

## „Neues“ aus der Forschung 2016 – Beitrag für die Rheuma-Liga

In den letzten Monaten und Jahren haben sich sowohl bzgl. der Krankheitsentstehung als auch in Bezug auf neue Therapieformen chronisch-entzündlicher Erkrankungen einige Neuigkeiten ergeben.

### 1. Krankheitsentstehung:

Eine der häufigsten Erkrankungen, die rheumatoide Arthritis ist dadurch gekennzeichnet, dass im Rahmen der chronischen Entzündung nicht nur professionelle Immunzellen wie Granulozyten, Lymphozyten oder Makrophagen aktiviert werden, sondern dass eigentlich nicht entzündungstypische Zellen wie Fibroblasten (Bindegewebszellen) aktiviert werden und das Gelenk, insbesondere Knorpel und Knochen zerstören. Einige Arbeitsgruppen haben jetzt die Bedeutung der Fibroblasten und anderer Bindegewebszellen wie mesenchymaler Stromazellen in der Kontrolle der Entzündung entdeckt. Es zeigte sich, dass Fibroblasten mit professionellen Immunzellen interagieren, indem sie Botenstoffe, aber auch Signale über die Zellmembran zurücksenden und somit die Funktion dieser professionellen Immunzellen regulieren, hier insbesondere antientzündlich, zum Teil auch entzündungsfördernd. Darüber hinaus können die professionellen Immunzellen die Fibroblasten so aktivieren, dass sie selbst aktiviert werden und Enzyme produzieren, die das Gewebe zerstören. Diese Daten zeigen, dass eine Hemmung nur der professionellen Immunzellen unter Missachtung der Bindegewebszellen möglicherweise langfristig nicht den optimalen Effekt zeigen wird, eine Beeinflussung der Bindegewebszellen bietet hier eine neue Behandlungsoption zur Verhinderung von Gewebeerstörung.

Diese Aktivierung der Bindegewebszellen hat auch eine große Bedeutung bei Kollagenosen, einzelne Krankheitsverläufe zeichnen sich dadurch aus, dass die Lunge, die Haut und andere Organe durch Bindegewebszellen vernarben. Eine Beeinflussung dieser Bindegewebszellen durch professionelle Immunzellen im Rahmen dieser Erkrankung (systemische Sklerose, Lungenfibrose, systemischer Lupus erythematodes u. a.) könnte nicht nur bzgl. der Entstehung, sondern auch bzgl. der Therapie entscheidende Fortschritte erbringen.

Entzündungsprozesse beeinflussen auch die Reifung von sog. mesenchymalen Stromazellen, also Zellen, die sowohl zur Fettzelle, zur Knorpelzelle als auch zur Knochenzelle ausdifferenzieren können. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die Entzündungsaktivität und die Nachbarschaft dieser Stammzellen die Knochenbildung eher fördert. Dies erinnert klinisch z. B. an den Morbus Bechterew oder die Psoriasisarthritis, wo eine Knochenneubildung an Wirbelsäule oder peripheren Gelenken beobachtet wird, darüber hinaus an verknöchernde Erkrankungen wie die verknöchernde Muskelentzündung (Myositis ossificans). Ob dieses pathogenetische Prinzip tatsächlich bei Patienten eine Rolle spielt, sei dahingestellt, würde jedoch eine neue Therapieoption zur Verhinderung von Knochenanbauten darstellen. Auf die Rolle besonderer Immunbotenstoffe wie Interleukin-12/23 und Interleukin-17A bei der Spondyloarthritis wird unten noch eingegangen.

### 2. Neue Therapieansätze:

Bei der rheumatoiden Arthritis etablieren sich neuartige Medikamente, die in der Entzündungszelle bestimmte Signalwege blockieren, über eine Hemmung der sog. JAK-Kinasen. JAK-Kinasen sind Enzyme, die ein entzündungsförderndes Signal von der Membran bis zum Zellkern weitervermittelt. Eine Blockade dieser Enzyme könnte somit theoretisch einen entzündungsblockierenden Effekt haben. Dies konnte tatsächlich mit einigen JAK-Kinase-Inhibitoren wie dem Tofacitinib gezeigt werden, dass als Xeljanz in der Schweiz, Russland und den USA bereits zugelassen ist für die Therapie der rheumatoiden Arthritis. Andere JAK-Kinase-Inhibitoren wie das Baricitinib und weitere sind in der Entwicklung, das Baricitinib steht kurz vor der Zulassung.

