

Kapitel 39 Pharmakologie des Immunsystems

Allgemeines und Übergreifendes

Die Systeme und der Inhalt des Kapitels

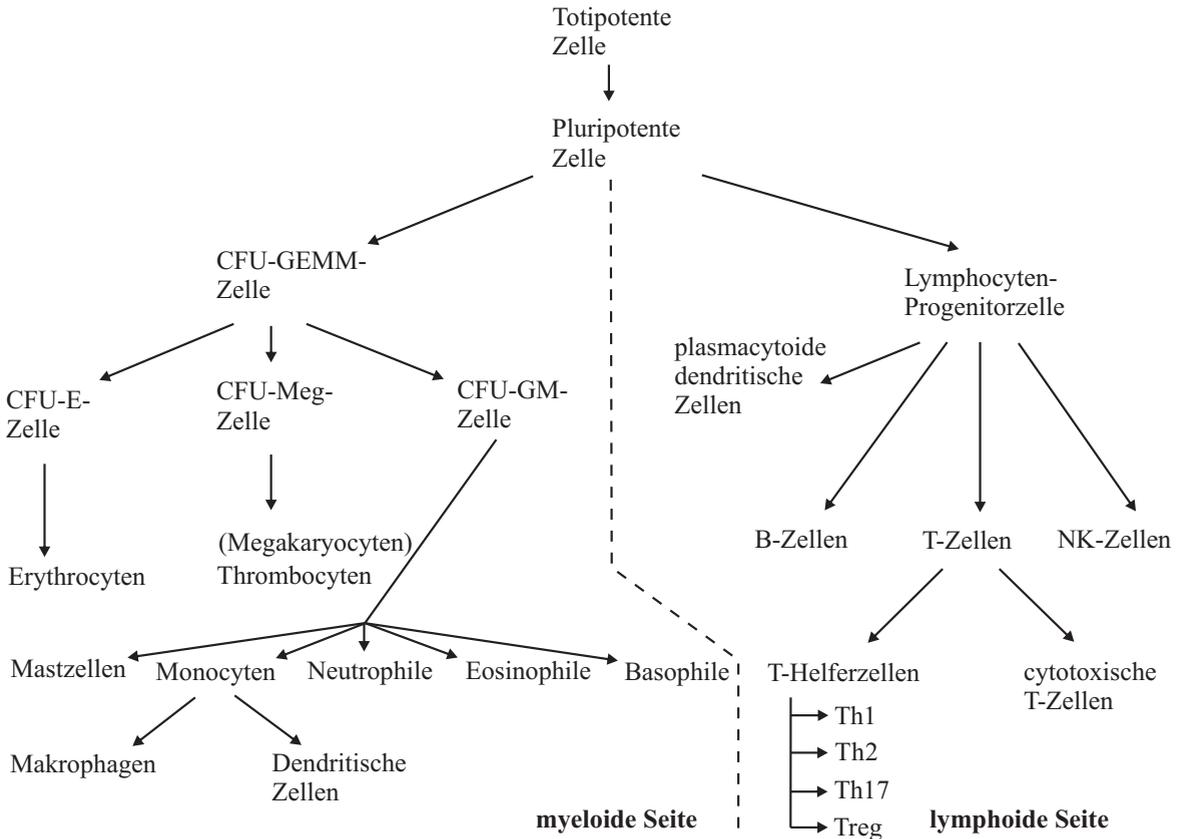


Abb. 39.1. Vereinfachte Baumstruktur des hämatopoetischen Systems, gezeichnet für die Orientierung in diesem Kapitel.

Das Immunsystem und das hämatopoetische System überdecken sich, sind aber nicht identisch. So werden Erythrocyten und Thrombocyten nicht zum Immunsystem gezählt, wohl aber das Complementssystem¹.

Das Schadensabwehrsystem ist übergeordnet. Zu ihm gehören außer dem Immun- und Complementsystem weitere Gebiete, wie z.B. Gerinnung

und Fibrinolyse. Wir besprechen die Pharmakologie des Immunsystems unter Einschluss des Complementsystems. Am Schluss stellen wir eine Gruppe von Pharmaka vor, die zwar gegen Entzündungen des rheumatischen Formenkreises wirken, deren Wirkungsmechanismen aber nicht eindeutig geklärt sind.

Quer- und Längsverteilung der Membranproteine bei Zellen des Immunsystems

Diese Begriffe wurden im Kap. 38 erläutert. Auch im vorliegenden Kapitel ist zu beachten, dass die Reaktionspartner der Pharmaka (Rezeptoren und Membranproteine) nicht nur auf den Endzellen des Immunsystems vorkommen, sondern auf mehreren aufeinanderfolgenden Zellen in einer Reifungslinie.

Namensgebung für die Membranproteine, CD-Bezeichnungen

Sofort verständlich sind Bezeichnungen wie EPO-Rezeptor (EPO-R), Interleukin-2-Rezeptor (IL-2-R) usw. für ein Membranprotein. Die Bezeichnung definiert das Protein als Rezeptor eines zugehörigen Liganden. Es wurden aber Proteine mit Rezeptorstruktur in Plasmamembranen von Immunzellen gefunden, denen man einen Agonisten noch nicht zuordnen konnte (orphan receptors), und weiterhin Proteine ohne typische Rezeptorstruktur, deren funktionelle Bedeutung aber nachweisbar war². Deshalb hat man Membranproteine mit **CD** (Cluster Determinant) und einer nachfolgenden Ziffer bezeichnet³.

- *Beispiel*: CD3 ist ein unentbehrliches Begleitprotein des T-Zellrezeptors im T-Zellrezeptorkomplex.

Es konnte nicht ausbleiben, dass mit diesem Verfahren ein Membranprotein gelegentlich zwei oder mehr Bezeichnungen erhielt.

- *Beispiele*: Der G-CSF-Rezeptor heißt auch CD114, und das Transferrin-Bindungsprotein⁴ (der "Transferrin-Rezeptor") heißt auch CD71.

Endlich zeigte sich, dass manches CD-Protein nicht nur in der Membran von Zellen des Immunsystems, sondern auch in der Membran anderer Zellen vorkam.

- *Beispiel*: CD34, das Marker-Membranprotein von Stammzellen, ist auch Membranprotein von Endothelzellen.

Will man durch Angabe von Oberflächenproteinen verdeutlichen, über welche Zellen man gerade etwas aussagt, so stellt man die CD-Bezeichnungen mit einem Pluszeichen voran.

- *Beispiele*: CD34+Zellen (hämatopoetische Stammzellen), CD4+Zellen (T-Helferzellen), CD8+Zellen (cytotoxische T-Zellen).

Was sind Interleukine und Cytokine?

Interleukine wurden ursprünglich Stoffe genannt, die von Zellen des Immunsystems abgegeben werden und auch auf Zellen des Immunsystems wirken.

- *Beispiel*: Das Interleukin IL-2 wird u. a. von den CD4+Helferzellen Th1 abgegeben und aktiviert ruhende CD8+Zellen zu cytotoxischen CD8+T-Lymphocyten.

Interleukine bilden eine Gruppe innerhalb der Cytokine. Die Quelle eines Cytokins ist nicht immer eine Zelle des Immunsystems⁵, und die Wirkungsziele von Cytokinen, die von Zellen der lymphoiden Seite abgegeben werden, liegen nicht nur auf der lymphoiden Seite⁶.

- ▶ *Struktur*: Die Cytokine sind mehrheitlich große Peptide oder Proteine mit Ligandenfunktion.
- ▶ *UAW*: Anaphylaktoide Reaktionen durch unspezifische Cytokin-Freisetzung nach Antikörperinjektion.

Monoklonale und polyklonale Antikörper können sich unspezifisch an Proteine auf Zelloberflächen binden. Diese unspezifische Bindung kann bereits die Freisetzung von Cytokinen auslösen. Nach i.v. Injektion der Antikörper erfolgt die Freisetzung großer Mengen in kurzer Zeit. Dadurch wird eine "Standardgruppe" von UAW aus dem Spektrum der anaphylaktischen Reaktion ausgelöst. Diese sogenannte anaphylaktoide Reaktion ist meist milde, aber sie kann auch lebensgefährlich stark werden (schwerer Bronchospasmus mit Hypoxie, Hypotonie mit Vertiefung einer Herzinsuffizienz).

Immunpharmaka wirken gegen pathologische Immunreaktionen, Transplantatabstößen, Multiple Sklerose, Entzündungen und Tumoren

Die antiproliferative Wirkung vieler Immunpharmaka macht sie zu Kandidaten nicht nur für die Dämpfung von Immunreaktionen und von Entzündungen, sondern auch für die Hemmung der malignen Vermehrung von Zellen, besonders solcher des Immunsystems. Es kann deshalb nicht verwundern, dass aus ein und derselben Pharmakagruppe (Beispiel: mTor-Inhibitoren, s. u.) einige Stoffe für die Hemmung der Transplantatabstößung zugelassen sind (z.B. Sirolimus), andere für die Tumorthherapie (z.B. Temsirolimus, auch Everolimus).

Schwangerschaft und Stillzeit

Für nahezu alle MAb und viele andere Immunpharmaka fehlen klare Angaben zur Verträglichkeit während der Schwangerschaft und der Stillzeit. Die Konsultation einer seriösen Informationsquelle ist unerlässlich (siehe Kap. 16).

Organisation des Kapitels

Bei der Vorstellung der Immunpharmaka ist die Gefahr, dass Studierende die Übersicht verlieren, besonders groß. Wir spinnen einen Ariadnefaden wie folgt: Wir werden ungefähr in der Reihenfolge der phylogenetischen Entwicklung voranschreiten und jeder Entwicklungsstufe die zugehörigen Pharmaka beordnen. Damit wir diesen goldenen Faden nicht verlieren, diskutieren wir im ersten Durchgang nur deren präklinische Eigenschaften (Struktur und Wirkungsmechanismus). Die Diskussion der Struktur ist besonders bei höhermolekularen Stoffen für den Wirkungsmechanismus und die UAW geboten. Im zweiten Durchgang stellen wir die klinischen Eigenschaften vor (Zulassung, Dosis, UAW, Interaktionen, Kontraindikationen).

Die präklinischen Abschnitte für jedes Pharmakon beziffern wir mit (P01), (P02) usw., die klinischen Abschnitte mit [K01], [K02] usw.

Angeborenes Immunsystem: Entwicklungsstufen und Wirkungsmechanismen der Pharmaka

Hämatopoetische Stammzellen

Wir betrachten Abb. 39.2. Auf der Treppe Pluripotente Stammzelle → CFU-GEMM → CFU-E/CFU-Meg/CFU-GM (alle Zellen sind CD34+) stimuliert G-CSF die Reifung der hämatogenen Zellen bis hin zur ihrer Freisetzung aus dem Knochenmark (geringer aus Lunge und Leber).

(P01) G-CSF stimuliert die Zellreifung

- ▶ **Strukturen:** G-CSF wird von Makrophagen, Monocyten und Fibroblasten gebildet und ist ein Protein. Arzneitherapeutisch eingesetzt werden die gentechnologisch hergestellten Analoga Filgrastim (Neupogen®), Lenograstim (Granocyte®) und Pegfilgrastim (Neulasta®). Pegfilgrastim entsteht durch synthetische Konjugation von Filgrastim mit Polyethylenglykol ("Pegylierung"). Die Pegylierung macht das Molekül hydrophiler, wodurch sein Metabolismus verzögert und seine Verweildauer im Organismus verlängert wird.
- ▶ **Wirkung:** Der Reifungsprozess lässt sich durch Gabe von G-CSF und von G-CSF-Analoga fördern. Besonders die Neubildung von Neutrophilen lässt sich mit G-CSF und G-CSF-Derivaten anregen.

(P02) Mepolizumab und Reslizumab hemmen die Reifung und Vermehrung von Eosinophilen

- ▶ **Strukturen:** Mepolizumab und Reslizumab sind MAb.
- ▶ **Mechanismus und Wirkung:** IL-5 wird von Th2-Lymphocyten (und Mastzellen) gebildet und stimuliert die Reifung und das Wachstum von Eosinophilen und B-Lymphocyten. Mepolizumab und Reslizumab inaktivieren IL-5 durch eine neutralisierende Immunreaktion und reduzieren dadurch eine überschießende Eosinophilen-Aktivität.

(P03) Plerixafor reduziert die Speicherung gereifter Zellen

Die reifen Zellen werden nicht alle sofort nach ihrer Reifung freigesetzt, sondern in großer Men-

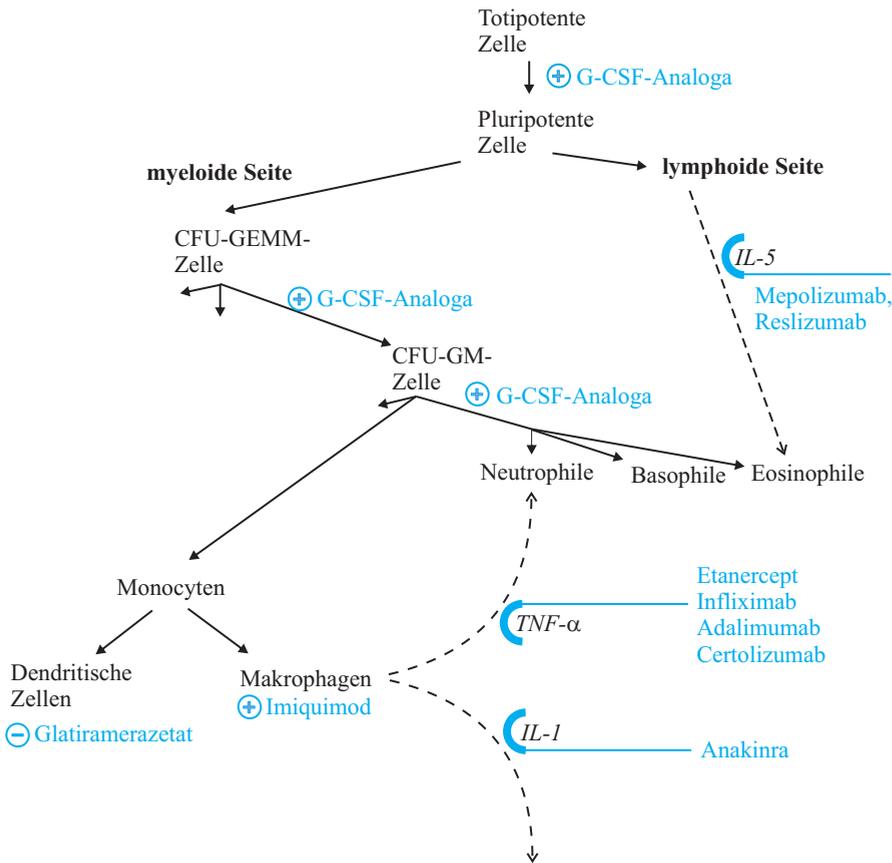


Abb. 39.2. Hauptwirkung von Pharmaka im angeborenen Abwehrsystem (auf der myeloiden Seite). G-CSF-Analoga stimulieren G-CSF-Rezeptoren. Imiquimod aktiviert Makrophagen. Glatirameracetat blockiert den MHCII&Peptid-Komplex auf den antigenpräsentierenden Makrophagen und dendritischen Zellen. Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol und Golimumab inaktivieren TNF- α . Anakinra hemmt IL-1 (Canakinumab hemmt IL-1 β). Mepolizumab und Reslizumab inaktivieren IL-5

ge in Knochenmark, Lunge und Leber gespeichert. Für die Speicherung tragen sie Rezeptoren CXCR4⁷. Die zugehörigen Liganden CXCL12 residieren auf den Zellen der Speicherorgane. Nach der Bindung von CXCL12 an CXCR4 wird in den hämatogenen Zellen eine Reaktionskaskade ausgelöst, die ihr Verharren in den Speicherorganen begünstigt.

- Plerixafor ist ein niedermolekulares Pharmakon (Struktur:⁸).
- Mechanismus: Es konkurriert mit dem physiologischen Liganden CXCL12 um den Rezeptor CXCR4 und verhindert dadurch die Bindung des CXCL12 und damit die Fixation der hämatogenen Zellen in den Speicherorganen.

Makrophagen

Nach Fremdstoffkontakt differenzieren sich Monocyten zu Makrophagen. Makrophagen sind Teil des angeborenen Immunsystems (siehe Abb. 39.2.). Zu diesem System werden Monocyten und Makrophagen, Granulocyten (eosinophile, neutrophile und basophile), Mastzellen, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gezählt. Monocyten/Makrophagen sind die phylogenetisch ältesten Zellen.⁹ Makrophagen nehmen Fremdstoffe auf und versuchen, in ihren Phagosomen die aufgenommenen Stoffe zu verdauen. Sie geben bereits in frühen phylogenetischen Entwicklungsstadien Stoffe nach außen ab, aber ihre "Lockfunktion" beginnt erst, wenn

– etwas später – die neutrophilen Granulocyten auftreten. Makrophagen sind gewebständig und werden deshalb von hochmolekularen Pharmaka (therapeutische MAb) nicht schnell erreicht.

(P04) Imiquimod aktiviert Makrophagen

- ▶ Struktur:¹⁰, niedermolekular.
- ▶ Mechanismus: Imiquimod bindet an die Rezeptoren TLR7 und TLR8 der Makrophagen, aktiviert sie und induziert die Bildung von TNF- α und von anderen Cytokinen.

TNF- α

Die gewebständigen Makrophagen geben nach der Aktivierung TNF- α ab und rufen damit die Granulocyten, besonders die freien Neutrophilen herbei. Neutrophile Leukocyten greifen mit aktiven Sauerstoffradikalen und toxischen Stoffen aus ihren Granula die Schadstoffe an. Der zerstörende Angriff richtet sich aber auch gegen das umgebende gesunde Gewebe. Es gibt daher guten Grund, durch Minderung der TNF- α -Wirkung eine überschießende Granulocyten-Rekrutierung zu vermeiden. Hierfür gibt es drei Möglichkeiten:

- (1) Herabsetzen der Produktion von TNF- α .
- (2) "Abfangen" des noch ungebundenen TNF- α .
- (3) Reaktion mit dem bereits gebundenen TNF- α .

Glucocorticoide hemmen die Produktion von TNF- α . Glucocorticoide stellen wir weiter unten vor. Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab und Golimumab reagieren mit freiem und gebundenem TNF- α .

