

Aktuelles aus der Forschung (Oktober 2014)

Neues aus Forschung und Entwicklung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Dieser Beitrag soll neue Entwicklungen in der Rheumatologie skizzieren. Dabei werden interessante Beiträge aus Forschung und Klinik kurz erwähnt mit dem Ziel, dem Patienten in verständlicher Art neue Entwicklungen der Medizin und der Internistischen Rheumatologie zu erklären und darzulegen.

Rheumatoide Arthritis:

Die Aktivierung der Immunzellen erfolgt nach mehr oder weniger gut definierten Schemata über Zell-Zell-Kontakte oder über Botenstoffe (Zytokine). Diese Signale lösen dann in der Immunzelle eine Abfolge von verschiedenen Aktivierungsschritten aus, die zur Zellteilung und erneuten Produktion von entzündungsvermittelnden Botenstoffen führt. Einer dieser intrazellulären Signalwege involviert die sogenannten JAK-Kinasen, gegen die jetzt sehr spezifische Hemmstoffe wie das Tofacitinib produziert wurden. Dieses Medikament ist jetzt neu in den USA unter dem Namen XELJANZ® zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis zugelassen, der Preis beträgt ca. 25000 Dollar pro Jahr. In sehr schön durchgeführten und großen Studien konnte die Überlegenheit des XELJANZ® über MTX bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis festgestellt werden, die bisher auf Methotrexat nicht gut angesprochen hatten. Dies zeigte sich sowohl in klinischen Symptomen als auch in Befunden der Röntgenbilder. Die Zulassung in Europa ist wegen einer etwas erhöhten Anzahl schwerer Infektionen verschoben und bisher nicht absehbar. Das Medikament ist in der Schweiz und in Russland zugelassen. Bei den Nebenwirkungen fallen vereinzelte Infektionen vornehmlich mit Herpes zoster (Gürtelrose) auf, wie dies auch für andere Immunsuppressiva gilt. Weitere potentielle Nebenwirkungen werden sich erst in großen Registerdateien nach Zulassung des Tofacitinib zeigen. Weitere Signaltransduktionsinhibitoren wie das Baricitinib oder Antizytokin-Antikörper wie Antikörper gegen GM-CSF, Interleukin-20 oder ein weiterer Anti-CD20-Antikörper gegen einen B-Lymphozyten-Wachstumsfaktor (BAFF) sind in früher Entwicklung. Die Antikörper gegen IL12/23 oder IL17 zeigten in ersten gut durchgeführten Studien einem dem Placebo überlegenen Effekt, weitere Studien sind am Laufen.

Eine recht große Zahl an Studien untersucht, ob ein Biologikum nach sehr gutem Ansprechen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis auch wieder abgesetzt werden kann. In ganz unterschiedlichen Untersuchungen kommt man immer wieder zu dem Ergebnis, dass das Medikament dann weniger häufig gespritzt/infundiert oder ganz abgesetzt werden kann, wenn der DAS28-Score <2 ist, dann ist eine Streckung der Dosisintervalle bei 66% der Patienten möglich, ein komplettes Absetzen bei 33% der Fälle.

Einzelne Autoren untersuchten, ob das Rituximab (MabThera®) in der Dosis reduziert werden kann, üblich ist eine Gabe von Rituximab mit 2 x 1 g im Abstand von 14 Tagen mit Wiederholung dieser Zyklen alle 6 Monate. Bei der Rheumatoiden Arthritis hat man jetzt begonnen, das Rituximab auf 2 x 0,5 g (oder 1 x 1 g) zu reduzieren, in der Remissionserhaltung scheint es ein gangbares Prinzip zu sein. Ähnliches hat man auch bei den ACNA-assoziierten Vaskulitiden (früher Morbus Wegener) erkannt und gesehen.

Das Methotrexat und auch das Hydroxychloroquin (Quensyl®) kann die Häufigkeit von Herzinfarkten und Schlaganfällen reduzieren unter der Therapie, allein die chronische Entzündung ist schon ein eigenständiger Risikofaktor für diese Entitäten. Dies konnte jetzt auch in größeren Untersuchungen für die TNF-alpha-Blocker gezeigt werden.

Psoriasisarthritis:

Auch hier werden neue Medikamente untersucht, so ist z. B. das Apremilast ein Medikament, das in recht fortgeschrittenen Studien bei einer größeren Patientenzahl getestet wird. Das Ansprechen ist dem Placebo signifikant überlegen, wenngleich die Ansprechqualität

offensichtlich nicht das Ausmaß der TNF-alpha-Blocker erreichen kann. Dies könnte auch daran liegen, dass intensiver vorthherapierte Patienten für die Studie rekrutiert wurden.

