

# Chronisch krank: Wenn sich die Gelenk- innenhaut entzündet

## Therapieansätze aus der molekularen Medizin zeigen Erfolge

von Joachim Peter Kaltwasser  
und Burkhard Möller

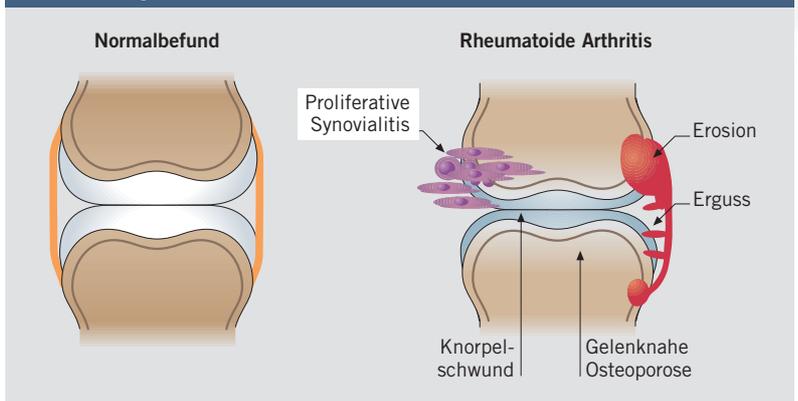
Etwa 800 000 Bundesbürger leiden an rheumatoider Arthritis (RA), der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankung der Gelenke. Obwohl die Forschung in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte gemacht hat, sind die Ursachen dieser schmerzhaften, bisher unheilbaren Krankheit noch nicht im Einzelnen geklärt. In vielerlei Richtungen diskutiert wird eine Fehlsteuerung des Immunsystems, bei der körpereigene Gewebsmatrix, wie der Gelenkknorpel, von Zellen des Immunsystems angegriffen wird. Die Forschungen der Mediziner, auch der Frankfurter Gruppe, konzentrieren sich weltweit auf die entzündungsfördernden Faktoren, spezielle Zytokine, und die Hemmstoffe dieser Zytokine. Aus diesen Ansätzen resultieren die neuartigen »Biologics«: gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper, die natürlich vorkommenden Wirkstoffen entsprechen. Sie richten sich spezifisch gegen bestimmte vom menschlichen Organismus gebildete Zytokine.

Der Begriff »Rheuma« beruht eigentlich auf einem Missverständnis, nämlich der alten humoralpathologischen Vorstellung einer Zirkulationsstörung von zäher Gelenksflüssigkeit (Synovialflüssigkeit) zum Liquor des zentralen Nervensystems. Wenngleich diese Vorstellung längst überholt ist, hat sich der Rheumabegriff hartnäckig gehalten. Er wird weiterhin für zahlreiche schmerzhafte Zustände des Bewegungsapparates ge- oder missbraucht. In den letzten Jahrzehnten sind von den internationalen rheumatologischen Fachgesellschaften verschiedene, vor allem auf der klinischen Symptomatik beruhende Klassifikationssysteme für rheumatische Erkrankungen entwickelt worden; der Dictionary of the Rheumatic Diseases von 1982 und 1985 unterscheidet bereits zehn Diagnosegruppen und 178 Diagnosen. Als häufigstes rheumatisches Syndrom mit entzündlich-immunologischer Pathogenese gilt die rheumatoide Arthritis. Zu ihrer Klassifikation wird das Vorliegen von vier der sieben Klassifikationskriterien gefordert. Dazu gehören die entzündungsbedingte Morgensteifigkeit, Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovialitis) an mehr als drei Gelenkregionen, Beteiligung der Hand- und Fingergelenke, Entwicklung von Rheumafaktoren sowie radiologisch nachweisbare gelenknahe Osteoporose, Erosionen und Rheumaknoten.