(P05) Etanercept ist Ablenkrezeptor für TNF- α

Physiologie: TNF- α ist ein Trimer, d.h. es ist ein Bündel aus drei gleichen Untereinheiten, und jede Untereinheit kann an einen TNF- α -Rezeptor binden. TNF- α hat also drei Ligandenstellen pro Trimer. Für TNF- α gibt es die Rezeptoren p55 und p75.

- ▶ Etanercept. Struktur: Etanercept ist ein gentechnologisch hergestelltes Fusionsprotein

aus den Bindungsteilen zweier TNF- α -Rezeptoren p75 und einem Fc-Stück eines IgG. Das Konstrukt sieht einem IgG-Molekül ähnlich (siehe Abb. 39.3.). Die entstehende Y-förmige Struktur bindet sehr gut den Liganden TNF- α . Alle Teile sind humanes Protein.

- ▶ Mechanismus: Etanercept ist ein Ablenkrezeptor (Kap. 13) für TNF- α :
- Erstens fängt Etanercept den TNF- α noch vor seiner Bindung (z. B. an die Neutrophilen) ab.
- Zweitens bindet Etanercept auch an bereits gebundenen TNF- α . Dabei geschieht etwas Unerwartetes: Etanercept hat zwei p75-Bindungsstellen pro Molekül, TNF- α hat drei Ligandenstellen pro Trimer, also sollte eine "Vernetzung" möglich sein. Eine Vernetzung ist in Abb. 39.3. gezeichnet, aber nicht für Etanercept. Etanercept kann nicht vernetzen, sondern nur 1:1 an TNF- α -Trimere binden (Abb. 39.3. oben).

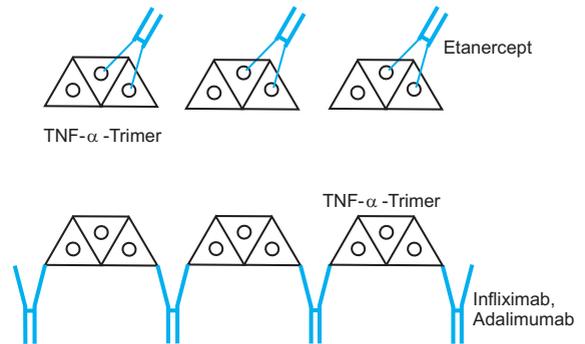


Abb. 39.3. Schematische Zeichnung. Oben: Ein Molekül Etanercept reagiert mit den Bindungsstellen von je zwei der drei Monomeren eines TNF- α -Trimers. Es verbindet aber nicht zwei TNF- α -Trimere.– Unten: Die MAb Infliximab und Adalimumab reagieren mit Epitopen auf den TNF- α -Trimeren außerhalb (allosterisch) der Bindungsstellen des TNF- α . Beide MAb können TNF- α -Trimere miteinander verbinden (vernetzen).

(P06a) **Adalimumab**, (P06b) **Golimumab**,
(P06c) **Infliximab** und (P06d)
Certolizumab Pegol vernetzen TNF- α

► Strukturen: Adalimumab, Golimumab sind Human-MAB, Infliximab ist Maus/Mensch-MAB. Das Konstrukt Certolizumab Pegol enthält zwei gegen TNF- α gerichtete humanisierte Fab'-Fragmente, die beiden Fab'-Fragmente sind "zusammengestellt" dadurch, dass sie an zwei vernetzte Polyethylenglykol-Ketten gebunden sind.¹¹

Alle Verbindungen fangen TNF- α noch vor seiner Bindung an die Neutrophilen ab, aber nicht wie Etanercept durch Besetzung der Bindungsstelle von TNF- α , sondern durch Bildung eines "gewöhnlichen" Antigen & Antikörperkomplexes (Abb. 39.3. unten). Immunkomplexe werden auch mit bereits gebundenem TNF- α gebildet. Alle Verbindungen binden an gelöstes und auch an bereits gebundenes TNF- α .

Die Verbindungen können – anders als Etanercept – die TNF- α -Trimere miteinander vernetzen (Abb. 39.3. unten). Dies könnte der Grund dafür sein, dass Infliximab (und Adalimumab) bei Morbus Crohn wirken, Etanercept aber nicht¹².

Interleukin 1 (IL-1)

Die gewebsständigen Makrophagen geben nicht nur TNF- α , sondern – bereits konstitutiv – Interleukin 1 ab. IL-1 reagiert mit Rezeptoren auf dem nahen Gefäßendothel und erzeugt Gebiete, auf denen sich Leukocyten anheften und danach in die Gefäßwand eindringen können. IL-1-Rezeptoren sind aber weiter verbreitet: Sie kommen auch auf den lymphatischen Linien von den C34+Stammzellen bis zu den Endzellen (T-Lymphocyten, B-Lymphocyten und NK-Zellen) des adaptiven Teils des Immunsystems vor, ferner auf Fibroblasten, Synovialzellen, Chondrocyten. Diese Zellen werden alle durch IL-1 stimuliert und würden viele Symptome einer Entzündung erzeugen, wenn nicht ein *physiologisch* gebildeter IL-1-Rezeptorantagonist das IL-1 beständig vom Rezeptor verdrängen würde. Bei rheumatoider Arthritis reicht die Menge des hierfür gebildeten Rezeptorantagonisten nicht mehr aus.

(P07) **Anakinra substituiert den Mangel an physiologischem IL-1-Antagonisten**

- Struktur: Anakinra ist ein gentechnologisch hergestelltes Analogon des menschlichen IL-1-Rezeptorantagonisten.
- Mechanismus: Anakinra substituiert einen Mangel an IL-1-Rezeptorantagonisten.

(P08) **Canakinumab inaktiviert IL-1**

Canakinumab ist ein (vollständig humaner) Antikörper gegen IL-1 β .

B-Lymphocyten

(P09) **Anti-CD20 MABs¹⁰⁰**

Bestimmte Prä-B-Lymphocyten und naive B-Lymphocyten werden zum angeborenen Immunsystem gezählt. Sie führen auf ihrer Oberfläche CD20. Die Pharmaka Ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]), Obinutuzumab (Gazyvaro[®]), Ocrelizumab (Ocrevus[®]), Ofatumumab (Arzerra[®]) und Rituximab binden an CD20 mit drei Folgen: Aktivierung des Complementsystems gegen die CD20-Zellen, Rekrutierung von Makrophagen und NK-Zellen, Apoptose. Genaueres bei (P40) und (P41).

Complementsystem: Wirkungsmechanismen der Pharmaka

Das Complementsystem ist phylogenetisch *nach* dem angeborenen Immunsystem, aber noch *vor* dem adaptiven Immunsystem entstanden. Es wurde zuerst nur über den Lektinweg und den alternativen Weg aktiviert – der "klassische Weg" mit Bindung von Antikörpern kam erst später nach Anlage des adaptiven Immunsystems hinzu. Das Complementsystem hat die Komponenten C1-C9¹⁰¹.

C1 und der C1-Hemmer C1INH

Der Complementfaktor C1 ist eine Esterase, die auf dem sogenannten "klassischen" Weg aktiviert wird. Der Körper produziert ein Hemmprotein C1INH (C1-Inhibitor), und C1INH verhindert

- eine überschießende Aktivierung von C1 *und*
- eine überschießende Bildung von Bradykinin durch Kallikrein.

C1INH kann genetisch bedingt fehlen, was mehrere Folgen hat. Unter anderem wird vermehrt Bradykinin ausgeschüttet. Das zugehörige Krankheitsbild ist das hereditäre angioneurotische Ödem.

Das aus dem Complementfaktor C5 freigesetzte Spaltprodukt C5a lockt Neutrophile an, fördert ihre Haftung am Gefäßendothel und aktiviert ihre Bildung von Sauerstoffradikalen.

(P10) **Conestat alfa substituiert den fehlenden C1-Hemmer**

- Conestat alfa ist gentechnologisch hergestellter C1INH zur Behandlung des akuten angioneurotischen Ödems. Es wirkt am Anfang des klassischen Aktivierungsweges auf C1.

(P11) **Icatibant ist ein Bradykinin-Rezeptorantagonist**

- ▶ Struktur: Dekapeptid¹³.
- ▶ Mechanismus: Icatibant ist kompetitiver Antagonist von Bradykinin an Bradykinin-B₂-Rezeptoren.

(P12) **Eculizumab inaktiviert C5**

Eculizumab ist ein gegen C5 gerichteter Maus/Mensch-MAb, der die Spaltung von C5 in C5a und C5b verhindert. Damit ist die Complementaktivierungskette in Höhe von C5 unterbrochen.

Erworbenenes (adaptives) Immunsystem: Entwicklungsstufen und Wirkungsmechanismen der Pharmaka

Frühe Antigenpräsentation für naive T-Zellen

Das adaptive Immunsystem erwirbt Abwehrfunktionen gegen Fremdstoffe nicht durch direkten Zugriff auf die Fremdstoffe, sondern dadurch, dass es fremdstoff-veränderte Oberflächenstrukturen auf Zellen des angeborenen Immunsystems erkennt. Diese Oberflächenstrukturen bestehen aus Fremdstoff oder Bruchstücken des "verdauten" Fremdstoffes einerseits und MHC I oder MHC II andererseits (siehe Kap. 46). Die Zellen des angeborenen Immunsystems, die Fremdstof-

fe bzw. deren Bruchstücke zusammen mit MHC als MHC&Fremd auf ihrer Plasmamembran ansiedeln können, heißen antigenpräsentierende Zellen (APC). An die Strukturen MHC&Fremd binden sich naive T-Zellen mit ihrem T-Zell-Rezeptor. Das aber genügt noch nicht zum Start der Differenzierung der naiven Zellen: Ein sogenanntes costimulierendes Signal muss dazukommen. Das costimulierende Signal entsteht durch Bindung der APC-Oberflächenproteine C80 oder C86 an das Oberflächen-Protein C28 der naiven T-Zellen (Abb. 39.4.). – Die Aktivierung löst eine begrenzende Regulation aus: Der T-Lymphocyt exprimiert den Liganden CTLA-4, CTLA-4 bindet an CD80/86 und verdrängt CD28 aus dieser Bindung, und CTLA-4&CD80/86 hemmen die Aktivierung.

(P13a) **Abatacept** und (P13b) **Belatacept hemmen die Aktivierung naiver T-Zellen**

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus CTLA-4 und einem Fragment aus dem Fc-Stück des humanen IgG1. Es besetzt CD80/86, verhindert den Kontakt mit CD28 und unterbricht dadurch die Aktivierung (Abb. 39.4.). Auch bereits an den T-Zell-Rezeptor gebundene naive T-Zellen können nicht mehr in die Differenzierung gehen. Abatacept wirkt auf CD4+Lymphocyten stärker als auf CD8+Lymphocyten.

Belatacept ist ein naher Strukturverwandter des Abatacept, und es hat denselben Wirkungsmechanismus, aber eine andere Zulassung (s. u.).

(P14) **Ipilimumab fördert die Aktivierung cytotoxischer T-Zellen**

Ipilimumab ist ein humaner MAb gegen CTLA-4, der die Begrenzung der CD8+T-Zell-Aktivierung durch CTLA-4 aufhebt.

(P15) **Nivolumab und Pembrolizumab fördern die Aktivierung von CD8+T-Zellen gegen Tumorzellen**

Beide Stoffe sind MAb, die die Begrenzung der CD8+T-Zell-Aktivierung durch PD-1 und PD-2 aufheben. Weitere Informationen in Kap. 101.

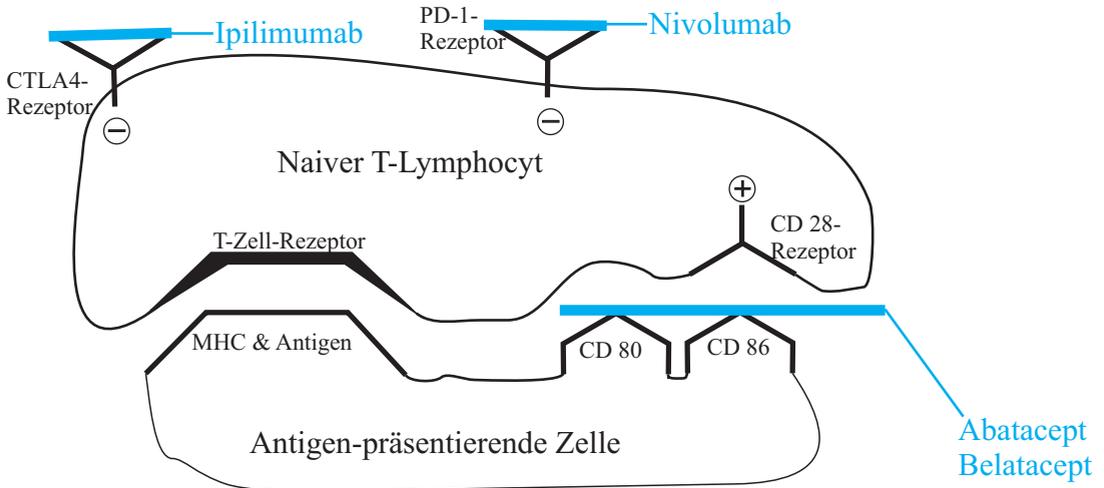


Abb. 39.4. Abatacept und Belatacept *hemmen* die Aktivierung vornehmlich von CD4+T-Zellen: Sie blockieren auf antigenpräsentierenden Zellen die costimulierenden Liganden CD80 und CD86 und verhindern dadurch das Andocken von CD28, dem costimulierenden Rezeptor der T-Zellen. Das costimulierende Signal wird nicht übermittelt, die Aktivierung von CD4+T-Zellen unterbleibt (desgleichen die Differenzierung der naiven CD4+T-Zellen). – Ipilimumab *fördert* die Aktivierung von CD8+T-Zellen: Es besetzt die Rezeptoren CTLA-4, die sonst die Aktivierung begrenzen, und "entfesselt" die Aktivierung. Nivolumab *fördert* die Aktivierung von CD8+T-Zellen auf anderem Wege: Es besetzt die Rezeptoren PD1, die sonst die Aktivierung begrenzen.

Differenzierung zu CD4+Helferzellen und Aktivierung von NK-Zellen mit IL-12 und IL-23

IL-12 und IL-23 werden bereits von Makrophagen und dendritischen Zellen gebildet. Sie unterstützen die Differenzierung zu CD4+Helferzellen und fördern die Aktivierung von NK-Zellen.

(P16) Ustekinumab inaktiviert IL-12 und IL-23

Dieser humane MA b bindet an IL-12 und IL-23 und neutralisiert sie. Die Differenzierung von CD4+Zellen und die Aktivierung von NK-Zellen wird gehemmt.

Klonale Expansion der T-Zellen, Interleukin 2 (IL-2)

(Hierzu Abb. 39.5).

Nach Einsetzen der Differenzierung produzieren T-Lymphocyten (hauptsächlich die CD4+Helferzellen) Interleukin 2. Hauptaufgabe von IL-2 ist die Rückwirkung auf T-Zellen mit dem Ziel der klonalen Expansion, besonders auch die Expansion von CD8+ cytotoxischen T-Zellen. – Der therapeutischen Verstärkung der IL-2-Wirkung dient Aldesleukin, ein IL-2-verwandter Stoff.

(P17) Aldesleukin stimuliert IL-2-Rezeptoren

► Struktur und Literatur: Aldesleukin ist ein gentechnologisches Analogon von IL-2¹⁴.

- ▶ Mechanismus: Aldesleukin stimuliert IL-2-Rezeptoren. Diese Rezeptor-Tyrosinkinasen kommen besonders auf T-Lymphocyten vor, weniger auf B-Lymphocyten und NK-Zellen, (und kaum auf Monocyten). Es wird angenommen, dass Aldesleukin – wie IL-2 – besonders eine Fraktion von CD8+T-Zellen, die cytotoxisch für Tumorzellen ist, aktiviert und expandiert.

(P18) Basiliximab inaktiviert IL-2-Rezeptoren

IL-2-Rezeptoren (ihre α -Kette liegt extrazellulär und heißt CD25) werden besonders auf der (verzweigten) Reifungslinie der T-Lymphocyten

nach deren Aktivierung exprimiert, weniger auf B-Lymphocyten und NK-Zellen (und kaum auf Monocyten). Naive nichtaktivierte T-Zellen haben noch keine IL-2-Rezeptoren.

- ▶ Struktur: Basiliximab und Daclizumab sind Maus/Mensch-MAB.
- ▶ Mechanismus: Bestimmend für die klinische Wirkung ist die Bindung an CD25 der IL-2-Rezeptoren auf der T-Lymphocyten-Linie. Interleukin 2 kann nicht mehr binden, die Aktivierungskette ist bis zu den Endzellen gehemmt. Auf die CD8+cytotoxischen Zellen wirkt sich die Hemmung besonders aus.

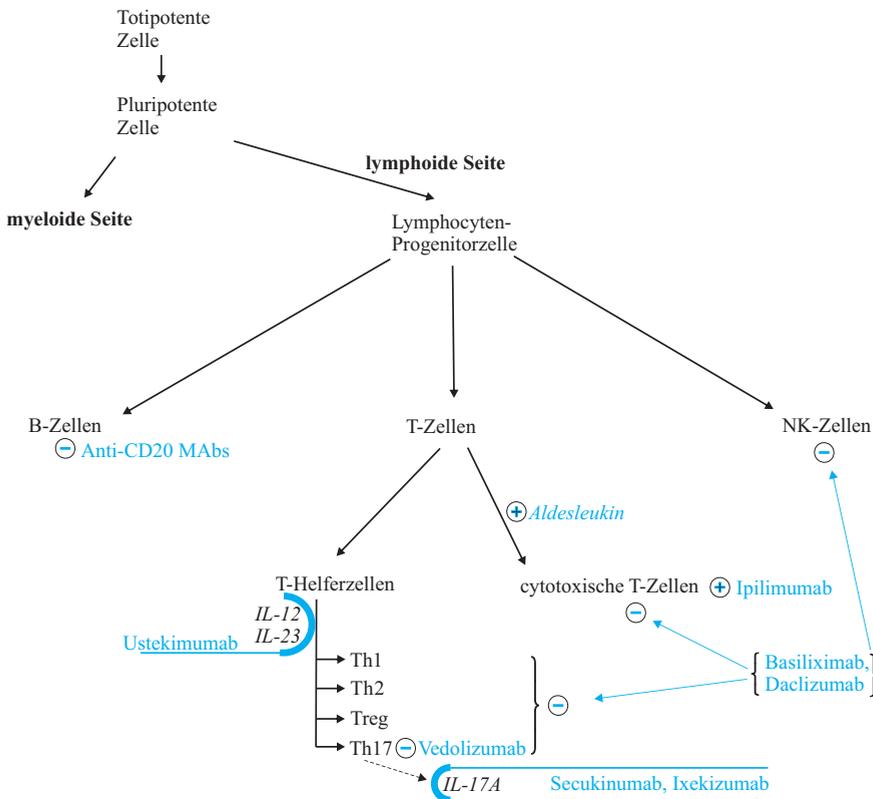


Abb. 39.5. Wirkung von Pharmaka auf Oberflächen-Strukturen lymphoider Zellen.