Ein weiterer Antikörper in der Therapie der Psoriasisarthritis ist der Anti-IL12-Antikörper Ustekinumab (Stelara®), der zur Therapie der Psoriasis und seit einigen Monaten auch für die Psoriasisarthritis zugelassen wurde. Es scheint so zu sein, dass vor allem die Patienten mit daktylitischen Beschwerden, einer Periarthritis oder Sehnenansatzentzündungen besser auf das Medikament ansprechen. Dies müssen Nachzulassungsstudien klären.

Das Certolizumab (Cimzia®) ist jetzt auch bei der Psoriasisarthritis zugelassen.

Spondyloarthritis:

Eine Hannoveraner Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass im Serum Antikörper gegen ein Molekül, das sog. CD74 vorliegen, die mit recht guter Spezifität die Diagnose einer Spondyloarthritis erlauben, hier war der Nachweis dieser Antikörper sogar besser als der genetische Marker HLA-B27. Diese hochinteressanten Daten werden gerade in anderen Kollektiven nachuntersucht mit der Frage, ob sie sich bestätigen lassen.

Andere Kollegen untersuchen die Häufigkeit der Augenbeteiligung bei den Spondyloarthritis und berichten, dass bei genauer fachärztlicher Diagnostik über 50% der Patienten eine entzündliche Augenbeteiligung aufweisen.

Auch bei den Spondyloarthritis wird das Certolizumab (CIMZIA®) getestet und zeigt ein ähnlich gutes Ansprechen wie die anderen TNF-alpha-Blocker bei diesen Krankheitsentitäten.

Systemischer Lupus erythematoses:

Auch hier werden neue Therapiemodalitäten getestet, in sehr kleinen Anwendungen bisher die Infusion von mesenchymalen Stromazellen, auch wir sind in Heidelberg gerade dabei, eine Zelltherapieeinheit aufzubauen, in der wir dies versuchen wollen. Dies ist bisher ein rein experimenteller Ansatz!

Rituximab (MabThera®) richtet sich gegen B-Lymphozyten, ein anderer B-Zell-gerichteter Antikörper ist das Epratuzumab, der CD22 auf diesen Lymphozyten bindet. Dieser Antikörper scheint beim SLE relativ gut zu wirken, wenngleich Daten bisher nur aus kleineren Studien vorliegen. Der Antikörper scheint sicher zu sein, sodass eine weitere Testung in Studien veranlasst wurde, für den klinischen Alltag ist er noch nicht verfügbar.

Bei Patienten mit SLE und Arthritis kann das Etanercept oder andere Anti-TNF-Medikamente versucht werden, nicht jedoch bei SLE-Patienten mit relevanter Organbeteiligung wie Nieren oder ZNS:

Jeder Patient mit SLE, möglicherweise auch mit anderen Kollagenosen, sollte mit Antimalarika wie Hydroxychloroquin (Quensyl®) behandelt werden, dies verhindert Schübe, verhindert wie oben genannt möglicherweise auch Herzinfarkte und Schlaganfälle und Rethrombosen bei Patienten mit Phospholipid-Antikörpern, so die Evidenz aus großen Patientenregisterdateien.

Ein anderer Antikörper gegen BAFF, das Belimumab (Benlysta®) wurde vorletztes Jahr für die Therapie des Antikörper-positiven SLE zugelassen. Nach und nach erscheinen Beobachtungen aus einzelnen Zentren, die nach der Zulassung Patienten mit diesem neuen Medikament behandelt haben, dabei handelte es sich in der Regel um nicht sehr aggressive Verläufe, das Ansprechen bei diesen Patienten scheint recht gut zu sein. Einschränkend muss gesagt werden, dass bisher keine sehr große Erfahrung mit diesem neuen Medikament existiert und dass der Preis bisher eine sehr breite Anwendung verbietet.

Weitere Antikörper sind in Entwicklung, so verschiedene Interferon-alpha-Antikörper mit bisher sehr interessanten Studienergebnissen.

Morbus Sjögren:

Registerdateien und einige Studien legen nahe, dass die Antimalarika-Medikamente beim Morbus Sjögren zur Therapie der Symptome der Erkrankung keinen Wert haben, ob das Hydroxychloroquin (Quensyl®) hier auch präventiv wirken kann zur Verhinderung von Entzündungsfolgen wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle ist noch unklar.

Auch bei Morbus Sjögren wurden B-Zell-gerichtete Antikörper getestet wie das Belimumab (Benlysta®), auch hier zeigt sich bzgl. der Speicheldrüsenschwellung in kleineren Anwendungen ein recht positiver Effekt, dies wird sicherlich weiter untersucht werden, kontrollierte Daten liegen jedoch nicht vor, das Medikament ist für den M. Sjögren nicht zugelassen.

Das Abatacept (Orencia®) wurde bei ganz wenigen Patienten mit M. Sjögren untersucht, hier konnten zumindest Gewebeänderungen dargestellt werden, die als Basis für eine klinische Studie taugen.

Sehr enttäuschend verliefen recht große Studien mit Rituximab (MabThera®) beim Sjögren Syndrom, ein deutliches Ansprechen war nicht zu erkennen.