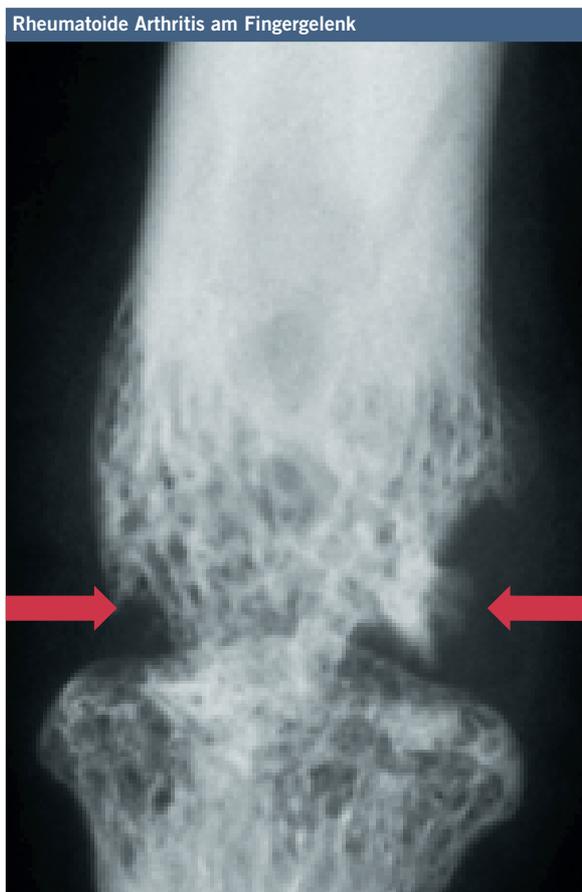
Die rheumatoide Arthritis ist durch eine chronische Synovialitis, eine über Jahre und Jahrzehnte verlaufende Entzündung der Gelenkinnenhaut, gekennzeichnet. Dieser Prozess führt in der Mehrzahl der Fälle zur Zerstörung von Knochen und zur irreversiblen Schädigung des Gelenkknorpels **1** **2**, zur Lageveränderung von Seh-

**1** Eine proliferative Synovialitis, auch Pannusgewebe genannt, führt zur Zerstörung von Knorpel, Knochen und für die Gelenkfunktion entscheidend wichtigem Bindegewebe (Bänder- und Kapsellockerung, Sehnenstrukturen).

### Formale Photogenese der Rheumatoiden Arthritis



**2** Rheumatoide Arthritis: Erosionen an einem Fingergelenk.



nen (Sehndislokationen) und Sehnenrissen (Rupturen). Die rheumatoide Arthritis ist weltweit verbreitet, etwa ein Prozent der Bevölkerung ist daran erkrankt. Sie kann in jedem Alter auftreten, doch vermehrt in der zweiten Lebenshälfte. Frauen sind von der Erkrankung dreimal häufiger betroffen als Männer.

**3** Rheumafaktoren (gelb) sind Immunglobuline (Antikörper). Sie treten bei rund 75 Prozent aller Patienten mit rheumatoider Arthritis auf und sind Zeichen einer unspezifischen B-Zellaktivierung. Daher finden sie sich auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen. Sie werden aber auch bei bis zu fünf Prozent der gesunden Gesamtbevölkerung gefunden.

Über die Ursachen der rheumatoiden Arthritis wird kontrovers diskutiert: Als vor etwa 60 Jahren der »Rheumafaktor«, ein Autoantikörper gegen Gamma-globuline, entdeckt wurde, gingen die Wissenschaftler erstmals davon aus, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handele. Der Rheumafaktor **3** erwies sich allerdings als zu unspezifisch, er entsteht auch bei anderen chronisch entzündlichen Krankheitsprozessen. Neue Grundlagen erhielt die Autoimmunitäts-Hypothese durch Erkenntnisse über das HLA-System: Bestimmte Konstellationen in diesem für die Immunabwehr wichtigen Zellerkennungs- und Regulationssystem des Organismus verschlimmern die rheumatoide Arthritis.

Doch wie kommt dieser Autoimmun-Prozess in Gang? Wird er von innen heraus durch Autoantigene

oder durch von außen einwirkende Antigene, so genannte exogene Antigene wie Bakterien und Viren, ausgelöst? Führt das Zusammentreffen dieser Erreger mit einer genetischen Veranlagung erst zum Ausbruch? Die Diskussion über diese Fragestellungen hält unvermindert an. Trotz vielfacher Bemühungen ist es allerdings bislang nicht gelungen, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen bestimmten Fremdatigenen und der Entstehung der rheumatoiden Arthritis zu zeigen. Im Gegensatz dazu gibt es mittlerweile eine Vielzahl von körpereigenen Antigenen, die nachweisbar zu dieser Erkrankung beitragen. Ob diese initial bereits vorliegen oder im Verlauf der Erkrankung erst entstehen, ist Gegenstand aktueller Forschung.