Anti-CD20 MAbs binden an CD20 von B-Zellen und leiten ihre Zerstörung ein. Aldesleukin stimuliert IL-2-Rezeptoren besonders auf CD8+ cytotoxischen T-Zellen. Basiliximab blockiert den IL-2-Rezeptor. Ustekinumab neutralisiert die Differenzierungsfaktoren IL-21 und IL-23. Vedolizumab blockiert das Integrin $\alpha 4\beta 7$ auf Th17-Zellen. Secukimab und Ixekizumab neutralisieren IL-17A.

(P19) **Vendolizumab hemmt das Integrin $\alpha 4\beta 7$ der TH17-Lymphocyten**

- ▶ Struktur: humanisierter MAb.
- ▶ Mechanismus: Die Gefäßendothelien in der Colon-Mukosa exprimieren MAdCAM-1 (Mucosal Vascular Addressing Cell Adhesion Molecule 1). Dieses Protein mit einer Immunoglobulin-Struktur wird bei einer Entzündung durch Wirkung von IL-1 und TNF α vermehrt exprimiert. CD4+T17-Helferzellen (genannt nach ihrer Bildung von Interleukin 17) exprimieren das Integrin $\alpha 4\beta 7$ und verhindert dadurch die Anheftung der Lymphocyten.

(P20a) **Secukinumab und Ixekizumab neutralisieren das Cytokin IL-17A**

- ▶ Struktur und Mechanismus: Voll humane MAB gegen gelöstes und gebundenes Interleukin 17A (= Produkt von CD4+Th17-Zellen). Die Rezeptoren für IL-17A residieren auf vielen Zellen, auch auf Keratinocyten. Ihre Stimulation durch IL-17A führt zur Entzündung mit Rekrutierung von Monocyten und Neutrophilen. Secukinumab und Ixekizumab neutralisieren IL-17A und reduzieren dadurch die Entzündung.

(P20b) **Brodalumab**

besetzt den *Rezeptor* für Interleukin 17A. Dadurch wird die Entzündungswirkung von IL-17A, IL-17F, IL-25 und von Heterodimeren IL-17A/F vermindert.

Signalstrecken, die von den Rezeptoren in der Plasmamembran von Immunzellen ausgehen, und Wirkungsmechanismen der zugehörigen Pharmaka

Die T-Zell-Expansion und die Bildung von IL-2 lassen sich auch durch Pharmaka hemmen, die am *intrazellulären* Kinaseteil eines Immunrezeptors oder auf der anschließenden Signalstrecke wirken. Dafür gibt es mehrere Möglichkeiten:

- (1) Frühe Hemmung der intrazellulären Weiterleitung des IL-2-Signals auf dem JAK-STAT-Weg von CD8+Zellen und NK-Zellen mit Tofacitinib, Baricitinib.

- (2) Spätere Hemmung der intrazellulären Weiterleitung des IL-2-Signals mit mTOR-Inhibitoren¹⁵ (Rapamycin = Sirolimus, Umirolimus, Everolimus, Temsirolimus).

- (3) Hemmung der IL-2-Bildung mit Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus, Pimecrolimus).

Die Wirkungsmechanismen der mTOR-Inhibitoren (2) und der Calcineurin-Inhibitoren (3) sind eng miteinander verflochten.

(P17a) **Tofacitinib und Baricitinib inaktivieren den intrazellulären Enzymteil JAK von Interleukinrezeptoren**

Die IL-Rezeptoren IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-15R sind Rezeptortyrosinkinase (Kap. 9). Ihr Rezeptorteil ist je nach Zellart mit unterschiedlichen Tyrosinkinase-Teilen JAK1, JAK2, JAK3 kombiniert. Nach Stimulation der IL-Rezeptoren mit einem Interleukin phosphorylieren die JAK den Rezeptor, wonach sich das Signalprotein STAT an den Rezeptor anlagert und vom jetzt benachbarten JAK ebenfalls phosphoryliert wird. Phosphorylierte STAT-Proteine dimerisieren und wandern durch die Kernmembran zur DNA. Sie besetzen Sequenzen im Promotorbereich und aktivieren dadurch T-Zellen und NK-Zellen. Dieser Prozess ist wesentlich für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.

- ▶ Strukturen:¹⁶

- ▶ Mechanismus: Tofacitinib inaktiviert den intrazellulären Enzymteil JAK 3 (auch JAK 1) der Rezeptoren durch Blockade der ATP-Bindungsstelle → die Aktivierung der oben aufgezählten IL-Rezeptoren führt nicht mehr zur Phosphorylierung von STAT 1 → STAT 1 dimerisiert nicht mehr phosphorylierte STAT → Dimere erreichen nicht mehr die Promotoren in der DNA → die Aktivierung von T-Zellen und NK-Zellen auf diesem Weg unterbleibt.

Baricitinib wirkt bevorzugt auf JAK1 und JAK2 und hat im Übrigen denselben Mechanismus.

(P17b) **Dupilumab blockiert den extrazellulären Bindungsteil der Interleukin-4-Rezeptoren**

- ▶ Struktur: Vollständig humaner MAb (IgG4).
- ▶ Mechanismus: Blockade der Interleukin-4-Re-

zeptoren (Typ I und Typ II) durch Bindung an deren α -Untereinheit. Dies hat primär zur Folge: (1) Die Differenzierung von TH0-Zellen zu TH2-Zellen durch IL-4 wird gehemmt. (2) Die Aktivierung von TH2-Zellen durch IL-4 wird gehemmt. Sekundär wird die Proliferation, Differenzierung und Produktion vieler Zellarten gehemmt, und es ist nicht sicher bekannt, welche sekundären Mechanismen die klinische Wirkung bei Asthma bedingen; z. B. fällt die Abnahme des IgE auf.

- Wirkung: Reduzierung des Juckreizes und anderer Charakteristika der atopischen Dermatitis.

(P22a) Ciclosporin, (P22b) Tacrolimus, (P22c) Pimecrolimus und (P23a) Sirolimus, (P23b) Everolimus, (P23c) Temsirolimus blockieren die Signaltransduktion durch das Cytoplasma

Die hierher gehörenden Pharmaka sind entweder die **Calcineurin-Inhibitoren** Ciclosporin, Tacrolimus, Pimecrolimus oder die **mTOR-Inhibitoren**¹⁷ Sirolimus, Umirolimus, Everolimus, Temsirolimus. Sie wirken in einem gemeinsamen Netzwerk, aber an verschiedenen Stellen des Netzwerkes. Deshalb wird das Verständnis erleichtert, wenn wir die Mechanismen hintereinander darstellen.

- Strukturen: Alle hierher gehörenden Pharmaka sind cyclische Makrolide, die Aminosäuren enthalten. Ciclosporin¹⁸, Tacrolimus¹⁹, Pimecrolimus²⁰, Sirolimus²¹, Everolimus²², Temsirolimus²³.

- Ciclosporin-Mechanismus (Abb. 39.6., oberer Teil):

Physiologie: Der MHC II & Peptid-Komplex einer APC bindet an eine CD4+Th1-Helferzelle. Dadurch werden Signalwege zum Kern der Th1-Zelle aktiviert. Einer der Wege führt über den Komplex Ca^{++} /Calmodulin&Calcineurin im Cytoplasma. In diesem Komplex ist Calcineurin eine Phosphatase, die NFAT – den nuclear factor of activated T-cells – steuert. Wenn Calcineurin aktiv ist, wird NFAT dephosphoryliert und wandert danach in den Zellkern. Dort fördert es u. a. die Transkription von IL-2. Das freigesetzte IL-2 aktiviert daraufhin CD8+cytotoxische T-Zellen.

Pharmakologie: Die Phosphatase-Funktion

von Calcineurin lässt sich hemmen. Eine Möglichkeit hierzu bietet Ciclosporin. Ciclosporin bindet an das intrazelluläre Protein Immunosuphilin, der Komplex Ciclosporin&Immunophilin hemmt die Phosphatase-Aktivität von Calcineurin → NFAT wird nicht mehr in den Kern transloziert → die Bildung von IL-2 und anderen Cytokinen nimmt stark ab. Wegen der Abnahme von IL-2 werden CD8+cytotoxische T-Zellen, NK-Zellen und B-Zellen allenfalls noch schwach aktiviert. In gleicher Richtung wirkt die zusätzliche Bildung von TGF- β , denn TGF- β ist Inhibitor von IL-2. Die T-Zellen bleiben in der G1-Phase stehen und gehen nicht mehr in die S-Phase. Sie setzen auch kaum noch Cytokine (wie IFN- γ oder IL-3) frei.

- Tacrolimus-Mechanismus (Abb. 39.6., unterer Teil): Tacrolimus hemmt ebenfalls die Phosphataseaktivität von Calcineurin, nur bindet es nicht an Immunosuphilin, sondern an das Protein FKBP12. Der Komplex Tacrolimus&FKBP12 hemmt die Phosphatase-Aktivität von Calcineurin. – Die Wirkungen entsprechen den Ciclosporin-Wirkungen.

- Sirolimus-Mechanismus (Abb. 39.7.)

Sirolimus (auch das Sirolimus-Derivat Umirolimus sowie Everolimus und Temsirolimus) bindet wie Tacrolimus an FKBP12, aber der Komplex Sirolimus&FKBP12 hemmt nicht Immunosuphilin, sondern die Serin-Threoninkinase mTOR. Dadurch werden Signalwege unterbrochen, die über mTOR führen, unter ihnen besonders der IL-2-Signalweg → mTOR kann das IL-2-Signal nicht mehr in zwei zum Kern führende Wege weiterleiten → die DNA-Synthese und die Translation von mRNA nimmt ab, und die Zellen können nicht mehr von G1 nach S gelangen. Die Aktivierung und klonale Expansion von T-Zellen (sowohl von CD8+cytotoxischen Lymphocyten als auch von CD4+Helferzellen) und von B-Lymphocyten wird gehemmt. Das sind die wesentlichen Ursachen für die Hemmung der Transplantatabstoßung durch Sirolimus. Zusätzlich hemmt Sirolimus die Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen in den Gefäßen, es hemmt die Angiogenese durch Minderung der Produktion von VEGF (vascular endothelial growth factor). Anders als die Calcineurin-In-

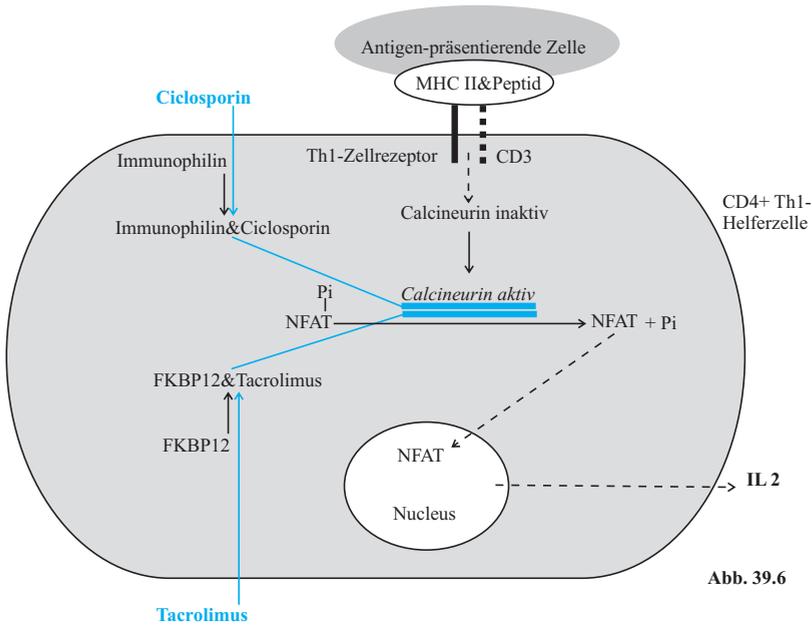


Abb. 39.6

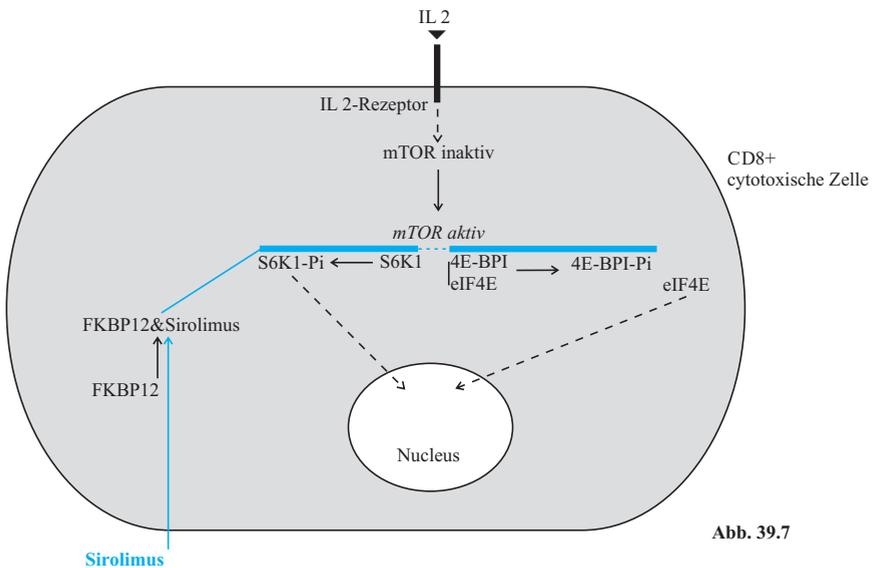


Abb. 39.7

Abb. 39.6. Oberer Teil: Cyclosporin bindet an Immophilin, der Komplex blockiert die Phosphatase Calcineurin. Unterer Teil: Tacrolimus bindet an FKBP12, der Komplex blockiert ebenfalls Calcineurin. - Nach Blockade von Calcineurin wird NFAT nicht mehr dephosphoryliert, kein (desphosphoryliertes) NFAT kann in den Kern wandern, IL-2 wird kaum noch gebildet, die Stimulation von cytotoxischen Lymphocyten durch IL-2 geht zurück.

Abb. 39.7. Sirolimus bindet (ähnlich Tacrolimus) an FKBP12, aber der Komplex blockiert die Kínase mTOR. Zwei Signale in den Kern werden deshalb nicht mehr gebildet, die Stimulation von cytotoxischen Lymphocyten durch IL-2 geht zurück.

hibitoren hemmt es nicht die Apoptose. – Das Derivat Umirolimus hat denselben Wirkungsmechanismus wie Sirolimus.

Dem weiteren Verständnis dient folgende Vorstellung: Die Calcineurin-Inhibitoren wirken bevorzugt auf CD4+Th1-Helferzellen und hemmen bei ihnen die Freisetzung von IL-2. Dieses IL-2 würde sonst CD8+cytotoxische T-Zellen aktivieren. Die mTOR-Inhibitoren wirken bevorzugt auf die CD8+cytotoxischen T-Zellen und verhindern deren Aktivierung durch IL-2. mTOR-Inhibitoren wirken also “hinter” den Calcineurin-Inhibitoren. Dadurch wird begreiflich: Die Kombination von einem Calcineurin-Inhibitor mit einem mTOR-Inhibitor kann die Wirkung erhöhen, die Kombination von zwei Stoffen aus derselben Inhibitor-Gruppe nicht.

Späte Antigenpräsentation durch die APC für aktivierte T-Zellen

Die Bindung des T-Zellrezeptorkomplexes aktivierter T-Zellen an die APC kann man auf zwei Arten hemmen:

- entweder man wirkt auf den MHCII&Peptidkomplex der APC ein, oder
- man wirkt auf den T-Zellrezeptorkomplex ein.

Den MHCII&Peptidkomplex kann man mit Glatiramerazetat absättigen. Glatiramerazetat wirkt aber über noch andere, womöglich wichtigere Mechanismen und wird deshalb weiter unten bei den “Pharmaka mit übergreifender Hemmwirkung” besprochen.

Freisetzung von Lymphocyten aus den Speicherorganen in das Blut

Naive und aktivierte T-Lymphocyten und B-Lymphocyten werden aus den Bildungs- und Speicherorganen (“Lymphknoten”) freigesetzt, zirkulieren eine Weile im Blut, werden dann wieder in den Speicherorganen abgefangen, dort nach neuen Informationen abgefragt und bearbeitet, endlich wieder in das Blut freigesetzt (nur eine kleine Fraktion der T-Lymphocyten nimmt an diesem Kreislauf nicht teil²⁴). Die Freisetzung

wird durch Sphingosin-1-phosphat (S1P) stimuliert. S1P wirkt auf Rezeptoren S1PR, von denen es mehrere Arten gibt (S1PR1-5). Alle sind GPCR-Rezeptoren. Sie kommen nicht nur auf Lymphocyten vor, sondern auch auf Neuronen, Gliazellen und anderen Zellen.

(P25) Fingolimod hemmt die Lymphocyten-Freisetzung aus den Speicherorganen

- ▶ Struktur:²⁵. Niedermolekulare lipophile Verbindung.
- ▶ Fingolimod wird nach der Resorption im Blut mit Spingosin-Kinase zu Fingolimod-Phosphat phosphoryliert. Dessen Wirkung wird auf zwei Mechanismen zurückgeführt²⁶:
 - (1) Es stimuliert kurzzeitig die S1PR1 auf Lymphocyten, reguliert aber danach die S1PR so stark herab (Endocytose der S1PR), dass S1P die Lymphocyten aus den Speicherorganen nicht mehr freisetzen kann. Dadurch fehlen im Blut auch diejenigen T-Lymphocyten, die die Blut-Hirn-Schranke passieren und im ZNS die MS-typischen Veränderungen erzeugen.
 - (2) Fingolimod besetzt S1PR auf Neuronen und Gliazellen. Dadurch werden Abwehrmechanismen dieser Zellen gegen den Angriff durch T-Zellen aktiviert.

- ▶ Wirkung: Herabsetzung der Schubfrequenz bei Multipler Sklerose (MS).

