honorare für Vortragstätigkeit/Advisory-Board-Teilnahme: Abbvie, Bayer, BMS, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA et al (2000) Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 342(11):763–769
2. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al (2008) Pediatric rheumatology collaborative study group; pediatric rheumatology international trials Organisation. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 359(8):810–820
3. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajnbock F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2017) Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 77(1):21–29. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210456>
4. Brunner HI, Ruperto N, Keltsev V, Alexeeva E, Abud-Mendoza C, Schmeling H, Maldonado-Velázquez MDR, Rubio-Pérez N, Stanislav M, Chasnyk V, Brown D, Henrickson M, Kingsbury D, Rabinovich CE, Zeff A, Silverman E, Wang M, Charlton P, Lledo-García R, Shaughnessy L, Lovell DJ, Martini A (2016) A multi-center, open-label study to assess the Pharmacokinetics, efficacy and safety of Certolizumab pegol in children and adolescents with moderately to severely active Polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: week 24 results [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 68(suppl 10):
5. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Woo P, Benton D, Edlsten C, Beresford MW, SYCAMORE Study Group. (2017) Adalimumab plus methotrexate for Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 376(17):1637–1164
6. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain P-D et al (2017) Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate in pediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: A randomized, double-blind phase 3 study. *Lancet* 390(10089):40–49
7. Horneff G, Seyger MMB, Arikian D et al (2018) Safety of adalimumab in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, psoriasis, and Crohn's disease. *J Pediatr* 201:166–175.e3
8. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG, Zhang J, Curtis JR (2016) The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 18(1):210
9. Becker I, Horneff G (2017) Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with tumor necrosis factor inhibitors and disease activity in the German biologics in pediatric rheumatology registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(4):552–556
10. Horneff G (2015) Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 14:1111–1126
11. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, Delzell E, Saag KG, Solomon DH, Lewis JD (2012) Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 64:1263–1271
12. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T (2011) Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology* 50(1):230–236
13. Horneff G, Klein A, Oommen PT, Hospach A, Foeldvari I, Feddersen I, Minden K (2016) A Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol* 34(6):1113–1120
14. Smith RJ, Chin JE, Sam LM, Justen JM (1991) Biologic effects of an interleukin-1 receptor antagonist protein on interleukin-1-stimulated cartilage erosion and chondrocyte responsiveness. *Arthritis Rheum* 34(1):78–83
15. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, Schneider R, Stoll ML, Angeles-Han S, Milojevic D, Schikler KN, Vehe RK, Weiss JE, Weiss P, Ilowite NT, Wallace CA (2012) Juvenile idiopathic arthritis disease-specific research committee of childhood arthritis rheumatology and research alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 64(7):1001–1010
16. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, Haas JP, Speth F, Kallinich T, Rieber N, Hufnagel M, Jansson AF, Hedrich C, Winowski H, Berger T, Foeldvari I, Ganser G, Hospach A, Huppertz HI, Mönkemöller K, Neudorf U, Weißbarth-Riedel E, Wittkowski H, Horneff G, Foell D (2018) PRO-KIND SJIA project collaborators. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J* 16(1):7
17. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajnbock F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ, PRINTO, PRCSG (2012) Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 367(25):2396–2406
18. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, Kasapcopur O, Schneider R, Anton J, Barash J, Berner R, Corona F, Cuttica R, Fouillet-Desjonqueres M, Fischbach M, Foster HE, Foell D, Radominski SC, Ramanan AV, Trauzeddel R, Unsal E, Levy J, Vrizali E, Martini A, Lovell DJ, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2018) Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis* 77(12):1710–1719
19. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulffraat NM (2014) Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 66(4):1034–1043
20. Horneff G, Schulz AC, Klein A, Eising K (2018) Anakinra for first line steroid free treatment in systemic onset juvenile arthritis. *EULAR18-2161*. *Ann Rheum Dis* 77(Suppl):A482
21. Horneff G, Peitz J, Kewok J, Foell D (2017) Canakinumab for first line steroid-free treatment in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 46(6):500–501
22. Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, Morgan E, Nigrovic PA, Mieszkalski K, Graham TB, Ibarra M, Ilowite N, Klein-Gitelman M, Onel K, Prahalad S, Punaro M, Ringold S, Toib D, Van Mater H, Weiss JE, Weiss PF, Schanberg LE, Registry Investigators CARRA (2017) Pilot study comparing the childhood arthritis & rheumatology research alliance (CARRA) systemic juvenile idiopathic arthritis consensus treatment plans. *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):23
23. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A, PRINTO, PRCSG (2012) Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 367(25):2385–2395
24. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2014) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 74(6):1110–1117. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205351>
25. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ et al (2015) Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol* 67:1424–1437
26. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, van Hoogstraten H, Bauer D, Ignacio Vargas J, Lee EB (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 76(5):840–847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210310>
27. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofu S, FUTURE 2 Study Group (2015) Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 386(9999):1137–1146
28. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying

Oszillation im Muskelgewebe

Wenn ein Muskel wächst oder eine Verletzung in ihm ausheilt, verwandelt sich ein Teil seiner Stammzellen in neue Muskelzellen. Gleichzeitig muss es im Körper jedoch einen Mechanismus geben, der eine unkontrollierte Differenzierung der Stammzellen verhindert – da ansonsten der im Muskel angelegte Vorrat dieser Zellen rasch aufgebraucht wäre. Wie dieser Mechanismus aussieht, wurde in Experimenten an Mäusen untersucht. Es zeigte sich, dass die beiden Proteine Hes1 und MyoD die Differenzierung zu Muskelzellen steuern. Sie werden in den Stammzellen oszillierend – das heißt periodisch schwankend in mal kleineren, mal größeren Mengen – hergestellt. Alle zwei bis drei Stunden erreicht die Produktion von Hes1 MyoD einen Höhepunkt. Solange die Menge an MyoD in den Stammzellen periodisch schwankt, wachsen und teilen sich diese.