### Zytokine und rheumatoide Arthritis

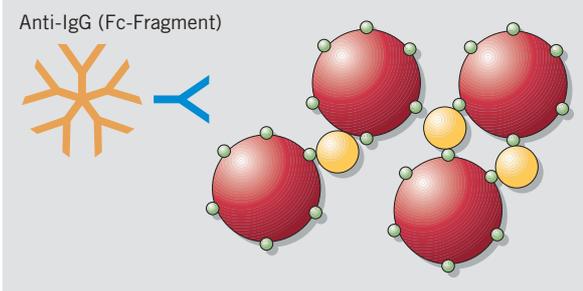
Das bessere Verständnis von der Rolle der Zytokine hat erst die bahnbrechenden Möglichkeiten für molekulare Therapieansätze eröffnet. Zytokine werden von der Zelle erzeugt und sind membranständige oder von Zellen abgesonderte (sezernierte) Proteine. Als Botenstoffe vermitteln sie die Interaktion zwischen den Zellen. Die Funktion der Zytokine erfolgt über einen für das Zytokin spezifisch zuständigen Rezeptor. Durch die Verbindung Zytokin – Rezeptor werden verschiedene Zellvorgänge ausgelöst oder gehemmt. Dazu zählen beispielsweise Prozesse der Differenzierung, des programmierten Zelltods (Apoptose) und der Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren. Durch die vielschichtigen Interaktionen zwischen den Rezeptoren und Zytokinen entstehen vielfältige Wechselwirkungen. Allerdings ist davon nur ein Bruchteil bekannt. Vor allem die zellvermittelten Immunantworten benutzen eine Reihe von Zytokinen, die sowohl von Zellen des erworbenen (spezifischen) als auch angeborenen (unspezifischen) Immunsystems erzeugt werden.

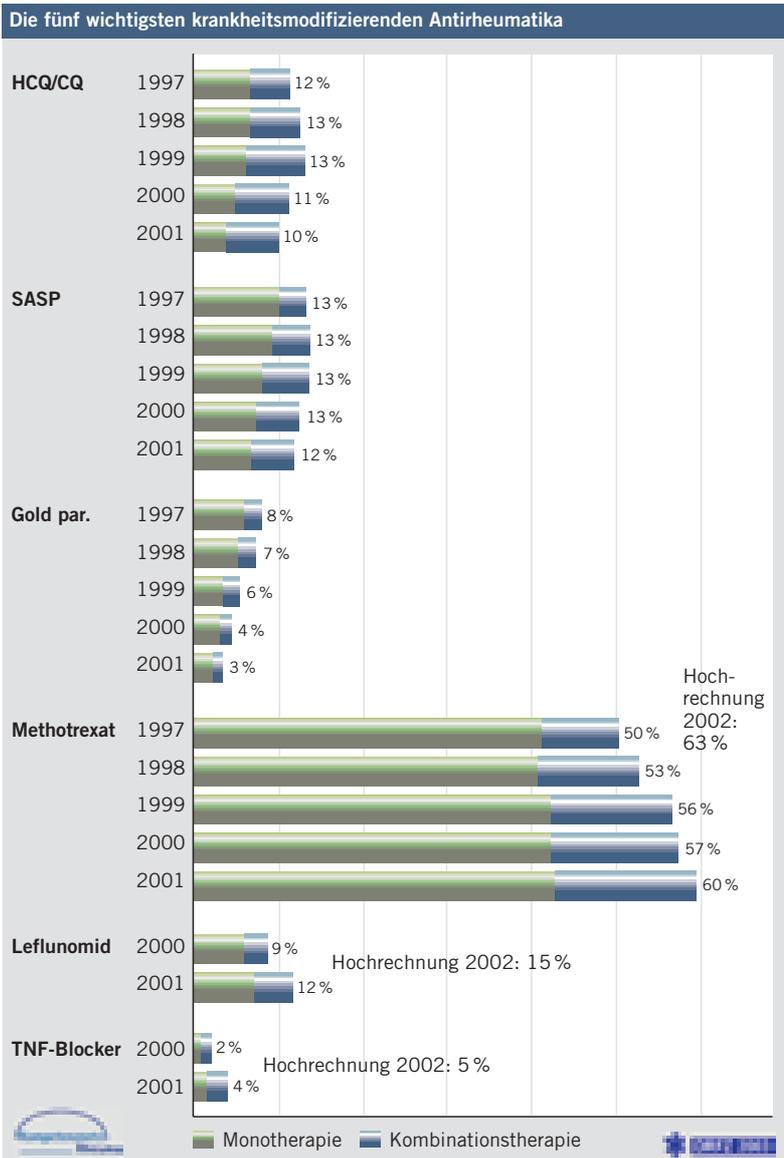
Bei der rheumatoiden Arthritis kommt es zu einer Reihe immunologischer Fehlregulationen, die möglicherweise nach einem Erregerkontakt die T-Zelltoleranz gegen körpereigene Gewebsantigene durchbrechen. Dabei spielen die Zytokine als entzündungsfördernde Gewebshormone eine entscheidende Rolle. Sie initiieren den Entzündungsprozess in den Gelenken. Aus der Gelenkinnenhaut und der Synovialflüssigkeit erkrankter Gelenke wurden durch Makrophagen gebildete entzündungsfördernde Zytokine, wie Interleukin 1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ ), isoliert. In unserer Frankfurter Arbeitsgruppe wurden Arbeiten zu IL-18 durchgeführt, einem Zytokin, das bei einer hierarchischen Betrachtung der Entzündungskaskade vielleicht noch oberhalb von TNF- $\alpha$  eingeordnet werden kann. Die Blockade dieser Zytokine ist das Ziel der medikamentösen Therapieansätze. Mit einem TNF- $\alpha$ -Blocker wurde bereits 1992 der erste Patient behandelt, 1998 erfolgte die erste offizielle Registrierung des Medikaments.