Durchtritt von aktivierten T-Lymphocyten durch das Gefäßendothel

Nicht nur Leukocyten, sondern auch T-Lymphocyten tragen Adhäsionsmoleküle, die das Gefäßendothel öffnen und dadurch den Durchtritt der T-Lymphocyten erleichtern. Adhäsionsmoleküle aus der Gruppe der Integrine vermitteln dabei die feste Verankerung der T-Lymphocyten auf der Endotheloberfläche. Die Verankerung lässt sich mit Natalizumab verhindern.

(P26) Natalizumab inaktiviert die Adhäsionsmoleküle der T-Lymphocyten

- ▶ Struktur: Monoklonaler Antikörper Maus/Mensch.

- ▶ Natalizumab ist ein MAb, der mit der $\alpha 4\beta 2$ -Untereinheit humaner Integrine auf T-Lymphocyten reagiert und ihnen damit die Fähigkeit nimmt, an ihren Endothel-Bindungsplätzen VCAM und MadCAM anzudocken. Der Durchtritt der T-Zellen unterbleibt.

Interferone (IFN)

Die Interferone fallen insofern aus unserem Ordnungsrahmen, als sie auch von Zellen außerhalb des Immunsystems gebildet werden und noch dazu auch auf Zellen außerhalb des Immunsystems wirken. Die therapierelevanten Interferone sind die Interferone alfa, beta und gamma (IFN- α , IFN- β und IFN- γ). Das Interferon IFN- β_2 wurde in IL-6 umbenannt. Wir werden es gesondert vorstellen.

- ▶ Quellzellen: IFN- α und IFN- β können von allen Zellen synthetisiert werden, z.B. nach Virusinfektionen. – IFN- γ wird von T-Lymphocyten und NK-Zellen gebildet.
- ▶ Rezeptoren: IFN-Rezeptoren sind Tyrosinkinasen, die über den JAK-STAT1-Weg die Transkription beeinflussen. IFN- α und IFN- β wirken auf die gleichen IFN-Rezeptoren, IFN- γ wirkt auf eine eigene Rezeptorenart.
- ▶ Zielzellen und Wirkungen.
 - Rezeptoren für IFN- α und IFN- β (Rezeptor-Tyrosinkinasen) gibt es auf vielen Körperzellen. Innerhalb des Immunsystems stimulieren IFN- α und IFN- β Makrophagen, CD8+cytotoxische Zellen und NK-Zellen. Außerhalb des Immunsystems wirken sie antiviral und antiproliferativ. Für die Therapie sind die Rezeptoren auf reifen CD8+cytotoxischen Zellen besonders wichtig. IFN- α und IFN- β stimulieren sie. Dies soll zur Wirkung der Interferone bei Virusinfektionen beitragen.
 - Rezeptoren für IFN- γ gibt es auf Makrophagen und NK-Zellen (und anderen Zellen²⁷). Für die Therapie sind die Rezeptoren auf den Makrophagen besonders wichtig. Werden Makrophagen durch IFN- γ stimuliert, bilden sie cytotoxische Sauerstoffspezies, die besonders gegen phagozytierte Mikroorganismen wirken.

(P27) Interferone als Pharmaka

Interferone werden gentechnologisch zur Therapie produziert.

- ▶ Strukturen: alfa-2a (Roferon[®]), alfa-2b (IntronA[®]), beta 1a und beta 1b sind Proteine im Bereich von 20 kDa. Die entsprechenden Peginterferone alfa-2a (Pegasys[®]), alfa-2b und beta-1a sind Interferone, die mit Polyethylenglykol konjugiert wurden und dadurch eine längere Verweildauer im Körper haben.
- ▶ Mechanismen: Alle Interferone binden auf Oberflächenstrukturen von Zellen. Die genauen Wirkungsmechanismen sind weitgehend unbekannt.

Interleukin 6 (IL-6)

- ▶ Quellzellen: IL-6 (früher IFN- β_2) wird von vielen Zellen produziert, u.a. von T-Zellen, Monocyten und Fibroblasten.
- ▶ Zielzellen sind alle Zellen, in deren Plasmamembran entweder der Proteinkomplex aus dem IL-6-Rezeptor und dem Protein gp130 (IL-6-R&gp130) oder nur das Protein gp130 residiert. An zellständige (IL-6-R&gp130) bindet IL-6 direkt, es entsteht (IL-6&IL-6-R&gp130). Zellständige (IL-6 & gp130) gibt es z.B. auf Hepatocyten, Leukocyten und B-Lymphocyten. IL-6 bindet aber auch an sIL-6-R (lösliche IL-6-Rezeptoren), und die entstehenden Komplexe binden an die gp130 von Zellen, die nur gp130 exprimieren. Es gibt viele Zellarten, die gp130 exprimieren. Entsprechend breit ist die Wirkung von IL-6, vor allem die proinflammatorische Wirkung.
- ▶ Wirkungen: IL-6 steht gleichsam am Übergang zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem. Im angeborenen Immunsystem fördert es die Wandlung von Monocyten zu Makrophagen und begrenzt die Rekrutierung von Neutrophilen. Im erworbenen Immunsystem fördert es die Differenzierung zu Th17-Lymphocyten und B-Lymphocyten, lockt T-Lymphocyten in das Entzündungsgebiet, und es fördert die Bildung von Immunglobulinen und von einigen sogenannten Akutphase-Proteinen.

(P28a) **Tocilizumab**¹⁰², (P28b) **Siltuximab** und (P28c) **Sarilumab** inaktivieren **IL-6-Rezeptoren**

- ▶ Strukturen: Humanisierter MAb Maus/Mensch.
- ▶ Mechanismus: Diese MAb reagieren mit löslichem und zellständigem IL-6-Rezeptoren, blockieren sie und schalten dadurch die proinflammatorische Wirkung von IL-6 aus, besonders bei rheumatischen Erkrankungen.

TGF- β

Das Cytokin TGF- β (Transformierender Wachstumsfaktor β) wird vornehmlich von CD4+, CD25+, FOXP3+Lymphocyten, aber auch von anderen Zellen produziert. Es hat viele Wirkungen, u. a. fördert es die Apoptose von Zellen, die TGF- β -Rezeptoren tragen. Pharmakologisch relevant ist, dass es die Fibrosierung in mehreren Organen fördert. Eine Überexpression des Cytokins soll dafür verantwortlich sein.

(P29) **Pirfenidon** hemmt die Bildung von TGF- β

- ▶ Struktur:²⁸.

Pharmaka mit übergreifender Hemmwirkung im Immunsystem: Wirkungsmechanismen

Eine Inhibition des Immunsystems durch Wirkung auf mehrere Zellarten, jedoch ohne direkte Zerstörung der Zellen, erzeugen Glucocorticoide, Leflunomid, Pomalidomid, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Roflumilast, Apremilast, Sulfasalazin und Glatiramerazetat.

(P30) **Glucocorticoide**²⁹

Physiologie: In der Nebennierenrinde werden drei Gruppen von Steroidhormonen erzeugt: Glucocorticoide, Mineralocorticoide und Androgene.

Glucocorticoide wirken vornehmlich auf den Kohlehydrathaushalt, und an diese Wirkung ist ihre Wirkung im Immunsystem und ihre umfassende antiphlogistische Wirkung gekoppelt. Der physiologische "Träger" der glucocorticoiden Wirkung ist Cortison. Es hat noch eine be-

achtliche mineralocorticoide Wirkung, die für die Pharmakotherapie von Entzündungen unerwünscht ist, die aber seine Indikation zur Substitutionstherapie bei Morbus Addison begründet. Das Verhältnis der glucocorticoiden Wirkungsstärke zu anderen Wirkungsstärken lässt sich jedoch durch Abwandlung des Cortisonmoleküls soweit ändern, dass die glucocorticoide und damit die immunsuppressive und antiphlogistische Wirkung im therapeutischen Dosisbereich nahezu allein übrigbleibt.

Mineralocorticoide wirken vornehmlich auf den Mineralhaushalt. Der physiologische Hauptträger der mineralocorticoiden Wirkung ist Aldosteron. Aldosteron wird wegen seiner ungünstigen Pharmakokinetik nicht mehr als Arzneimittel angeboten und wurde durch Fludrocortison ersetzt. Mineralocorticoide behandeln wir in einem kurzen Anhang zu diesem Kapitel.

Androgene aus der Nebenniere tragen nicht unwesentlich zur Androgenproduktion des Organismus bei. Androgene studieren wir im Kapitel 49.

- ▶ Strukturen:³⁰.
- ▶ Mechanismen: Glucocorticoide reagieren mit ihren Rezeptoren nach den in Kap. 9 beschriebenen beiden Mechanismen, sie wirken also sowohl über den klassischen als auch über den alternativen Weg. Auf dem klassischen Weg gibt es eine Besonderheit: Die Glucocorticoid&Rezeptor-Dimere koppeln sowohl an transkriptionsfördernde GRE (positiv glucocorticoid responsive elements) als auch an transkriptionshemmende GRE (auch als nGRE bezeichnet)³¹.

Der alternative Weg (Abb. 39.8. unten) ist bei Glucocorticoiden mindestens so wichtig wie der klassische. Bei der Immunsuppression und der Entzündungshemmung herrscht er wohl vor. In Abb. 39.8. würde der aktivierte Transkriptionsfaktor NF- κ B an ein positiv responsives Element binden und die Transkription verstärken oder gar erst ermöglichen. Das Glucocorticoid-Rezeptormonomer bindet an NF- κ B und schaltet seine fördernde Wirkung ab. Auch andere entzündungsfördernde Transkriptionsfaktoren (AP-1, IRF-3, STATS) werden auf diesem Wege abgeschaltet.

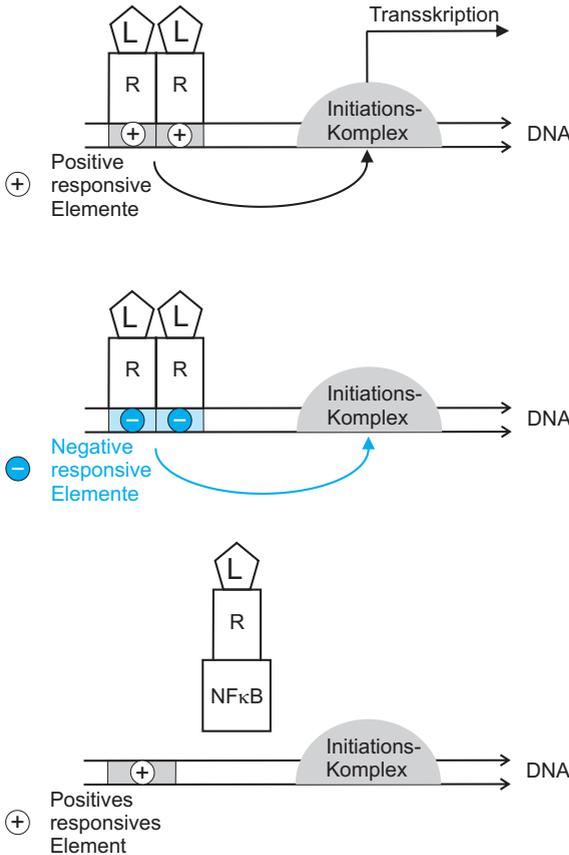


Abb. 39.8. Zu den Mechanismen der Glucocorticoid-Wirkungen.

○ Oberes Bild: Das Ligand-Rezeptordimer verstärkt die Aktivität positiver responsiver Elemente (GRE). Die Transkription nimmt zu.

○ Mittleres Bild: Der Ligand-Rezeptorkomplex verstärkt die Aktivität negativer responsiver Elemente (nGRE). Die Transkription nimmt ab.

○ Unteres Bild: Das Ligand-Rezeptormonomer heftet sich an den Transkriptionsfaktor NF-κB und lässt die Wirkung des Transkriptionsfaktors NF-κB auf ein positives responsives Element nicht zur Geltung kommen. Die Transkription hört auf.

- ▶ **Wirkungsstärke:** Die Wirkungsstärke der Glucocorticoide steigt in der Folge Hydrocortison < Prednisolon < Methylprednisolon < Dexamethason = Betamethason um mehr als das Zehnfache. Die veröffentlichten Zahlenfolgen wurden meist nicht klinisch, sondern experimentell gewonnen und hängen stark vom Versuchssystem ab.
- ▶ **Wirkungsreinheit:** Die deutliche mineralocorticoid-Zweitwirkung des Hydrocortisons zeigen schwächer auch noch Prednisolon und Methylprednisolon. Bei Dexamethason und Betamethason fehlt sie im therapeutischen Dosisbereich.
- ▶ **Wirkungslatenz:** Der mehrstufige Wirkungsweg der Glucocorticoide über die Änderung der Transkription verbraucht deutlich Zeit, und zusätzlich müssen die noch vorhandenen Proteine abgebaut werden. Glucocorticoide wir-

ken deshalb mit einer Wirkungslatenz, die eine Stunde bis mehrere Tage dauern kann. Es gibt aber Wirkungen der Glucocorticoide, die schnell eintreten (s. o.).

- ▶ **Wirkungsdauer:** Die Änderung der Transkription durch Glucocorticoide überdauert ihre Anwesenheit im Plasma. Auch wenn die Plasmahalbwertszeit im Bereich von Stunden liegt, kann dennoch bei therapeutischer Dosierung die Wirkung tagelang anhalten.
- **Beispiel:** Dexamethason hat eine Plasma-HWZ von 4,5 h, nach einer Tagesdosis von 8-16 mg kann die Wirkung 1,5 bis 2 Tage dauern.
- ▶ **Wirkungselektivität:** Glucocorticoide erzeugen besonders in hoher, langdauernder Dosierung durch Wirkung auf den Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsel starke UAW. Eine intensive Forschung ist darauf gerichtet, durch Entwicklung von SGRM (Selective Glucocorticoid Re-

sponse Modulators, Kap. 9) die metabolischen von den immunsuppressiven und antiphlogistischen Wirkungen zu trennen. Anders als bei den Sexualhormonen (Kap. 49) sind klinisch brauchbare Präparate noch nicht auf dem Markt.

► **Wirkungen**

Viele für die Funktion des Immunsystems wichtige Vorgänge, aber auch andere Vorgänge werden durch Glucocorticoide beeinflusst.

► Wirkungen im Immunsystem:

- Hemmung der Bildung aktiver Sauerstoffspezies und von NO (in Monocyten/Makrophagen und Neutrophilen).
- Antigenpräsentation: Minderung der Expression von MHC II auf Makrophagen.
- Cytokine: Zwar kann man für viele Cytokine (IL-1 bis IL-6, IL-8, INF- γ und andere) eine Abnahme nachweisen, aber die Glucocorticoide senken vorrangig die Aktivität von Makrophagen und T-Zellen, und dies weist darauf hin, dass die *Abnahme der Cytokine IL-1, IL-2 und INF- γ vorrangig wichtig* ist. Dazu "passt" die Förderung der Transkription des IL-1-Rezeptorantagonisten. Glucocorticoide reduzieren in Makrophagen die Produktion von TNF- α und IL1, in aktivierten T-Lymphocyten die Produktion von IL2 und von IFN- γ und in vielen Zellen (auch solchen, die nicht zum Immunsystem gehören) die Produktion von IFN- α . Die B-Lymphocytenaktivität nimmt erst nach sehr hohen Dosen von Glucocorticoiden ab.
- Histamin: Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen.
- Rezeptoren: Minderung der Expression von IL-2-Rezeptoren auf T-Zellen.
- Die Lymphocyten nehmen nicht ab, sondern werden in verschiedenen Organen "festgehalten". Dadurch sinkt ihre Konzentration im Blut.
- Wirkungen im übrigen hämatopoetischen System:
 - Erythrocyten, Thrombocyten und Neutrophile nehmen zu, eosinophile und basophile Leukocyten nehmen ab.
 - Die örtliche Ansammlung von Neutrophilen zur Schadensabwehr und ihre destruktive Wirkung

durch Bildung aktiver Sauerstoffspezies und NO wird herabgesetzt.

► Sonstige Wirkungen:

- Hemmung der Transkription des Adhäsionsmoleküls ICAM auf Endothelzellen für Leukocyten,
- Herabsetzung der entzündlich erhöhten Kapillarpermeabilität,
- Hemmung der Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen auf mehreren Ebenen, u. a.
 - durch geringere Transkription von Cyclooxygenase 2 (COX2, siehe Kap. 42),
 - durch stärkere Transkription von Lipocortin-1. Lipocortin-1 hemmt die Phospholipase A2, weshalb unter der Therapie mit Glucocorticoiden die Bereitstellung von Arachidonsäure zur Synthese proinflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene abnimmt.
- Hemmung der Kollagenablagerung, der Fibroblastenbildung und der Fibrosierung.
- Hemmung der physiologischen Proliferation. Die Zellvermehrung in einigen Geweben wird gehemmt: Hinsichtlich der UAW sind die Magenschleimhaut und die Epidermis relevant. Bei Kindern hemmen Glucocorticoide in therapeutischen systemischen Dosen das Wachstum.
- Kohlehydrate: Anstieg der Gluconeogenese aus Aminosäuren, Zunahme der Glykogenspeicherung in der Leber, Abnahme des Glukoseverbrauchs, Abnahme der Insulinempfindlichkeit. Abnahme der Glukosetoleranz mit der Gefahr, dass eine diabetische Stoffwechsellaage zunimmt.
- Fette: Glucocorticoide haben hier eine Wirkung, die als "permissiv" bezeichnet wird: Sie fördern selbst nicht die Lipolyse, aber sie verstärken die Lipolyse von Catecholaminen und von Wachstumshormon. Unabhängig von ihrer permissiven Wirkung bewirken Glucocorticoide eine Umverteilung von Fettgewebe von den Extremitäten zum Stamm hin (Cushing-Syndrom)
- Proteine: Glucocorticoide fördern den Abbau von Proteinen zu Glukose. Diese katabole Wirkung ist Teilursache für die Abnahme der Skelettmuskulatur.
- Knochen: (1) Glucocorticoide hemmen die enterale Calcium-Resorption und fördern die

renale Calcium-Ausscheidung. Die Calciumkonzentration im Plasma sinkt, das fördert die Freisetzung von Parathormon. (2) Glucocorticoide hemmen die Osteoblasten. – In Kombination mit der katabolen Wirkung auf Proteine fördern (1) und (2) die Entstehung einer Osteoporose bei länger dauernder Glucocorticoid-Therapie.

- Autonomes Nervensystem: Glucocorticoide fördern die Bildung von β_2 -Rezeptoren und haben eine permissive Wirkung für Catecholamine an den Gefäßen und am Herzen (schwach positiv inotrop).
- ZNS: Glucocorticoide steigern die Erregbarkeit in vielen Gebieten des ZNS. Ausdruck dessen sind eine erhöhte Krampfneigung, Schlafstörungen und Veränderungen der Stimmung, meist in Form einer Euphorie, selten in Form einer Dysphorie.