Systemische Sklerose:

Die Systemische Sklerose lässt sich durch Immunsuppressiva leider nur recht schlecht beeinflussen, vielleicht hier am besten evaluiert ist das Methotrexat und die Mycophenolsäure.

Bei rapid progredienten Fällen ist die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine immer besser evaluierte Option. In zwei Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei rasch progredienten Fällen diese Therapie zwar riskant ist, jedoch dann ein gutes Ansprechen verspricht. Einzige Ausnahme sind Patienten mit Rauchervorgeschichte oder aktuelle Raucher, die von dieser Therapiemaßnahme nicht profitieren. Dies gilt für alle Raucher, die entzündlichen Erkrankungen treten häufiger auf, verlaufen aggressiver und lassen sich schlechter behandeln, die Häufigkeit von Herzinfarkten und Schlaganfällen ist noch mal größer!

Es sind weitere Medikamente in ganz früher Entwicklung, die zum einen die bindegewebige Durchsetzung der Haut zu verhindern suchen, zum anderen über andere Ansätze (Interferon-alpha-Blockade) versuchen, den entzündlichen Prozess zu begrenzen, diese Daten sind noch so jung, dass hier keine abschließende Beurteilung erfolgen kann.

Dermato-/Polymyositis:

Immer bessere Daten existieren zur Wirksamkeit des Rituximab (MabThera®) bei diesen Kollagenoseformen, gerade bei der Dermato-/Polymyositis mit nachweisbarem Antikörper scheint das Rituximab einen guten Platz in der Therapie zu haben.

Es gibt eine neue entzündliche Muskelerkrankung, die über Antikörper vermittelt wird, die durch Fettsenker (sog. Statine) vermittelt werden können. Hierbei handelt es sich um ganz seltene Erkrankungen mit einem sehr eindrücklichen Krankheitsbild. Daneben verursachen Statine viel häufiger Muskelschmerzen, die mit diesem Krankheitsbild nichts zu tun haben und in der Regel harmloser sind, d. h. nach Absetzen der Statine wieder verschwinden.

Auch bei der Dermato- und Polymyositis werden Interferon-alpha-Antikörper getestet. Immunglobuline sind neben den üblichen Basistherapeutika immer noch eine gute Therapieoption.

Vaskulitiden

Das Leflunomid (z.B. Arava®) scheint bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden einen immer besseren Stellenwert zu bekommen, wenngleich die Nebenwirkungen unter dieser Therapie (höhere Dosis als bei Rheumatoider Arthritis!) häufiger sind.

Das Rituximab (MabThera®) zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden zeigt in zwei sehr großen Studien und den entsprechenden Nachstudienuntersuchungen ein sehr gutes Ansprechen bei exzellenter Verträglichkeit. Die Zulassung in der EU ist erfolgt. Das Rituximab ist zur Therapie dieser Erkrankungen nicht mehr wegzudenken, auch zur Remissionserhaltung nach sehr gutem Ansprechen der Initialtherapie, scheint das Rituximab in geringer Dosis (z.B. eine Infusion mit 500 mg alle 6 Monate) besser zu wirken als die etablierte Therapie, gerade in Kombination mit einem etablierten Basistherapeutikum. Dies wird in weiter gehenden Studien gerade untersucht. Es bleibt herauszuarbeiten, welche Patienten mit diesen Gefäßentzündungen tatsächlich das nicht ganz billige Medikament benötigen, um die beschränkten Ressourcen optimal einzusetzen. Eine lange Immunsuppression (>3 Jahre) ist ohnehin anzuraten.

Auch bei diesen Krankheitsentitäten wird das Abatacept (Orencia®) getestet mit optimistisch zu deutenden Ergebnissen, sodass randomisierte Studien im Vergleich zu Placebo oder etablierten Therapeutikern gerechtfertigt sind.

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; früher Churg-Strauss-Syndrom) scheint sich ebenfalls durch Rituximab beeinflussen zu lassen, so Daten einer kleineren Anwendungsbeobachtung und einzelner kleinerer Studien, die jedoch nie in einer wissenschaftlich hochwertigen Art durchgeführt wurden mit Vergleichsgruppe, entsprechend ist das Rituximab bei dieser Krankheitsentität nicht zugelassen. Ein neuer Interleukin-5-Antikörper (Mepolizumab) wirkt bei fehlendem Ansprechen des Asthma bronchiale auf Kortison sehr gut. Da viele Patienten mit EGPA auch unter asthmatischen Beschwerden leiden, könnte der Antikörper auch hier effektiv sein. Eine erste kleine Studie scheint dies zu untermauern, weitere Studien folgen.

Bei den kryoglobulinämischen Vaskulitiden wirkt das Rituximab ebenfalls exzellent, sodass es sogar bei begleitender Hepatitis C auch initial angewendet werden kann in Komedikation mit den virushemmenden Medikamenten.

Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz
Sektion Rheumatologie
UniversitätsKlinikum Heidelberg