### Klinische Aspekte

Patienten, die an einer rheumatoide Arthritis leiden, benötigen eine aus vielen Komponenten zusammengesetzte Therapie ihrer chronischen, nicht heilbaren Erkrankung. Das therapeutische Konzept reicht von schmerzlindernden, symptomatischen Maßnahmen bis

Waler-Rose-Testprinzip





Als derzeitige Basistherapie werden diese fünf krankheitsmodifizierenden Antirheumatika bei Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis zwischen 1997 und 2001 eingesetzt: HCQ/CQ: Hydroxychloroquin/Chloroquin; SASP: Sulfasalazin, Gold par.: parenteral verabreichte Goldsalze; TNF-Blocker: Infliximab; Etanercept.

hin zum operativen Ersatz zerstörter Gelenke durch Kunstgelenke. Eine zentrale Bedeutung in dem komplexen therapeutischen Konzept kommt dabei der Pharmakotherapie zu; sie ist zur tragenden Säule geworden. Erklärtes Ziel ist dabei, nicht mehr allein Beschwerden zu lindern, sondern die Gelenkzerstörung aufzuhalten. Die hierfür in Frage kommenden Medikamente werden heute unter dem Begriff »Krankheitsmodifizierende Antirheumatika« (DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drug) zusammengefasst.

In **4** ist die Anwendung von fünf in der Kerndokumentation der Arbeitsgemeinschaft regionaler kooperativer Rheumazentren erfassten klassischen DMARD und die erst seit 2000 verfügbaren TNF-Blocker aufgelistet. Es ist die Entwicklung der Anwendungen über fünf Jahre (1997 – 2001) dargestellt. Selbst in dieser kurzen Beobachtungszeit lassen sich bereits deutliche Veränderungen, wie die zunehmende Anwendung des dominierend verordneten, niedrig dosierten Methotrexat (MTX) oder die abnehmende Anwendung von Goldsalzen, vor allem aber die zunehmende Tendenz zu Kombinationstherapien erkennen.