(P31) Azathioprin

- ▶ Struktur:³².
- ▶ Mechanismus: Azathioprin ist eine gut resorbierte "Prodrug" und wird im Blut zum wirksamen 6-Mercaptopurin umgewandelt. 6-Mercaptopurin wird intrazellulär zum korrespondierenden Nucleotid 6-Thioinositolsäure aufgebaut. Diese Verbindung wirkt mehrfach:
 - a) durch Rückwärtshemmung auf die Synthese von Purinbasen.
 - b) durch Vorwärtshemmung auf die Synthese von Purin-Nucleotiden: Statt Guanotin entsteht das falsche Thioguanotin. – Lymphocyten können "echte" Purin-Nucleotide nicht wie andere Zellen auf anderen Wegen synthetisieren. Dadurch ist die Synthese von Guanin-Nucleotiden gehemmt. Lymphocyten sind daher empfindlicher als andere Zellen.
- ▶ Kinetik: 6-Mercaptopurin wird u. a. durch Thiopurin-S-Methyltransferase inaktiviert. Der genetische Polymorphismus dieses Enzyms kann zur Folge haben, dass 6-Mercaptopurin weniger desaktiviert wird und bei Standarddosierung toxische Konzentrationen erreicht.
- ▶ Wirkung: Die Zahl funktionsfähiger T- und B-Lymphocyten nimmt unter Azathioprin-Therapie ab. Azathioprin hat kaum Einfluss auf die myeloischen Zellen.

(P32) Methotrexat hemmt die Bildung von Purinbasen

- ▶ Struktur:³³.
- ▶ Mechanismus: Methotrexat hemmt ebenfalls die Bildung von Purinbasen, weil es die Dihydrofolatreduktase und damit die Bildung von Thymidin hemmt.
- ▶ Wirkungen: Im Unterschied zu Azathioprin wirkt es aber stärker auf B-Lymphocyten und senkt dadurch die Antikörperkonzentration.
 - Hemmung der Bildung von Cytokinen (IL-1 und andere), dadurch Hemmung der Lymphocyten-Proliferation.
 - Hemmung der Passage von Leukocyten durch die Gefäßwände.

(P33) Mycophenolat-Mofetil hemmt die Bildung von Purinbasen

- ▶ Struktur:³⁴. Mycophenolat-Mofetil ist die besser verfügbare Prodrug für Mycophenolsäure.
- ▶ Mechanismus: Mycophenolat-Mofetil hemmt reversibel die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Auch diese Hemmung führt vornehmlich zur Hemmung der Synthese von Purin-Nucleotiden. T- und B-Lymphocyten können jedoch nicht wie andere Zellen Guanin-Nucleotide auf anderen Wegen synthetisieren, sondern sind auf die Neusynthese angewiesen.
- ▶ Wirkung: Mycophenolsäure hemmt bevorzugt die Reifung, Proliferation und alle Funktionen von T- und B-Zellen. Es wirkt kaum auf myeloische Zellen.

(P34a) Leflunomid und (P34b) Teriflunomid hemmen die Bildung von Pyrimidinbasen

- ▶ Strukturen:³⁵.
- ▶ Mechanismus: Leflunomid ist eine Prodrug, der wirksame Bestandteil Teriflunomid wird in der Darmwand freigesetzt und hemmt die Dihydroorotatdehydrogenase³⁶ – sie ist in allen T-Lymphocyten ein Schlüsselenzym für die Pyrimidinnucleotid-Synthese.
- ▶ Wirkung: Es hemmt die Bildung aller Lymphocyten, besonders der aktivierten T-Lymphocyten, deren Bedarf an Pyrimidinnucleotiden für die Proliferation hoch ist. Es hat auch auf der myelo-

ischen Seite eine schwache Wirkung. Zusätzlich hemmt es die Bildung von TNF und von IL-17.

(P35) Roflumilast hemmt die Phosphodiesterase 4

- ▶ Struktur:³⁷.
- ▶ Mechanismus: Roflumilast ist ein Hemmer der Phosphodiesterase 4 (PDE4). In Zellen mit hoher PDE4-Expression steigt unter Roflumilast die cAMP-Konzentration, und ihre Funktionsstärke ändert sich.
- ▶ Wirkungen: Hemmung der proinflammatorischen Aktivität von dendritischen Zellen, Makrophagen und Monocyten (die TNF- α -Freisetzung sinkt bei allen), von Eosinophilen, Neutrophilen (Superoxidanionen nehmen ab), CD4+ und CD8+T-Lymphocyten, Atemwegsepithelien (PGE₂↑, IL-6↓), von Fibroblasten (Cytokine↓).
Die glatte Muskulatur der Atemwege wird *nicht* relaxiert.

(P36) Apremilast hemmt die Phosphodiesterase 4

- ▶ Struktur:¹⁰³.
- ▶ Mechanismus:¹⁰⁴. Hemmung der Phosphodiesterase 4, besonders auch in T-Lymphocyten. Dadurch Anstieg von cAMP, Anstieg antiinflammatorischer und Abfall proinflammatorischer Cytokine.

(P37) Glatiramerazetat

- ▶ Struktur: Glatiramerazetat ist ein Gemisch von Polymerisaten unterschiedlichen Molekulargewichtes, die jeweils die vier Aminosäuren Glu, Ala, Tyr und Lys enthalten.
- ▶ Wirkungen: Glatiramerazetat hat mehrere Wirkungen³⁸:
 - (1) Es "bedeckt" den MHC II&Peptidkomplex der APC und verhindert dadurch die Bindung von CD4+Th1-Lymphocyten.
 - (2) Es wirkt auch auf der Seite der CD4+Th1-Lymphocyten: Es bindet an den T-Zell-Rezeptorkomplex besonders solcher Th1-Lymphocyten, die autoaggressiv gegen basisches Myelinprotein (ZNS) reagieren.

- (3) Es verursacht eine Lymphocytenverschiebung von Th1 zu Th2 (Th1-Th2-lymphocyte shift). Und damit steht unmittelbar in Zusammenhang:
- (4) Es bewirkt, dass Th2-Lymphocyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden, in die Nähe der autoaggressiven Th1-Lymphocyten wandern und diese hemmen.

(P38) Sulfasalazin

Auch Sulfasalazin ist eine Prodrug, die in Mesalazin und Sulfapyridin gespalten wird. Mesalazin ist der für die Immunsuppression bedeutende Anteil. Es hat viele Wirkungen sowohl auf Cytokine als auch auf Prostaglandine, aber ein Hauptwirkungsmechanismus ist nicht nachgewiesen. Mehrere Arten von Lymphocyten werden beeinflusst³⁹.

Pharmaka mit übergreifend zerstörender Wirkung auf Zellen des Immunsystems: Wirkungsmechanismen

(P39) Alemtuzumab aktiviert das Complementsystem gegen CD52+Zellen

- ▶ Struktur: Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sechs Proteinregionen von der Ratte enthält.
- ▶ Mechanismus⁴⁰: Das Oberflächenprotein CD52 wird besonders auf Zellen längs der Reifungslinien von T-Zellen und B-Zellen exprimiert, in geringerem Maße auf Monocyten und Makrophagen, wenig auch auf Neutrophilen. Es fehlt auf CD34+Stammzellen. – Alemtuzumab bindet an CD52.
Dies hat zur Folge:
 - entweder die CD52+Zelle fixiert Complement und wird durch Complementaktivierung getötet,
 - oder die CD52+Zelle wird – nach Vernetzung der Immunkomplexe – von NK-Zellen erkannt und getötet,
 - oder die CD52+Zelle verfällt der Apoptose.
- ▶ Wirkung: Zerstörung von CD52-exprimierenden Zellen, besonders auch von lymphoiden Tumorzellen.

(P40a) Rituximab und (P40b) Ocrelizumab aktivieren das Complementsystem gegen CD20+Zellen

B-Lymphocyten tragen auf ihrer Oberfläche das Protein CD20. Rituximab¹⁰⁵ ist ein MAbs, der gegen eine extrazelluläre Struktur des CD20 gerichtet ist. Der Antigen&Antikörper-Komplex CD20&Rituximab aktiviert das Complementsystem und die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen): Die CD20-exprimierenden B-Lymphocyten werden abgetötet. – **Ocrelizumab**: Das Bindungsgebiet dieses MAbs überdeckt das von Rituximab nur teilweise, die NK-Aktivierung ist stärker, die Complementaktivierung schwächer.

(P41) Ofatumumab aktiviert das Complementsystem gegen CD20-Zellen

- ▶ Struktur: Ofatumumab ist ein MAbs vom Menschen.
- ▶ Mechanismus: Der MAbs bindet an zwei extrazelluläre Epitope des CD20, die aber verschieden von der Bindungsstelle des Rituximab sind. Das Complementsystem wird aktiviert, Killerzellen werden rekrutiert, die B-Zellen werden abgetötet.

Ofatumumab und Rituximab (P35) können eine "ruhende" Hepatitis B reaktivieren. Letale Verläufe sind bekannt geworden.

(P42) Cyclophosphamid quervernetzt DNA-Stränge

Cyclophosphamid ist Prodrug einer auf alle schnell teilenden Zellen toxisch wirkenden antineoplastischen Substanz (Kap. 102). Es quervernetzt DNA-Stränge. T- und B-Zellen sind gegen Cyclophosphamid besonders empfindlich.

Pharmaka mit mangelhaft bekanntem Wirkungsmechanismus

Hierher gehören die älteren Pharmaka Natrium-aurothiolat, Penicillamin und Chloroquin. Sie haben z.T. erhebliche UAW, und sie werden zunehmend von moderneren Pharmaka abgelöst.

Über die jeweiligen klinisch relevanten Hauptwirkungsmechanismen gibt es Vermutungen⁴¹. Neu ist Dimethylfumarat.

(P45) Dimethylfumarat

- ▶ Struktur:¹⁰⁶

Die Pharmaka im Einzelnen, Klinik

Wir beschreiben die Pharmaka in der Reihenfolge, die wir für die Darstellung ihrer Wirkungsmechanismen gewählt haben.

Hämatopoetische Stammzellen

[K01] G-CSF-Analoga zur Stimulation der Bildung von Neutrophilen

- ▶ Wirkungen: Die G-CSF-Analoga stimulieren die Bildung besonders von Neutrophilen.
- ▶ Zulassung: Neutropenien bei Tumorpatienten unter sehr speziellen Bedingungen und Gewinnung von Stammzellen.
- ▶ Dosierungen: Alle G-CSF-Analoga sind Spezialpräparate der klinischen Onkologen.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

[K02] Mepolizumab (Nucala[®])

- ▶ Wirkung: Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung und Aktivierung von Eosinophilen wird reduziert, ihre Lebensdauer verkürzt.
- ▶ Zulassung ausschließlich (!) für schweres refraktäres eosinophiles Asthma bei Erwachsenen.
- ▶ Dosierung: 100 mg s.c. alle 4 Wochen.
- ▶ Kinetik: HWZ 20 Tage, Kumulation mit einer t_{max} von 4-8 Tagen.
- ▶ UAW: Viele Immunreaktionen, darunter Bronchospasmus, Infektionen der Atem- und Harnwege werden begünstigt. Schmerzen im Kopf, Rücken und Oberbauch. Reaktionen an der Injektionsstelle. Antikörper gegen Mepolizumab können entstehen.
- ▶ Interaktionen: Nicht bekannt.
- ▶ Kontraindikationen sind nicht bekannt.
- ▶ Mutter & Kind: Keine negativen Befunde im Tierversuch.

Relizumab (Cinquaero®)

- ▶ Wirkung, Zulassung, HWZ, UAW, Interaktionen, Kontraindikationen, Mutter und Kind gleich oder sehr ähnlich dem Mepolizumab. Dosierung i.v. Infusion von 100 mg/50 ml NaCl in 20-50 min, in Abständen von 4 Wochen. Gefahr: Anaphylaktischer Schock!

[K03] Plerixafor (Mozobil®) zur Stammzell-Mobilisierung für die autologe Transplantation

- ▶ Zulassung: Kombiniert mit G-CSF zur Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen für die autologe Transplantation. Hämatologisches Spezialpräparat der Klinik.⁴²
- ▶ Mutter & Kind: Teratogen und fetotoxisch im Tierversuch → kontraindiziert.

Makrophagen**[K04] Imiquimod (Makrophagenaktivator) zur Behandlung von Condylomata acuminata**

- ▶ Zulassung: Als Aldara® 5% Creme bei Condylomata acuminata im Genitalbereich, kleine oberflächliche Basalkarzinome.
- ▶ UAW: Sehr häufig sind lokale Reaktionen (Pruritus, Schmerzen), die heftig sein können. Häufig: Die geringen Mengen von resorbierbarem Imiquimod erzeugen bereits Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

TNF- α **Antagonisten von TNF- α**

Die Literaturzitate⁴³ zu Infliximab, Etanercept und Adalimumab werden hier als Block zitiert, weil die Stoffe in vielen klinischen Veröffentlichungen vergleichend diskutiert werden. Einige der dort genannten Indikationen haben noch keine Zulassung.

[K05] Etanercept (Embrel®) bei rheumatoider Arthritis

- ▶ Zulassung: Hemmung der Progredienz rheumatoider Arthritiden. Zusätzlich (wenn Therapien der 1. Wahl, z.B. mit Methotrexat, unzureichend sind) bei aktiver rheumatoider

Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Plaque-Psoriasis, Morbus Bechterew, juvenile idiopathische polyarticuläre Arthritis. (Nicht bei M. Crohn).

- ▶ Dosierung: Injektion s.c. Einstellung durch Rheumatologen. Bei Fortsetzung durch Nicht-Rheumatologen: Keine Änderung der Dosierung, aber Beachtung auftretender UAW.
- ▶ Kinetik:⁴⁴
- ▶ UAW: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Zunahme eines Diabetes Typ 2, Vertiefung einer Herzinsuffizienz, Störungen der ZNS-Funktion in vielen Formen, Demyelinisierungen, erhebliche Zunahme der Anfälligkeit gegen viele Infektionen. Allergische Symptome in vielen Formen. Abnahme von Formelementen des Blutes in vielen Formen.
- ▶ Interaktionen: Gefährliche Neutropenien nach Kombination mit Anakinra oder mit Sulfasalazin.
- ▶ Kontraindikation: Bestehende Infektionen.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

[K06a] Adalimumab (Humira®) bei rheumatoider Arthritis

- ▶ Struktur: MAB, vollständig aus Human-Protein bestehend.
- ▶ Zulassungen: Hemmung der Progression von rheumatoiden Entzündungen. Zusätzlich (wenn Therapien der 1. Wahl, z.B. mit Methotrexat, unzureichend sind) bei aktiver rheumatoider Arthritis, besonders auch bei jugendlicher rheumatoider Arthritis, bei Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew. (Bei M. Crohn wirksam, aber nicht zugelassen).
- ▶ Dosierung: Die Einstellung und Überwachung muss durch einen Rheumatologen erfolgen, geeignete Patienten können nach Einübung die Injektionen selbst vornehmen. 40 mg jede zweite Woche s.c. Absetzen, wenn nach 3 Monaten kein Nutzen erkannt wird.
- ▶ UAW: Sehr zahlreich! Reaktionen an der Injektionsstelle, Begünstigung von Infektionen besonders der Atemwege, Lymphopenien, Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg, Anstieg der Leberenzyme. Tumoren entstehen vermehrt.
- ▶ Kontraindikationen: Aktive Tuberkulose, schwere Infektionen, Herzinsuffizienz NYHA III/IV.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung gering. Bisher nichts Negatives.

[K06b] Golimumab (Simponi®) bei rheumatoider Arthritis⁵⁰

- ▶ Struktur⁴⁶: MAb, vollständig aus Human-Protein bestehend, Typ IgG1κ.
- ▶ Zulassung: Nach Versagen oder unzureichendem Erfolg der jeweiligen Standardtherapie bei schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis, auch in Kombination mit Methotrexat.
- ▶ Dosierung:⁴⁷
- ▶ Interaktionen: Nicht mit Anakinra oder Abatacept kombinieren.
- ▶ UAW: Zahlreich⁴⁸ und ähnlich denen von Adalimumab.
- ▶ Kontraindikationen: Wie Adalimumab.
- ▶ Mutter & Kind: Aus theoretischen Überlegungen vermeiden.

[K06c] Infliximab bei rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa

- ▶ Struktur: MAb Maus & Mensch.
- ▶ Zulassung: Hemmung der Progression von rheumatoiden Entzündungen. Zusätzlich (wenn Therapien der 1. Wahl, z. B. mit Methotrexat, unzureichend sind) bei aktiver rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.
- ▶ Dosierung:⁴⁹
- ▶ UAW: Die häufigen UAW entsprechen denen der anderen Hemmer von TNF-α. Anaphylaktoide Reaktionen können auftreten. Die Anzahl gelegentlicher und seltener UAW liegt bei 100. Auch Wochen nach einer Infusion wurden noch UAW beobachtet.
- ▶ Kontraindikationen: Floride Infektionen, Tuberkulose, bekannte Allergie, schwere Leberschäden, bedrohliche Veränderungen des Blutbildes. Herzinsuffizienz NYHA III/IV.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung mittel. Bisher nichts Negatives.

[K06d] Certolizumab Pegol bei rheumatoider Arthritis

- ▶ Zulassung: In Kombination mit Methotrexat bei rheumatoider Arthritis (Therapie der ferneren Wahl).

- ▶ Dosierung (Cimzia®): Die Selbstinjektion s.c. durch die Patienten ist möglich⁵⁰.
- ▶ Die UAW und Kontraindikationen entsprechen denen von z. B. Adalimumab, Complementaktivierung erfolgt jedoch nicht.
- ▶ Die Interaktionsmöglichkeiten sind zahlreich, weshalb vor der Verordnung die Comedikation geprüft und der Patient präzise instruiert werden muss.
- ▶ Schwangerschaft: Tierversuche unauffällig, über die Verträglichkeit bei Schwangeren gibt es keine Erkenntnisse.

Interleukin 1 (IL-1)

[K07] Anakinra (Kineret®) bei rheumatoider Arthritis⁵¹

- ▶ Zulassung: In der Kombinationstherapie der rheumatoiden Arthritis.
- ▶ Dosierung:⁵²
- ▶ UAW: Allergische Reaktionen, lokale Reaktion an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Abnahme der Neutrophilen und Zunahme der Infektionshäufigkeit.
- ▶ Kontraindikationen: Neutropenie, gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung fehlt.