Erst eine stabile Proteinherstellung führt zur Differenzierung

Beginnt eine Muskelstammzelle sich zu differenzieren und in eine Muskelzelle zu verwandeln, bildet sie unter anderem lange Muskelfasern aus. Dies geschah nur wenn die Oszillation aufhörte und MyoD stabil exprimiert wurde.

In einem nächsten Schritt wurde das Gen für Hes1 ausgeschaltet. Das Fehlen von Hes1 führte dazu, dass MyoD nicht mehr oszillierend, sondern stabil hergestellt wurde. In der Folge begannen alle Stammzellen sich zu differenzieren.

Die Forscher hoffen, dass ihre Untersuchungen dazu beitragen, eines Tages Muskeldystrophien und Sarkopenie besser behandeln zu können.

Originalpublikation:

Ines Lahmann et al. (2019): „Oscillations of MyoD and Hes1 proteins regulate the maintenance of activated muscle stem cells“. *Genes and Development*. DOI: 10.1101/gad.322818.118

S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C, ERASURE Study Group, FIXTURE Study Group (2014) Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 371(4):326–338

29. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ, Osuntokun OO, Secrest RJ, Zhao F, Mallbris L, Leonardi CL, UNCOVER-1 Study Group, UNCOVER-2 Study Group, UNCOVER-3 Study Group (2016) Phase 3 trials of Ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 375(4):345–356

30. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, Toth D, Langley RG, Cather J, Gottlieb AB, Thaçi D, Krueger JG, Russell CB, Milmont CE, Li J, Klekotka PA, Kricorian G, Nirula A (2016) A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 175(2):273–286

31. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K, PHOENIX 2 study investigators (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX2). *Lancet* 371(9625):1675–1684

32. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunyetz R, Kavanaugh A (2009) Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 373(9664):633–640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60140-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60140-9) (Erratum in: *Lancet*. 2009 Apr 18;373(9672):1340. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1542)

33. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johannes J, Blank M, Rutgeerts P, Ustekinumab Crohn's Disease Study Group (2008) A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 135(4):1130–1141

34. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, Sieper J, Järvinen P, Tam LS, Salvarani C, Kim TH, Solinger A, Datsenko Y, Pamulapati C, Visvanathan S, Hall DB, Aslanyan S, Scholl P, Padula SJ (2018) Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 77(9):1295–1302

35. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajnbock F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH, Paediatric Rheumatology International Trials Organization Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (2008) Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 372(9636):383–391

36. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Calvo Penadés I, Antón J, Ávila-Zapata F, Cuttica R, Horneff G, Foeldvari I, Keltsev V, Kingsbury DJ, Viola DO, Joos R, Lauwerys B, Gastañaga PME, Rama ME, Wouters C, Bohnsack J, Breedt J, Fischbach M, Lutz T, Minden K, Miraval T, Ally MMTM, Rubio-Pérez N, Solau Gervais E, van Zyl R, Li X, Nys M, Wong R, Banerjee S, Lovell DJ, Martini A, Ruperto N, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2018) Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol* 70(7):1144–1154

37. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A (2018) Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr Drug Saf* 13(3):150–164

38. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E, van Vollenhoven RF, Haraoui B, Kaine J, Fan H, Connell CA, Bananis E, Takiya L, Fleischmann R (2018) A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. *Semin Arthritis Rheum* 48(3):406–415. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.07.006>

39. He Y, Wong AY, Chan EW, Lau WC, Man KK, Chui CS, Worsley AJ, Wong IC (2013) BMC Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Disord* 14:298. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-298>

40. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, Langley RG, Thaci D, Torii H, Tyring S, Wolk R, Gardner A, Mebus C, Tan H, Luo Y, Gupta P, Mallbris L, Tatulych S (2016) Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 74(5):841–850. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.013>

41. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, Horneff G, Smolewska E, Vehe RK, Hazra A, Wang R, Mebus CA, Alvey C, Lamba M, Krishnaswami S, Stock TC, Wang M, Suehiro R, Martini A, Lovell DJ, Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (2017) Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0212-y>

42. Kim H, Brooks KM, Tang CC, Wakim P, Blake M, Brooks SR, Montealegre Sanchez GA, de Jesus AA, Huang Y, Tsai WL, Gadina M, Prakash A, Janes JM, Zhang X, Macias WL, Kumar P, Goldbach-Mansky R (2018) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDLE and SAVI patients. *Clin Pharmacol Ther* 104(2):364–373

43. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J (2010) Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24:513–526

44. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, Bird P, Nguyen D, Paris M, Teng L, Aelion JA (2018) Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key032>. [Epub ahead of print]