Die jüngste und zugleich erfolgreichste Weiterentwicklung des pharmakotherapeutischen Arsenal besteht darin, den autoimmunologisch geprägten Entzündungsprozess der Gelenkinnenhaut zielgerichtet und selektiv zu beeinflussen. Basierend auf den neueren Erkenntnissen über die Immunpathogenese und die Rolle der entzündungsfördernden Zytokine sind inzwischen gentechnisch hergestellte Wirkstoffe entwickelt worden, die die Therapie der rheumatoiden Arthritis geradezu revolutionieren. An der klinischen Prüfung von vier

## Die Autoren



**Privatdozent Dr. Burkhard Möller**, 40, studierte von 1984 bis 1990 Medizin in Leuven (Belgien), Hannover und Münster. Nach seiner Promotion an der Medizinischen Hochschule Hannover (1991) begann er seine Facharztausbildung für Innere Medizin in Detmold und schloss sie 1997 am Klinikum der Universität Frankfurt ab. In den folgenden Jahren spezialisierte Möller sich

weiter auf dem Gebiet der Rheumatologie, wurde 2002 Oberarzt des Schwerpunkts Rheumatologie der Medizinischen Klinik III am Zentrum der Inneren Medizin der Universität Frankfurt und habilitierte sich 2003 im Fach Innere Medizin mit dem Thema »Expression und Funktion von Interleukin-18 bei rheumatoider Arthritis«. Seit 1993 fungiert Möller als Koordinator des Rheumazentrums Rhein-Main; er ist wissenschaftliches Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und des American College of Rheumatology.

**Prof. Dr. Joachim Peter Kaltwasser**, 64, leitet seit 1987 den Bereich Rheumatologie der Medizinischen Klinik III am Zentrum der Inneren Medizin der Universität Frankfurt, den er maßgeblich aufgebaut hat, und seit 1999 auch die Rheuma-



tologische Tagesklinik im Universitätsklinikum. Er gehörte 1993 zu den Mitbegründern des Rheumazentrums Rhein-Main, einem Versorgungsverbund, an dem ambulante und stationäre Einrichtungen aus Frankfurt, Schlangenbad und Wiesbaden, aber auch Selbsthilfegruppen beteiligt sind. Seit 1997 ist Kaltwasser auch Präsident des Landesverbands Hessen der

Rheuma-Liga, 2003 war er Präsident des 32. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, der in Frankfurt stattfand. Der gebürtige Thüringer lebt seit Mitte der 1950er Jahre in Frankfurt, hier studierte er von 1958 bis 1965 Medizin, nach dem Staatsexamen arbeitete er während eines Studienaufenthalts am Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie. Als Medizinalassistent war Kaltwasser an verschiedenen Frankfurter Krankenhäusern tätig, bis er 1967 nach seiner Promotion eine Stelle als wissenschaftlicher Assistent am Frankfurter Universitätsklinikum bekam. 1975 habilitierte sich Kaltwasser und wurde anschließend internistischer Oberarzt am Klinikum und zunächst im Bereich Hämato-Onkologie, bis er die Leitung der Rheumatologie übernahm.

dieser Wirkstoffe ist unsere Frankfurter Arbeitsgruppe beteiligt, dabei geht es auch um die Zulassung dieser neuartigen Arzneimittel. Diese auch als »Biologics« [5] bezeichneten Substanzen sollen die Entzündungskaskade abbremmen und die für Entzündung und Gelenkdestruktion relevanten Zytokine hemmen.

In großen klinischen Studien sind diese neuen Arzneimittel bei Patienten getestet worden. Dabei wird überprüft, welche therapeutischen Ergebnisse nach einem vom American College of Rheumatology festgelegten Kriterienkatalog erzielt werden. Dies erlaubt objektive Einschätzungen in einem komplexen, lang andauernden Behandlungsprozess und mit einigen Einschränkungen auch vergleichende Aussagen für unterschiedliche Wirkstoffe. Der bisher ermittelte therapeutische Effekt der neuen Arzneimittel-Klasse ist beeindruckend. Beispielsweise wurde für die vier rekombinanten Zytokin-Inhibitoren innerhalb von sechs bis acht Monaten bei 10 bis 25 Prozent der behandelten Patienten eine 70prozentige Reaktion ermittelt, die einem nahezu vollständigen Verschwinden der Beschwerden entspricht. Hervorgehoben werden muss dabei, dass es mit diesen Substanzen in einem bisher nicht gekannten Umfang gelingt, den Gelenkerstörungsprozess einzuschränken und oft sogar gänzlich zum Stillstand zu bringen. Ob diese außerordentlich erfreulichen neuen therapeutischen Möglichkeiten bei einer noch größeren Zahl von Patienten und über längere Zeit anwendbar sind, werden Langzeitbeobachtungen zeigen müssen. Allerdings profitieren nicht alle Patienten von dieser TNF- $\alpha$  blockierenden Therapie. Insofern bedarf es aus klinischer Sicht der Suche nach neuen Zytokin-Hemmern. Insgesamt überwiegen aber schon jetzt die positiven Langzeitbefunde.