[K08] **Canakinumab (Ilaris®)** ist ein gegen Interleukin-1β gerichteter Antikörper mit seltener Spezialindikation in der Pädiatrie.

Complementsystem

[K10] Conestat alfa (Ruconest®, C1-Inhibitor) bei akutem angioneurotischem Ödem

- ▶ Zulassung: Conestat alfa wird bei akutem angioneurotischem Ödem in einer Dosis von 50 Einheiten/kg (jedoch nicht mehr als 4200 Einheiten) i.v. innerhalb von ≥ 5 min injiziert. Vorher, im Intervall und nach jeweils 10 Injektionen soll auf IgE-Antikörper gegen Kaninchen-Epithel getestet werden. Ein anaphylaktischer Schock ist möglich, entsprechende Behandlungsbereitschaft muss bestehen. – Conestat alfa war im Tierversuch reproduktionstoxisch.

[K11] **Icatibant** (Firazyr[®], Bradykinin-Rezeptorantagonist) **bei hereditärem Angioödem**⁵³

- ▶ Zulassung: Hereditäres Angioödem.
- ▶ Dosierung: ⁵⁴.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

[K12] **Eculizumab** (Soliris[®], C5-Inhibitor) **bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie**⁵⁵

- ▶ Zulassung: Eculizumab ist für die Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie zugelassen.
- Sonderindikation: Eculizumab war nicht zugelassen zur Therapie des hämolytisch-urämischen Syndroms durch Wirkung von Shiga-Toxin aus *E. coli* O104:H4 (Infektionen in Norddeutschland ab Mai 2011), wurde aber erfolgreich eingesetzt. Es blockiert den Angriff des Complements auf die durch Shiga-Toxin geschädigten Endothelzellen der glomerulären Gefäße und auf die Erythrocyten.
- ▶ Gefahren: Eculizumab erleichtert den Ausbruch einer Meningokokken-Infektion. Die dagegen empfohlene Impfung wird aber erst nach zwei Wochen wirksam.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen. Kinder mit hämolytisch-urämischem Syndrom wurden erfolgreich behandelt.

Frühe Antigenpräsentation für naive T-Zellen

[K13a] **Abatacept** (Orenica[®]) **bei rheumatoider Arthritis**⁵⁶

- ▶ Zulassung: Abatacept wird in Kombination mit Methotrexat und erst nach ungenügendem Erfolg einer Kombinationsbehandlung mit Methotrexat und einem Interferon eingesetzt.
- ▶ Dosierung: (i.v.) s.c. Das Therapieschema soll von Rheumatologen ausgeführt werden⁵⁷.
- ▶ UAW: Die größte Gefahr ist das Aufbrechen einer Infektion wegen erheblicher Abnahme der Immunabwehr. Häufig sind Blutdruckanstieg, Husten, Bauchschmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Erkenntnisse.

[K13b] **Belatacept** (Nulojix[®]) **zur Prävention einer Abstoßung nach Nierentransplantation**

- ▶ Zulassung: Belatacept ist in Kombination mit Glucocorticoiden und Mycophenolsäure zur Prophylaxe der Abstoßung einer transplantierten Niere zugelassen. Der Wirkungsmechanismus entspricht dem des Abatacept (siehe vorstehend und Abb. 39.4.). Auch bei Belatacept ist die größte Gefahr das Aufbrechen einer Infektion wegen der Abnahme der Immunabwehr.

[K14] **Ipilimumab** (Yervoy[®]) **bei Melanom**

- ▶ Zulassung: Ipilimumab ist zur Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms nach vorheriger anderweitiger Behandlung zugelassen⁵⁸. Es "entfesselt" die T-Zell-Aktivität (Mechanismus s. o., Abb. 39.4.), die sich daraufhin auch gegen Tumorzellen richtet.
- ▶ UAW: Da die erhöhte T-Zell-Aktivität wenig gewebespezifisch ist, können mannigfaltige und erhebliche UAW an allen Organen auftreten, an denen die hochaktiven T-Zellen einen Ansatzpunkt finden.
- ▶ Mutter & Kind: keine Erkenntnisse.

[K15] **Nivolumab** (Opdivo[®])

- ▶ Zulassung: Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungencarcinom bei Personen > 18 Jahre.
- ▶ Dosierung: Alle zwei Wochen 3 mg/kg i.v. Infusion über 60 min.
- ▶ Kinetik: Sie entspricht der Kinetik eines humanen Immunglobulins.
- ▶ UAW: Multifforme UAW durch überaktive Zellen des Immunsystems (Pneumonitis, Colitis, Hepatitis, Nephritis, Dermatopathien, Endokrinopathien) nehmen zu und können den Therapieabbruch erfordern. Die Abwehr virologischer Erkrankungen ist geschwächt.
- ▶ Kontaindikationen: Glucocorticoide zu Beginn der Therapie.
- ▶ Mutter & Kind: Embryotoxisch im Tierversuch. In der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

[K16] **Ustekinumab** (Stelara®) bei Psoriasis

- ▶ Struktur: MAb (vollständig humanes Protein).
- ▶ Zulassung: Die Neutralisation von IL-12 und IL-23 kann zur Verbesserung der Therapie besonders der Psoriasis beitragen.
- ▶ Dosierung: Der MAb wird s.c. injiziert, Patienten können dies nach Anleitung selbst tun (45 mg pro Injektion), aber bei einem Abstand der Injektionen von 3 Monaten ist besser, die Injektion mit einer Kontrolluntersuchung zu verbinden.
- ▶ Die UAW und Kontraindikationen entsprechen denen von Tocilizumab (s.u.).

Interleukin 2 (IL-2)

[K17] **Aldesleukin** (Proleukin S®)⁶⁴

- ▶ Zulassung: Metastasierendes Nierenzellkarzinom.
- ▶ UAW: Die Zahl, Häufigkeit und Schwere der UAW ist so groß, dass das Präparat nur durch Onkologen und in einer Klinik mit Intensivstation eingesetzt werden soll.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

[K18] **Basiliximab** (Simulect®)

- ▶ Struktur: Basiliximab ist chimärer monoklonaler Antikörper gegen IL-2-Rezeptoren.
- ▶ Zulassung: Basiliximab als Komponente in der Kombinationstherapie zur Hemmung der Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation⁶⁰.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

[K19] **Vedolizumab** (Entyvio®)¹⁰⁷

- ▶ Zulassung: Zweitlinien-Therapie bei Erwachsenen mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.
- ▶ Dosis: Infusion i.v.¹⁰⁸.
- ▶ Kinetik:¹⁰⁸.
- ▶ UAW: Anaphylaktische Reaktion möglich. Weitere UAW: (Sehr) häufig entzündliche Reizung von Schleimhäuten, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen.
- ▶ Interaktionen nicht bekannt.

- ▶ Kontraindikationen: Allergie.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch unauffällig. Daten von Menschen nicht vorhanden.

[K20a] **Secukinumab** (Cosentyx®)¹⁰⁷

- ▶ Zulassung: Mittlere und schwere Psoriasis bei Erwachsenen.
- ▶ Dosierung: s.c.¹¹⁰.
- ▶ Kinetik:¹¹⁰.
- ▶ UAW: Nasopharyngitis, Urticaria, Durchfall, Verstärkung von Morbus Crohn, Erhöhung des Infektionsrisikos. Selten anaphylaktische Reaktionen.
- ▶ Kontraindikationen: Gravierende akute Infektionen, Impfung mit Lebendimpfstoffen.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch unauffällig. Informationen für Schwangere fehlen.

Ixekizumab (Taltz®): Sehr ähnlich.

[K20b] **Brodalumab** (Kyntheum®)

Zulassung, Kinetik, UAW, Kontraindikationen, Mutter und Kind sind ähnlich dem Secukinumab. Geeignet zur Selbstinjektion s.c.

[K17a] **Tofacitinib** (Xeljanz®) und **Baricitinib** (Olumiant®)

Die Pharmaka sind zur Therapie der rheumatischen Arthritis nach Versagen der (Mono-)Therapie mit Methotrexat zugelassen.

[K17] **Dupilumab** (Dupixent®)¹¹⁸

- ▶ Zulassung: Mittelschwere und schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen.
- ▶ Dosierung: Injektion s.c. von initial 2 x 300 mg an zwei Stellen, danach 300 mg alle zwei Wochen.
- ▶ UAW: Sehr selten allergische Reaktionen.
- ▶ Interaktionen: Die gleichzeitige Injektion von Lebendimpfstoffen soll unterbleiben.
- ▶ Kontraindikation: Allergische Reaktionen.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Auffälligkeiten im Tierversuch.

[K22a] **Ciclosporin**, [K22b] **Tacrolimus**, [K22c] **Pimecrolimus** (Elidel®)

und

[K23a] **Sirolimus** (Rapamune®), [K23b] **Everolimus**, [K23c] **Temsirolimus** (Torisel®)

► Zulassung: In beiden Gruppen wurden und werden Pharmaka zur Tumorthherapie entwickelt, jedoch haben nur Everolimus und Temsirolimus hierfür eine Zulassung. Die anderen haben sich bei der Prävention von Transplantatabstoßungen bewährt und sind hierfür zugelassen. Umirolimus (Biolimus®) wird nur zur Beschichtung von Stents verwendet.

► Kinetik: Alle Pharmaka sind lipophil. Die per os gegebenen Pharmaka werden bereits in den Enterocyten mit CYP 3A4 metabolisiert und zum Teil mit P-gp (Kap. 2) aktiv in das Darmlumen zurücktransportiert. Ihre Bioverfügbarkeit per os ist folglich niedrig und kann bei längerer Therapie auch abnehmen. – Dem Metabolismus durch Hepatocyten mit CYP 3A4 unterliegen alle genannten Pharmaka unabhängig von der Applikationsform.

Wegen der starken Bindung auch an korpuskuläre Blutbestandteile werden die Konzentrationen nicht im Plasma, sondern im Vollblut gemessen. Die Induktion von CYP 3A4 und von P-gp machen solche Bestimmungen auch bei ambulanten Patienten nach festen Regeln notwendig.

Die Metabolite erreichen zum Teil bis zu 10 % der Wirkung ihres Quell-Pharmakons. Alle Metaboliten werden über die Galle in den Darm ausgeschieden.

► Interaktionen: Der gemeinsame Metabolismus aller Pharmaka aus den beiden Gruppen mit CYP 3A4 bedingt, dass sie mit vielen anderen Pharmaka oder Fremdstoffen interagieren können, was zum Teil dramatische Folgen hatte – sowohl Anstieg der Konzentration in den toxischen Bereich nach Blockade von CYP 3A4 mit anderen Stoffen (wie z. B. aus Grapefruit-Saft) als auch Abfall der Konzentration durch Enzyminduktion mit anderen Stoffen (wie z. B. aus Johanniskraut). Dies werden wir beispielhaft bei Ciclosporin diskutieren.

► UAW: Die Inhibition schwächt die Immunabwehr. Damit wird die Entwicklung von Infektionen und Tumoren begünstigt.

[K22a] **Ciclosporin** (Calcineurin-Inhibitor)

► Zulassung: Prävention der Gewebeabstoßung nach allogener Nieren-, Pankreas-, Leber-, Herz-, Lungen- und Knochenmarkstransplantation.

Reserve-Medikament bei nephrotischem Syndrom, schwerer endogener Uveitis, schwerer Psoriasis, akuter schwerer rheumatischer Polyarthrit.

► Dosierungen, Zielkonzentrationen: Ciclosporin wird p.o. in Kapseln oder als Lösung gegeben. Die Lösung muss stets frisch und in einem Glasgefäß zubereitet werden. Die Dosierungen sind nach Dosisgröße und Dosierungsdauer für die einzelnen Indikationen unterschiedlich und werden überdies nach Messung der Vollblutkonzentration individuell eingestellt⁶². Nach Entlassung aus der Klinik soll das gefundene Dosierungsschema nicht verändert, aber die Vollblutkonzentration bei interkurrenten Erkrankungen und beim An- oder Absetzen anderer Medikamente gemessen werden.

► Kinetik:⁶³

► Interaktionen:

- (1) Reduktion der Resorption durch Orlistat.
- (2) Einfluss von Fremdstoffen auf den Metabolismus von Ciclosporin (!). Wegen der Verlangsamung oder Beschleunigung des CYP 3A4-Metabolismus von Ciclosporin durch andere Stoffe ist es zu vielen und gravierenden Interaktionen gekommen. Nach Trinken von Grapefruit-Saft stiegen die Ciclosporinkonzentrationen in den toxischen Bereich (durch CYP 3A4-Inhibition), nach Einnahme von Johanniskraut-Arzneiformen (frei verkäuflich) begannen Transplantatabstoßungen (durch beschleunigten Ciclosporin-Metabolismus nach CYP 3A4-Induktion). Die Listen der Enzyminduktoren und Enzyminhibitoren (Liste 4) ist lang⁶⁴.
- (3) Umgekehrt kann Ciclosporin den Metabolismus anderer Pharmaka verlangsamen und dadurch deren Plasmakonzentration in den toxischen Bereich treiben (Liste 4) (Digoxin, Colchicin, viele Statine, Diclofenac, Sirolimus, Everolimus, Calciumantagonisten).
- (4) Ciclosporin verstärkt die Nephrotoxizität von nephrotoxischen Pharmaka⁶⁵.

Der Transplantat-Empfänger muss wissen, dass andere Arzneimittel, die er nach der Transplantation neu ansetzt, ja sogar Änderungen der Ernährung (Fettgehalt) seine Beschwerden erhöhen oder sein Transplantat gefährden können.

- ▶ UAW: Häufige UAW sind Hypertonie, Tremor, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien, hypertrophierende Gingivitis, vielfältige gastrointestinale Beschwerden, Hyperlipidämie, Hypertrichose. Die Nephrotoxizität nephrotoxischer Arzneimittel wird deutlich verstärkt. Die Hemmung des Immunsystems kann die Entstehung von Tumoren begünstigen. Es gibt zusätzlich viele gelegentliche und seltene UAW.
- ▶ Kontraindikationen: Impfung mit Lebendvakzinen. Hyperurikämie, unkontrollierte Hypertonie oder Infektionskrankheit, maligne Tumoren (auch in der Anamnese).
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung groß. Im ersten Trimenon nichts Negatives, später nichts Wesentliches.

[K22b] Tacrolimus (Calcineurin-Inhibitor)

- ▶ Zulassung: Prophylaxe von Transplantatabstoßungen, Unterbrechung der Abstoßung nach Versagen anderer Pharmaka.
- ▶ Dosierungen: p.o. 2 x täglich nüchtern oder i.v. Zielkonzentrationen⁶⁶.
- ▶ Kinetik:⁶⁷
- ▶ Interaktionen wie bei Ciclosporin.
- ▶ UAW: Ähnlich denen von Ciclosporin. Hinzu kommen Abnahme der Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten, Abnahme von Magnesium, Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Hyperglykämie und Hyperurikämie, Seh- und Hörstörungen.
- ▶ Kontraindikation: Überempfindlichkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung mittel. Im 1. Trimenon nichts Negatives, später vereinzelt reversible Reduktion der Nierenfunktion beim Neugeborenen.

[K22c] Pimecrolimus (Elidel[®])

Pimecrolimus (z.B. in Elidel[®]-Creme) ist zur Prophylaxe und Therapie des topischen Ekzems zugelassen.

[K23a] Sirolimus (= Rapamycin) (mTOR-Inhibitor) (Rapamune[®])

- ▶ Zulassung: Komponente einer Kombinationstherapie für die Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation. Sirolimus wird außerdem bei der Beschichtung von Stents eingesetzt und dient hier der Hemmung der Angiogenese.
- ▶ Dosierung: p.o. 4 Std. nach Ciclosporin. Zielkonzentration⁶⁸.
- ▶ Kinetik: Sirolimus hat eine geringe Verfügbarkeit von ungefähr 14%. Das Derivat Umirolimus geht aus der Stent-Beschichtung besser als Sirolimus in die Gefäßwand über.
- ▶ Interaktionen ähnlich Ciclosporin.
- ▶ UAW: Begünstigung der Entwicklung von Tumoren, von Infektionen (Cytomegalovirus), der Nephrotoxizität anderer Pharmaka. Klinik: Gelenk- und Bauchschmerzen, Diarrhoe, periphere Ödeme. Labor: Hypercholesterinämie (kann therapiebedürftig werden), Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie, LDH-Anstieg, vorübergehende Thrombopenie und Granulocytopenie.
- ▶ Kontraindikation: Überempfindlichkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

[K23b] Everolimus (mTOR-Inhibitor)

- Everolimus ist ein Analogon des Sirolimus mit besserer Wasserlöslichkeit.
- ▶ Dosierung: p.o. 1 x täglich zur gleichen Tageszeit u.v.M. Zielkonzentration⁶⁹.
 - ▶ Kinetik: Everolimus wird besser resorbiert als Sirolimus.
 - ▶ Zulassung wie Sirolimus, plus Nierenzellcarcinom, plus hormonpositives Mammacarcinom.
 - ▶ Interaktion: Bei Kombination mit Ciclosporin steigt seine Bioverfügbarkeit (durch Sättigung von P-gp?).
 - ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen.

[K23c] Temsirolimus (mTOR-Inhibitor)

Temsirolimus (Torisel[®]) ist für die Therapie von Nierenzellcarcinomen und Mantelzell-Lymphomen zugelassen. Literatur:⁷⁰.

Freisetzung von Lymphocyten aus den Speicherorganen in das Blut

[K25] Fingolimod (Gilenya®)

- ▶ Zulassung: Zweitlinientherapie bei schubförmig-remittierender MS.
- ▶ Dosierung: Fingolimod p.o. und u.v.M.
- ▶ UAW: Häufig sind eine Zunahme von (Virus-) Infektionen, Lymphopenie, Leukopenie, Depressionen, Schwindel, Parästhesie, Migräne, Bradykardie bis zum AV-Block⁷², Hypertonie, Husten und Dyspnoe, Durchfall, Rückenschmerzen, erhöhte Leberenzyme.
- ▶ Kinetik: Abbau durch CYP 4F2 (hat Seltenheitswert!), auch durch CYP 3A4. Die Resorption erfolgt gut, aber langsam, die Elimination erfolgt sehr langsam, das Gleichgewicht wird erst nach 4-6 Wochen erreicht. Zahlen:⁷³
- ▶ Interaktionen: Die Kombination mit Antitumor- oder Antivirus-Mitteln kann zu gegenseitiger Verstärkung der Wirkungen auf das hämatopoetische System führen. Eine Bradykardie durch andere Pharmaka kann zunehmen. Mit Lebendimpfstoffen sollte nicht immunisiert werden.
- ▶ Kontraindikationen: Immundefizienz, anderweitige immunsuppressive Therapie, aktive Infektionen, schwere Leberfunktionsstörungen.