Ein weiteres neues Zielmolekül in der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist das GM-CSF. GM-CSF ist die Abkürzung für Granulozyten-Monozyten-Colony-Stimulating-Factor: GM-CSF ist somit ein Hormon, das zur Zellreifung und Ausdifferenzierung im Knochenmark wichtig ist, jedoch auch – wie später gezeigt wurde – eine wichtige Rolle in der Entzündungsvermittlung spielt. Ein erster Antikörper

(Mavrilimumab) zeigt in der Therapie der chronischen Polyarthritiden ein gutes Ansprechen und bietet somit eine neue Therapieoption bei Versagen anderer Biologika. Die großen Phase-III-Studien sind abgeschlossen, mit einer Zulassung wird in den nächsten Monaten gerechnet.

In der Therapie der Psoriasisarthritis und der Spondyloarthritiden (z. B. Morbus Bechterew) ergaben sich Fortschritte insofern, als zwei neue therapeutische Antikörper zugelassen sind: Das Ustekinumab (Handelsname STELARA) blockiert das entzündungsfördernde Hormon Interleukin-12/23. Dieses Zytokin (Immunhormon) ist wichtig in der Vermittlung der Entzündung sowohl der Schuppenflechte (Psoriasis) als auch der Schuppenflechte-Arthritis und Spondyloarthritis. Ähnliches gilt für das Interleukin-17A, dessen blockierender Antikörper den Namen Secukinumab trägt, der Handelsname ist Cosentyx. Große klinische Studien haben gezeigt, dass die Blockade der Immunhormone mit den entsprechenden therapeutischen Antikörpern tatsächlich eine signifikante Besserung der betroffenen Symptome nach sich zog, enttäuschend waren jedoch die Studien bei rheumatoider Arthritis. Basierend auf diesen Studiendaten sind die Antikörper in der Therapie der Psoriasis, der Psoriasisarthritis und Spondyloarthritis zugelassen. Eine Vergleichsstudie von Secukinumab mit Ustekinumab zeigte sogar, dass in der Therapie der Schuppenflechte das Secukinumab dem Ustekinumab überlegen ist. Inwieweit JAK-Kinase-Inhibitoren in der Therapie der Psoriasisarthritis oder Spondyloarthritis eine Rolle spielen, muss in Studien zunächst erarbeitet werden.

Bei Autoantikörper-vermittelten Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes, spielen die sog. Plasmazellen eine wichtige Rolle: das sind ausgereifte B-Lymphozyten, die letztendlich die Autoantikörper produzieren. Eine Plasmazelle produziert pro Sekunde 8000 Eiweißmoleküle! Dabei sind nicht alle Eiweißmoleküle richtig formiert, sodass eine Apparatur dafür sorgt, dass nicht richtig gefaltete Eiweißmoleküle wieder zerstört und abgebaut werden, das sog. Proteasom. Inhibitoren des Proteasoms wie das Bortezomib (Handelsname Velcade) hemmen das Proteasom, führen somit dazu, dass eine überaktivierte Plasmazelle ungefiltert Eiweißmoleküle produziert, die dann aber zum Teil nicht ausgeschieden werden können. Somit „erstickt“ unter Proteasomen-Hemmung die Plasmazelle an eigenem „Schrott“. Dieses therapeutische Prinzip wurde bei bösartigen B-Zell-Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom bereits erfolgreich getestet, erste Daten in der Therapie Autoantikörper-vermittelter Autoimmunerkrankung wie dem systemischen Lupus erythematodes zeigen recht viel versprechende Daten.

Die Therapie der systemischen Sklerose gestaltet sich weiterhin schwierig. Eine Hauptkomplikation ist die Entstehung des pulmonal-arteriellen Hypertonus, eine Folge der Lungengewebsvernarbung (Lungenfibrose). In der Therapie dieser Komplikation gibt es mittlerweile fünf Medikamentenklassen, die den pulmonal-arteriellen Hypertonus senken können, ein erheblicher Fortschritt, der auch das Überleben der Patienten mit Befall der Lunge und entsprechendem Lungenhochdruck verlängert. Wichtig ist für jeden Patienten mit systemischer Sklerose, gezielt auf die Anwesenheit eines Lungenhochdrucks hin untersucht zu werden, am besten in spezialisierten Einrichtungen. Gerade bei schnell voranschreitender systemischer Sklerose bietet die Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation eigener Stammzellen eine riskante, jedoch dann recht effektive Therapiemöglichkeit. Allerdings handelt es sich hierbei um eine aggressive Therapie, die gerade bei Patienten mit Raucheranamnese oder Herzmuskelbeteiligung ein zu hohes Risiko darstellt. Auch diese Anwendung muss spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

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