Durchtritt von aktivierten T-Lymphocyten durch das Gefäßendothel

[K26] Natalizumab (Tysabri®)

- ▶ Zulassung: Aktive Multiple Sklerose. Verordnung nur durch spezialisierte Neurologen. Engmaschige Überwachung der Patienten ist wegen der vielen, z.T. sehr schweren UAW (z. B. multifokale progressive Leukoencephalopathie) angezeigt.
- ▶ Kontraindikationen: Anaphylaktoide Reaktionen, opportunistische Infektionen, multifokale Leukoencephalopathie, Kombination mit INF- β oder Glatiramerazetat, Malignome, bei Kindern und Jugendlichen.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen fehlen. Reproduktionstoxisch im Tierversuch.

Interferone

Die therapie relevanten Interferonklassen beim Menschen sind die Interferone alfa, beta und gamma.

- ▶ Dosierungen: Die Dosierungen für ein und dasselbe Interferon unterscheiden sich nach der Indikation und ändern sich im Laufe der Therapie. Sie sind Gegenstand von Spezialliteratur.
- ▶ Die UAW sind sehr zahlreich und teilweise so schwer, dass wenigstens die Einleitung der Therapie stationär durch Ärzte mit besonderer Erfahrung auf dem Indikationsgebiet erfolgen soll. Zu achten ist bei allen Interferonen auf die Entwicklung z.T. tiefer Depressionen, gelegentlich mit Suizidgedanken.
- ▶ Kontraindikationen: Das breite Wirkungsspektrum schafft viele Kontraindikationen.

[K27a] Interferon alfa-2a (Roferon-A®)

- ▶ Zulassung: Interferon alfa-2a ist zugelassen
 - bei chronischer Hepatitis B und C,
 - bei Tumorerkrankungen im hämatopoetischen System: Haarzell-Leukämie, chronische myeloische Leukämie, kutanes T-Zell-Lymphom, follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom,
 - beim Kaposi-Sarkom, bei fortgeschrittenem Nierenzellcarzinom, bei malignem Melanom.
- ▶ Dosierungen: Die Einleitung der Therapie (Dosisanpassung, tägliche Visiten und klinisches Labor, Intensiv-Behandlungsmöglichkeit) muss stationär durch einen im jeweiligen Fachgebiet erfahrenen Spezialisten erfolgen⁷⁴. Die Erhaltungstherapie kann bei ausreichender Begleitdiagnostik (und Betreuung wegen der Depressionen!) auch außerhalb der Klinik fortgesetzt werden (Injektion s.c.).
- ▶ Interaktionen: (Kombination mit Ribavirin zur Verbesserung des Therapieergebnisses bei Hepatitis C, wenn moderne Therapie nicht indiziert ist).
- ▶ UAW akut: Anaphylaktoide Symptome.
- ▶ UAW verzögert:
 - sehr schwere Depressionen mit Suizid tendenz, Retinopathien, Hyperglykämie, Anorexie, Verstärkung von Autoimmunerkrankungen, Leu-

kopenie, Thrombocytopenie und Hb-Abfall, Haarausfall, Kopfschmerzen.

- ▶ Kontraindikationen: Schwere Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz, Anfallsleiden und psychiatrische Erkrankungen, chronische Hepatitiden unter besonderen Umständen, Retinaerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, schwere Myelosuppression.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Erkenntnisse.

[K27b] **Peginterferon alfa-2a** (Pegasys®)

- ▶ Zulassung: Chronische Hepatitis B oder C. Längere Wirkungsdauer, sonst ähnlich IFN alfa-2a.

[K27c] **Interferon alfa-2b** (Intron A®)

- ▶ Zulassung: Chronische Hepatitis B oder C, Haarzell-Leukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Carcinoid, malignes Melanom.
- ▶ UAW: Depression! Allergie, und ähnlich dem IFN alfa-2a.
- ▶ Kontraindikationen: schwere Störungen der Herz-, Nieren- oder Leberfunktion (auch Hepatitiden).

[K27d] **Peginterferon alfa-2b** (PegIntron®)

Peginterferon alfa-2b ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Die sehr lange Liste der UAW, Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen entspricht der von Interferon alfa-2a (s. o.).

[K23e] **Interferone beta-1a und beta-1b**

- ▶ Zulassungen: Die Interferone beta-1a (Avonex®) und beta-1b (Betaferon®) sind zur Behandlung bei schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen⁷⁵.
- ▶ UAW: Die Liste der UAW, Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen entspricht der von Interferon alfa-2a (s. o.).
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung mittel.

[K27f] **Peginterferon beta-1a** (Plegridy®)

- ▶ Zulassung: Schubförmig rezidivierende Multiple Sklerose.
- ▶ Sonstiges:¹¹⁷

[K27g] **Interferon gamma-1b** (Imukin®)

- ▶ Zulassung: Interferon gamma-1b ist zugelassen zur Herabsetzung der Häufigkeit schwerer Infektionen bei septischer Granulomatose und schwerer, maligner Osteoporose.
- ▶ Dosierung: Interferon gamma-1b darf auch von Laien oder dem Patienten selbst injiziert werden, wenn sie subkutane Injektionen (unter die Haut der Oberschenkel) sicher ausführen können. 3 x wöchentlich s.c. am Abend 50 Mikrogramm/m² (Erwachsener: 1,73 m²).
- ▶ UAW: Die UAW, relativen und absoluten Kontraindikationen haben mit denen der anderen Interferone viel gemeinsam.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen ungenügend.

[K28a] **Tocilizumab** (RoActemra®)

- ▶ Zulassung: Mäßige und schwere aktive rheumatische Polyarthritiden bei Erwachsenen, zusätzlich zu Methotrexat, wenn Methotrexat oder andere krankheitshemmende Antirheumatika nicht ausreichend wirksam oder unverträglich waren.
- ▶ Sonstiges:⁷⁶: Das Fertigpräparat RoActemra® muss eine Stunde lang infundiert werden.

[K28b] **Siltuximab** (Sylvant®)¹¹¹

- ▶ Zulassung: Morbus Castleman (Überproduktion von B-Lymphocyten).
- ▶ Sonstiges: Injektion i.v.¹¹¹

[K28c] **Sarilumab** (Kevzara®)

- ▶ Zulassung: Rheumatische Polyarthritiden, wie Tocilizumab.
- ▶ Sonstiges: Injektion s.c.

[K29] **Pirfenidon** (Esbriet®)

- ▶ Zulassung: Behandlung der (seltenen) idiopathischen pulmonalen Fibrose. Dosierung p.o. und m.d.M.

[K30] Glucocorticoide

Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Betamethason (und andere) sind Glucocorticoide zur systemischen Anwendung. Sie werden per os oder durch Injektion appliziert. Beclomethason-dipropionat, Budesonid, Ciclesonid, Mometasonfuroat und andere sind Glucocorticoide zur Inhalation. Sie werden schnell entweder mit CYP 3A4 oxidiert oder durch Esterasen in der Lunge hydrolysiert. Dadurch wird ihre Resorption und damit ihre systemische Wirkung stark vermindert. Die nachfolgende Darstellung beschränkt sich auf einige Glucocorticoide aus der Arzneimittelliste der MHH.

- Indikationen: Der übergreifenden Wirkung der Glucocorticoide auf viele Vorgänge der Immunabwehr und der Entzündung entspricht eine Vielzahl von Indikationen. Nicht selten sind die Glucocorticoide nur eine Komponente der Therapie. Besonders gilt:
 - Bei infektionsbedingten oder -begleitenden Entzündungen muss die antiinflammatorische Glucocorticoidtherapie von einer antiinfektiösen Therapie begleitet werden, weil andernfalls mit schneller und katastrophaler Ausbreitung der Infektion zu rechnen ist.
 - Einige Indikationen sind "traditionell" geprägt und durch moderne kontrollierte Studien unzureichend bestätigt.
 - Allergische Reaktionen: Conjunctivitis, Rhinitis, Urticaria, Serumkrankheit, atopische Dermatitis und Quincke-Ödem, allergisches Asthma, Reaktionen auf Insektenstiche und Arzneimittel. S. u. auch bei Gastroenterologie, Dermatologie.
 - Anaphylaktoide Reaktionen und anaphylaktischer Schock: *Ja, aber nicht zur Beherrschung der Akutphase!*
 - Rheumatische Erkrankungen: Akutes rheumatisches Fieber mit Karditis, chronische Polyarthritiden aller Art (auch Morbus Bechterew und psoriatische Polyarthritiden), rheumatische Myalgien, Kollagenosen.
 - Generalisierte Entzündungen: Myositiden, Arteriitiden. Entzündungen.
 - Orthopädie: Wenn lokal injiziert werden soll, besteht bei Infektionen in der Regel eine Kontraindikation. Tendovaginitis, Bursitis, Arthritiden aller Art.
- Hämatologie: Thrombocytopenien unbekannter Ursache, erworbene hämolytische Anämie.
- Onkologie: Bei vielen Tumorarten sind Glucocorticoide Bestandteil der Therapie, so bei akuter lymphatischer Leukämie und malignen Lymphomen, Lymphogranulomatosen, nach Metastasenbildung (Mamma- und Prostata-Carcinom).
- Pulmonologie: Asthma bronchiale, COPD, Morbus Boeck. In der Pädiatrie: Lungenreifungsstörungen. In der Notfallmedizin: Lungenödem nach Inhalation toxischer Gase und Dämpfe.
- Gastroenterologie: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Autoimmunhepatitis.
- Nephrologie: Nephrotisches Syndrom.
- Calcium: Hypercalcämie, auch Bestandteil der Notfalltherapie.
- Endokrinologie: Thyreotoxische Krise, Thyreoiden und ihre Begleiterkrankungen. Suppressionstherapie des adrenogenitalen Syndroms (Hemmung der ACTH-Ausschüttung und der Androgenbildung).
- Neurologie: Multiple Sklerose, BNS-Krämpfe, Sonderfälle von Hirnödem. Die früher empfohlene Anwendung bei traumatischem Hirnödem hat keine Indikation mehr⁷⁷.
- Dermatologie: Dermatitis, Erytheme und Nekrolysen auf großen Flächen, chronische Ekzeme mit allergischer bzw. immunologischer Ursache, Psoriasis, Entzündungen der Schleimhäute (Anus, Vulva, Präputium).
- Ophthalmologie: Entzündungen der Conjunctiva, der Chorioidea, des N. opticus, aber Förderung der Katarakt-Bildung.
- Chirurgie: Posttraumatischer Schock, Prävention der Transplantatabstoßung.
- Dosierungen: Die Dosierung jedes Glucocorticoids ist sehr von der Indikation und der Applikationsform abhängig.

Hydrocortison: Bei akuter Nebenniereninsuffizienz, bei adrenogenitalem Syndrom⁷⁸. Hydrocortison ist Wirkstoff in Augensalben, Cremes, Lotionen, Rektalschaum.

Prednisolon: Tabletten, von maximaler Tagesdosis 250 mg absteigen auf eine gerade ausreichende Erhaltungsdosis, meist 5-15 mg/Tag. Prednisolon gibt es auch in den Arznei-

formen Trockensubstanz (zur Herstellung von Infusionen), Ampullen, Zäpfchen und Rektalkapseln. Es ist zur Hemmung der Transplantatabstoßung zugelassen.

Methylprednisolon: Tabletten, von maximaler Tagesdosis 160 mg absteigen auf eine gerade ausreichende Erhaltungsdosis, meist 4-12 mg/Tag. Zugelassen auch zur Hemmung der Transplantatabstoßung.

Dexamethason: Bei posttraumatischem Schock, Status asthmaticus, schweren anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen, akut lebensbedrohlichen Hauterkrankungen einmalig 40-100 mg i.v., anschließend 8 mg alle 4 → 8 → 12 Stunden. Umsetzen auf orale Dosierung (16 → 8 → 4 mg/Tag). Die Indikation "Hirnödem" ist nur noch zugelassen bei computertomographisch nachgewiesenem Befund eines erhöhten Hirndrucks als Folge von Hirntumor, Hirnabszess, bakterieller Meningitis und neurochirurgischen Eingriffen.

Dexamethason ist Bestandteil in Tropfen und Salben für Auge und Nase, in Cremes und Lösungen für Hauterkrankungen.

Betamethason: Betamethason hat für die systemische Anwendung im Vergleich zu Dexamethason ein ähnliches, aber engeres Zulassungsfeld. Die Dosierungen liegen ungefähr im gleichen Bereich. Für äußere Anwendungen (Hauptanwendungsfeld) gibt es Lösungen, Lotionen, Cremes, Salben, Gel, Schaum.

Budesonid: Hauptanwendung: Inhalation von Pulver bei Asthma bronchiale und COPD. Einzeldosen von 200 oder 400 µg, Tagesdosen maximal 1600 µg (absteigen!). Budesonid ist außerdem erhältlich als Nasenspray (bei allergischer Rhinitis), als Hartkapseln (zu 3 mg) bei Morbus Crohn im Ileum und Colon ascendens, als Rektalschaum bei Colitis ulcerosa im Rektum und Colon sigmoideum.

Mometasonfuroat: Als Lösung, Fettcreme und Salbe bei dermatologischer Indikation, als Nasenspray und als Pulver zur Inhalation. Die Verbindung ist stark wirksam. Die Bvf und

damit die systemische Wirkung ist besonders niedrig.

Ciclesonid (Alvesco®) als Sprühlösung zur Inhalation bei Asthma bronchiale und COPD zur Inhalation.

► Kinetiken:

Die Bvf von Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason und Betamethason sind gut bis sehr gut (80-100%). Ciclesonid, Budesonid und Mometasonfuroat wurden mit dem Ziel einer niedrigen pulmonalen Verfügbarkeit (der Quellsubstanz bzw. des pulmonalen Metaboliten) entwickelt: Ciclesonid (52%), Budesonid (11%), Mometasonfuroat (<1%). Die Verteilungsvolumina der hier genannten Glucocorticoide liegen im Bereich von 0,4-3 l/kg. Die Elimination erfolgt durch Oxidation mit CYP 3A4 in der Leber, die Ester sind Prodrugs und werden durch Hydrolyse aktiviert.

► Interaktionen:

- mit Enzyminduktoren wie Rifampicin, Barbituraten, Phenytoin (Liste 4): Abschwächung der Wirkung.
- mit Ciclosporin: Dessen Plasmakonzentration steigt.
- mit nichtsteroidalen Antiphlogistika wie AAS, Indometacin: Die Gefahr der Magenblutung steigt.
- mit Antidiabetika: Deren Blutzuckersenkung wird vermindert.
- mit Phenprocoumon: Dessen Gerinnungshemmung wird vermindert.
- mit anticholinergen Stoffen (z. B. mit tricyclischen Antidepressiva): Deren Augeninnendruckerhöhung wird verstärkt.
- mit Diuretika und Laxantien: Deren hypokaliämische Wirkung wird verstärkt. Dadurch Zunahme der Digitalistoxizität.
- mit ACE-Hemmern: Veränderungen des Blutbildes nehmen zu.
- mit Estrogenen (in Kontrazeptiva): Die Glucocorticoidwirkung wird verstärkt.
- mit Protirelin: Dessen Wirkung (TSH-Anstieg) wird vermindert.
- mit Somatotropin: Dessen Wirkung wird vermindert.

- ▶ UAW: Sie werden in der Regel bei länger dauernder Applikation beobachtet.
- Exacerbation von Infektionen. Dies ist wohl die größte Gefahr. Bei vielen Anwendungen ist daher die Kombination mit einer wirksamen antiinfektiösen Therapie unerlässlich.
- alle Symptome eines Morbus Cushing im Glukose-, Fett-, Muskelprotein- und Mineralstoffwechsel.
- Nebennierenrindenatrophie (durch Rückregulierung: CRH und ACTH fallen ab).
- Gewichtszunahme.
- Kreislauf: Blutdruckanstieg (selten), Verstärkung einer Thromboseneigung.
- Elektrolyte: Hypokaliämie durch die mineralocorticoide Restwirkung z. B. von Prednisolon.
- Gastrointestinal: Kleine Ulcerationen und Blutungen im Magen und Darm. Selten Pankreatitis.
- Haut: Pergamenthaut, Striae, Atrophie, Blutungen, verzögerte Wundheilung, Steroidakne.
- Osteoporose (setzt früh ein! Erhöhte Gefahr in der Menopause), selten Knochennekrosen.
- Sehnenrisse nach Gelenk-Injektionen.
- ZNS: Depressionen, aber auch Euphorie und Antriebssteigerung, Appetitzunahme. – Aktivierung einer Epilepsie.
- Augen: Förderung von Katarakt und Glaukom.
- ▶ Besondere UAW der inhalierbaren Glucocorticoide:
 - Mund-Soor.
 - Abnahme der Larynxmuskulatur, Änderung der Stimme, Heiserkeit.
- ▶ Kontraindikationen:
 - Die intramuskuläre Injektion von Glucocorticoiden ist obsolet.
 - Schnelles Absetzen einer auch nur mittelhoch dosierten Therapie ist falsch! Stets ausschleichend absetzen.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung groß mit Prednisolon, das in der Plazenta metabolisiert wird und den Fötus nur in geringer Konzentration erreicht. Im 1. Trimenon nichts Negatives, später vielleicht Ursache von Wachstumsretardierungen. Bei Neugeborenen auf NNR-Insuffizienz achten.

Anhang: Fludrocortison (Astonin H[®])

- ▶ Struktur:⁷⁹.

- ▶ Wirkungen: Fludrocortison hat eine glucocorticoide Restwirkung, aber die mineralocorticoide Wirkung ist ungefähr 13 mal höher. Dennoch bringt Fludrocortison in der empfohlenen Dosierung von 0,5-2,0 mg/Tag (Einmaldosis am Morgen) glucocorticoide Wirkungen mit, die UAW erzeugen können. Zugelassen ist es nur für Nebenniereninsuffizienz (z. B. Morbus Addison) und beim adrenogenitalen Syndrom. Die Dosierung muss von Endokrinologen an Hand der Laborwerte austariert werden.

[K31] Azathioprin

- ▶ Zulassung: Prophylaxe von Transplantatabstoßungen, Autoimmunerkrankungen, schwerer rheumatischer Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, anderer schwerer entzündlicher Erkrankungen.
- ▶ Dosierung: p.o. und m.d.M⁸⁰.
- ▶ Kinetik: Bvf 88 %, Plasmaproteinbindung 30 %. Azathioprin wird durch Xanthinoxidase zu 6-Mercaptopurin mit einer HWZ von 10 min abgebaut. Nach Mehrheitsmeinung ist eine Eigenwirkung von Azathioprin zu vernachlässigen; alle Wirkungen gehen vom Metaboliten 6-Mercaptopurin aus.
- ▶ Interaktionen. Die gefährlichste Interaktion ist die Interaktion mit Allopurinol.
- Allopurinol verdrängt 6-Mercaptopurin von der Xanthinoxidase; die Konzentration des 6-Mercaptopurin steigt in den toxischen Bereich.
- Wirkungsreduktion von Suxamethonium, Wirkungsverstärkung der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Weitere:⁸¹.
- ▶ UAW: Sehr häufig: myeloische Depression mit Leukopenie, Thrombocytopenie und Anämie, Infektionen wegen Immunschwäche, Übelkeit, Erbrechen. Häufig: Tumorentwicklung wegen Immunschwäche, Leberfunktionsstörungen und Ikterus, schwere allergische Reaktionen.
- ▶ Kontraindikationen: Schwere Infektionen, Impfung mit Lebendvakzinen, schwere Störungen der Leber- und Knochenmarksfunktionen, Pankreatitis.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung groß. Allenfalls Wachstumsretardierungen. Azathioprin kann als "sicheres" Antirheumatikum gelten.

[K32] **Methotrexat**

- ▶ Zulassung: Methotrexat ist Antirheumatikum (niedrige Dosierung) und Antitumor-Mittel (hohe Dosierung). Wir behandeln in diesem Absatz nur die Eigenschaften bei niedriger, antirheumatischer Dosierung.
- Methotrexat ist aktuell das Mittel der ersten Wahl, wenn es darum geht, die Progression einer rheumatischen Erkrankung zu hemmen. Antirheumatika, die diese Wirkung haben (und die nicht nur die Schmerzen lindern), heißen Basistherapeutika (ein wenig glücklicher Name), im englischen Schrifttum DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs). Methotrexat ist zugelassen zur Therapie bei
 - schweren oder stark aggressiven Formen der akuten rheumatischen Polyarthritis,
 - Psoriasis arthropatica und schwerer Psoriasis mit Plauebildung.
- ▶ Dosierung: **Einmal wöchentlich (!)** 7,5 mg p.o. als Einzeldosis am Abend oder 3 x 2,5 mg p.o. im Abstand von 12 Std. Dosiserhöhung bis auf 20 mg ist bei guter Nierenfunktion möglich. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. Antidot bei Überdosierung ist Folsäure. Die Wirkungslatenz beträgt bis zu 2 Monate.
- ▶ Kinetik:⁸²
- ▶ Interaktionen
 - bei der Resorption: Antibiotika im Gastrointestinaltrakt können die Resorption beeinflussen.
 - bei der Elimination: Alle organischen Säuren (Penicilline, Cephalosporine, Probenecid, Salicylate usw. verdrängen Methotrexat vom tubulären Säuretransporter und verzögern dadurch die Elimination.
 - bei den Wirkungen: Ethanol (und das Antirheumatikum Leflunomid (s. u.) erhöhen die Lebertoxizität. Folsäureantagonisten (z. B. Trimethoprim-Sulfamethoxazol) verstärken die Wirkungen und UAW, Folsäure-Gabe schwächt sie ab.
- ▶ UAW: **Blut:** Anämie, Thrombocytopenie, Leukocytopenie, selten Agranulocytose. Blutbildveränderungen prägen auch das Bild der Überdosierung. (Antagonist: Calciumfolinat). – **ZNS:** Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit. – **Lunge:** Interstitielle Alveolitis. – **Gastrointestinaltrakt:** Mundgeschwüre,

Durchfall, Appetitlosigkeit, Anstieg der Leberenzyme. – **Haut:** Ausschläge, Rötungen.

- ▶ Kontraindikationen: **Alkohol!** Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, bekannte Allergie, Niereninsuffizienz, schwere Erkrankungen der Leber, gastrointestinale Ulcera, schwere oder bedrohliche akute oder chronische Infektionen.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung mittel. Verdacht auf Fehlbildungen. Im Zulassungstext: Kontraindikation sowohl für Frauen *als auch für Männer*. Sie dürfen während der Behandlung und während des ersten Halbjahres nach der Behandlung kein Kind zeugen.

[K33] **Mycophenolat-Mofetil**

- ▶ Zulassung: In Kombination mit einem Ciclosporin und einem Glucocorticoid zur Prophylaxe der Abstoßung allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantate.
- ▶ Dosierung: p.o. und u.v.M.⁸³.
- ▶ Kinetik:⁸⁴.
- ▶ UAW: Sie sind in der Kombinationstherapie schwer abzugrenzen. Wahrscheinlich trägt Mycophenolsäure zu Erbrechen, Diarrhoe und Leukopenie bei und begünstigt Cytomegalusinfektionen.
- ▶ Interaktionen: Von der Kombination mit Tacrolimus und den mTor-Inhibitoren ist abzuraten. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrungen mittel. Verdacht auf Fehlbildungen.

[K34a] **Leflunomid**⁸⁵ und [K34b] **Teriflunomid** (Aubagio®)

- ▶ Zulassungen: Aktive rheumatische Polyarthritis, aktive Psoriasis-Arthritis. Leflunomid hemmt die Progression bei diesen Erkrankungen.
- ▶ Dosierungen: p.o. und u.v.M.⁸⁶
- ▶ Kinetik: Der Metabolit hat 19 Tage (!) HWZ und hemmt CYP 2C8¹¹³.
- ▶ UAW: Bei Leflunomid sind schwere Leberschäden, u.U. mit Todesfolge, häufiger als zunächst vermutet wurde. Beide: Stomatitis, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Anstieg der Leberenzyme, Haarausfall, Ekzem, Leukopenie, Hypertonie. Eine Schädigung der Spermiogenese ist vorstellbar.

- ▶ Kontraindikationen: Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, bekannte Allergie, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Erkrankungen der Leber, schwere oder bedrohliche akute oder chronische Infektionen, besonders solche mit Immunschwäche (HIV).
- ▶ Mutter & Kind: ● Streng kontraindiziert.

[K35] **Roflumilast**⁸⁷ (Daxas®)

- ▶ Zulassung: Als Adjuvans bei der COPD mit häufigen Exazerbationen.
- ▶ Dosierung: p.o. und u.v.M.⁸⁸
- ▶ Kinetik: Metabolismus mit CYP 1A2, weniger mit CYP 3A4. Zahlen:⁸⁹
- ▶ Interaktionen: Hemmstoffe von CYP 1A2 (Fluvoxamin, Enoxazin) erhöhen die Plasmakonzentration erheblich, Induktoren von CYP 1A2 (Rifampicin) senken sie (Liste 4).
- ▶ UAW: Übelkeit, Durchfall, andere gastrointestinale Beschwerden, und
 - erheblicher Gewichtsverlust (recht bedenklich), Kopfschmerzen, wahrscheinlich erhöhte Suizidneigung.
- ▶ Kontraindikationen: Psychiatrische Erkrankungen, Suizidneigung, Leberinsuffizienz.
- ▶ Mutter & Kind: Im Tierversuch reproduktionstoxisch.

[K36] **Apremilast**⁸⁷ (Otezla®)

- ▶ Zulassung: Plaque-Psoriasis, Aktive Psoriasis-Arthritis, mittelschwere chronische Psoriasis-Arthritis, wenn Standardtherapie unmöglich oder unzureichend.
- ▶ Dosierung: p.o. und u.v.M.¹¹⁴
- ▶ Kinetik: BvF 73%, Substrat von P-gp, Zahlen:¹¹⁵
- ▶ UAW: Depression, Verstärkung bestehender Depressionen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen.
- ▶ Interaktionen: CYP 3A4-Induktoren (Liste 4) beschleunigen den Metabolismus von A.
- ▶ Kontraindikationen: Hypersensivität.
- ▶ Mutter & Kind: Kontraindiziert wegen pathologischer Befunde im Tierversuch.

[K37] **Glatiramerazetat**

- ▶ Zulassung: Reduktion der Schubfrequenz bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose.

- ▶ Dosierung:⁹⁰. Das Präparat ist zur Selbstinjektion geeignet.
- ▶ UAW: Akut: Gefäßerweiterung, Brust-, Rücken-, Gelenk- und Kopfschmerzen, Tachykardie, Dyspnoe, Angstgefühl. Die anderen Symptome einer anaphylaktischen Reaktion kommen ebenfalls vor, aber seltener.
- ▶ Kontraindikation: Überempfindlichkeit.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung mittel. Bisher nichts Negatives.

[K38] **Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin**

Diese Pharmaka haben eine übergreifende Wirkung wahrscheinlich dadurch, dass sie an den aus Kap. 31 bekannten PPAR γ binden. Wir stellen sie in Kap. 48 (Gastrointestinales System) vor, weil sie nur im Darm wirken und ihre Strukturunterschiede nur für ihre Freisetzung im Darm Bedeutung haben.

Pharmaka mit übergreifender zerstörender Wirkung im Immunsystem

[K39] **Alemtuzumab** (Lemtrada®)

- ▶ Zulassung: Chronische lymphatische Leukämie (nach Therapie mit Alkylantien und Fludarabin). Multiple Sklerose⁹¹. Alemtuzumab als Mab-Campath® wurde 2012 vom Markt genommen und wird als Lemtrada® für Multiple Sklerose neu angeboten.
- ▶ Dosierung:⁹².
- ▶ Kinetik: Besonderheit: Die HWZ steigt "scheinbar" von 8 Std. nach der ersten Dosis auf 6 Tage im Gleichgewicht, weil bei Beginn der Therapie noch sehr viel Alemtuzumab an das reichlich vorhandene CD52 gebunden wird.
- ▶ UAW:
 - Es werden Cytokine freigesetzt, wahrscheinlich bereits bei der Bindung der MAB, jedenfalls aber bei der nachfolgenden Lyse der Zellen. Die freigesetzten Cytokine können heftige akute Reaktionen erzeugen: Fieber, Rigor, Übelkeit, Hypotonie (Folge: Massive Verschlechterung einer Herzinsuffizienz), Bronchospasmus (evtl. mit Hypoxie, akutem Lungenversagen), Müdigkeit, Urticaria, selten ist ein anaphylaktoider Schock.

- Weil auch gesunde T- und B-Zellen vernichtet werden, steigt die Gefahr, dass alte Infektionen reaktiviert werden (Herpes simplex) und neue leichter entstehen (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Pilzinfektionen).
- Nicht nur die Lymphocyten nehmen ab, sondern – weniger – auch die Granulocyten, kaum die Thrombocyten und Erythrocyten.
- Wie schon von anderen MAb bekannt, entstehen Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Depression und Schlafstörungen.
- ▶ Kontraindikationen: Bakterielle und virale aktive Infektionen, andere Tumoren, Herzinsuffizienz, eingeschränkte Lungen-, Leber- und Nierenfunktion.
- ▶ Mutter & Kind: (Passage durch die Plazentaschranke erfolgt).

[K40a] Rituximab⁹³

- ▶ Struktur: Monoklonaler Antikörper Maus/Mensch
- ▶ Zulassungen: Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom; bei rheumatischer Polyarthritis als Komponente in Kombinationen, aber wegen der häufigen und z. T. schweren UAW Komponente der ferneren Wahl.
- ▶ Dosierung: Intravenöse Infusion, wegen der Gefahr akuter schwerer UAW nur in der Klinik in intensivmedizinischer Bereitschaft.
- ▶ UAW: Anaphylaktoide Reaktionen durch freigesetzte Cytokine. In Anwesenheit von B-Zell-Lymphomen können sie sehr heftig sein. Häufig oder sehr häufig: Hyper- oder Hypotonie mit hoher Belastung des Herzens (bei Prädisposition bis zum Infarkt), Ödeme, Neutropenie und Leukopenie.
- ▶ Mutter & Kind: Reversible B-Zell-Depletion beim Neugeborenen?

[K40b] Ocrelizumab (Ocrevus®)

- ▶ Zulassung: Multiple Sklerose (spezielle Phasen).
- ▶ Dosierung: Anwendung nur bei Bereitschaft zur Sofortbehandlung schwerer Infusionsreaktionen nach entsprechender Prämedikation. Stufenweise Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit während der Infusion i.v. mit einer

Stufendauer von wenigstens 30 min. Sehr differenzierte Dosierungsvorschriften in der Fachinformation!

- ▶ Kinetik: Physiologischer Peptid-Abbau, HWZ 26 Tage.
- ▶ UAW: Heftige anaphylaktoide Reaktionen. Neutropenie, B-Zell-Depletion.
- ▶ Interaktionen: Nicht bekannt. Aber bedenklich: Lebendimpfstoffe.
- ▶ Kontraindikationen: Bekannte Allergie, akute Infektionen, schwere Immunsuppression, Hepatitis B, Malignome.
- ▶ Mutter & Kind: Reproduktionstoxisch im Tierversuch. Passage durch die Plazentaschranke.

[K41] Ofatumumab (Arzerra®)¹⁰⁶

- ▶ Zulassung: Chronische lymphatische Leukämie.
- ▶ Dosierung: Intravenöse Infusion nur in der Klinik.
- ▶ UAW sind häufig und sehr ähnlich denen des Rituximab. Frühe und häufige UAW: Anaphylaxie, Tachykardie, Hyper- oder Hypotonie, Bronchospasmus. Späte und häufige UAW: Abfall der Neutrophilen, Leukocyten, Thrombocyten, Anämie, Infektionen der Atem- und Harnwege, Sepsis, Hautausschlag.

[K42] Cyclophosphamid

Cyclophosphamid werden wir bei den Antineoplastika (Kap. 101) vorstellen.

Pharmaka mit mangelhaft bekanntem Wirkungsmechanismus

Goldverbindungen sollen zur Behandlung neu diagnostizierter Erkrankungen wegen der schweren UAW nicht mehr eingesetzt werden.

[K43] D-Penicillamin

hat nur noch geringe Bedeutung.

- ▶ Struktur:⁹⁴.
- ▶ Zulassung: Chronische Polyarthritis. Auf diese Indikation bezieht sich dieser Abschnitt. Die zweite Indikation (Antidot bei Metallvergiftungen) wird in Kap. 117 abgehandelt.
- ▶ Dosierung:⁹⁵.

- ▶ Kinetik:⁹⁶.
- ▶ Interaktionen: Eisenpräparate und Antazida (Magnesium- oder Aluminiumverbindungen) setzen die Resorption stark herab. Die myelosuppressive Wirkung von Penicillamin wird durch andere Antirheumatika verstärkt.
- ▶ UAW: Gefährlich:
 - *Immune nephritis*. Häufig: Reversible Geschmacksstörungen (Penicillamin bindet Kupfer), Übelkeit, Ulcerationen im Mund, Erytheme und Exantheme, Myelopathien (Thrombocytopenie, Leukopenie, aplastische Anämie bis hin zur Agranulocytose).
- ▶ Kontraindikation: Nierenschäden.
- ▶ Mutter & Kind: Laut Zulassungstext:
 - "Beim Menschen teratogen (Cutis laxa)". Bisher keine Schädigung durch Stillen bekannt.

[K44] **Chloroquin** (Resochin®)

hat als Antirheumatikum geringe, in der Prophylaxe und Therapie der Malaria beachtliche Bedeutung.

- ▶ Struktur:⁹⁷.
- ▶ Indikationen: Chloroquin hat zwei Indikationsfelder: (1) chronische Polyarthritis, (2) Prophylaxe und Therapie bei Malaria. Dieser Abschnitt bezieht sich nur auf die Zulassung zur Indikation (1). Zur Indikation (2) siehe Kap. 95.
- ▶ Dosierung von Chloroquinphosphat p.o. und u.v.M. und mit jeweils 200 ml Wasser: Ladungsdosis 2-3 x 250 mg/Tag für 1-2 Wochen, Erhaltungsdosis 1 x 250 mg/Tag.
- ▶ Kinetik: Bvf 80%. Verteilung: Chloroquin ist in Erythrocyten 9 x höher konzentriert als im Plasma, das Verteilungsvolumen ist hoch, Chloroquin reichert sich in der Cornea und der Retina an. Der Metabolit (Desethyl-Chloroquin) ist aktiv. 40-70% des Chloroquin wird renal eliminiert.
- ▶ Interaktionen:⁹⁹.
- ▶ UAW: Gefährlich:
 - *Irreversible Retinopathie* durch Einlagerung von Chloroquin in die Melaningranula der Retina, deshalb ophthalmologische Untersuchung alle drei Monate (Verlust des Rotsehens?), da-

bei auch Blutbild. Häufig: Übelkeit, Magenbeschwerden, Diarrhoe.

- ▶ Kontraindikationen: Überempfindlichkeit, Retinopathie, pathologisches Blutbild oder G6PD-Mangel, Myasthenia gravis.
- ▶ Mutter & Kind: Erfahrung groß. Keine wesentlichen Schäden. Die Malariaphylaxe soll während einer Schwangerschaft nicht unterbrochen werden.
- ▶ **Vergiftung**: Schon 1 g Chloroquinphosphat kann als Einzeldosis letal sein, 3 g sind es sicher. Symptome: Hypotonie, Arrhythmie, Krämpfe. Labor: Hypokaliämie. Sehr unterschiedliche letale Plasmakonzentrationen wurden gefunden. Therapie: Intensivmedizinisch und rein symptomatisch. Die Injektion von 1-2,5 mg/kg Diazepam hat die Erwartungen nicht erfüllt, unterdrückt aber die Krämpfe. Eine Hämodialyse oder Hämo-perfusion ist nicht sinnvoll.

[K45] **Dimethylfumarat** (Tecfidera®)

- ▶ Zulassung: Schubförmig rezidivierende Multiple Sklerose bei Erwachsenen.
- ▶ Dosierung: p.o. und m.d.M. 2 x täglich 120 mg, nach 1 Woche Dosis verdoppeln.
- ▶ Kinetik:¹⁰⁰, Bvf gut.
- ▶ UAW: Lymphopenie, Hitzewallungen. Progressive multifokale Leukoencephalopathie (selten, aber letal), vorwiegend (aber nicht nur) bei sehr starker, andauernder Lymphopenie.
- ▶ Mutter & Kind: Keine Reproduktionstoxizität im Tierversuch.