Die neue Therapieform ist extrem kostenintensiv: Möglicherweise übersteigen erstmals in der Rheumatherapie die Kosten für das Medikament die indirekten Krankheitskosten, die durch Verlust von Arbeits-, Erwerbs- und Selbstversorgungsfähigkeit entstehen. Daher hat die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Richtlinien zur Anwendung der rekombinanten TNF- $\alpha$ -Blocker formuliert, die bei der Entscheidungsfindung helfen sollen, wann der Einsatz dieser Medikamente angezeigt ist.

## Verbesserte Lebensqualität als messbares Anliegen der Therapie

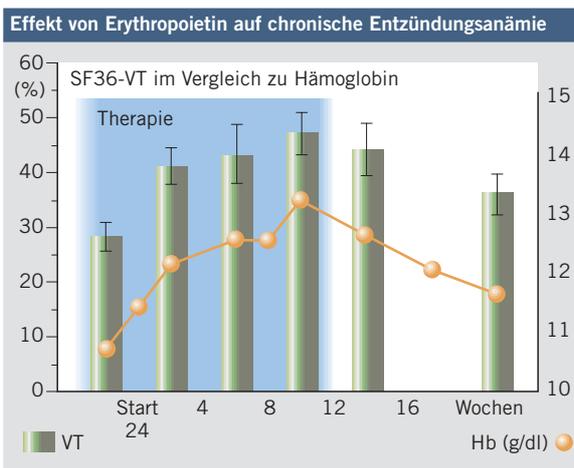
Verbesserte Lebensqualität ist das zentrale und mittlerweile messbare Anliegen aller Therapieansätze. In unserer Arbeitsgruppe haben wir uns der Wirkung eines anderen rekombinanten Wirkstoffs, Erythropoietin, zugewendet [6]. Erythropoietin kann in Ergänzung zur antirheumatischen Therapie das Befinden der Patienten verbessern: Es lindert die Müdigkeit, die neben dem Schmerz ein Hauptsymptom der Erkrankung ist. Außerdem verlangsamt es das Fortschreiten der Gelenkentzündung. Diese unerwartete Beobachtung aus der klinischen Erprobung des Erythropoietins bei der Entzündungsanämie, bei der die roten Blutkörperchen aufgrund der vorhandenen Entzündung vermindert sind, hat inzwischen in Zusammenarbeit mit dem Pharmazentrum Frankfurt am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Untersuchungen geführt, die zeigen, dass auch über das Erythropoietin entzündungshemmende Effekte er-

Rekombinante Arzneimittel in der Therapie der rheumatischen Arthritis			
Struktur	Typ Zytokinantagonist	Hersteller (Handelsname)	
 Maus V <sub>H</sub> und Maus V <sub>L</sub> Regionen Humanes IgG <sub>1</sub>	Hybrider monoklonaler Antikörper (cA <sub>2</sub> )	Centecor/Essex Ph. (Remicade®)	
 Komplettes humanes Molekül Humanes IgG <sub>1</sub>	Hybrider monoklonaler Antikörper (D <sub>2</sub> E <sub>7</sub> )	Abbott Lab. (Humira®)	
 Extrazelluläre Domäne des p75 TNF-Rezeptors Humanes IgG <sub>1</sub>	Rezeptorfusionsprotein (Etanercept)	Immunex (AMGEN) (Enbrel®)	
 Komplette humaner IL-1 Rezeptor-Antagonist	Rekombinant hergestellter natürlicher Rezeptorantagonist	AMGEN (Kineret®)	

[5] Die vier zur Anwendung bei der rheumatoiden Arthritis zugelassenen rekombinanten »Biologics« aufgelistet nach Struktur, Zytokinantagonisierung und Herkunft.

zielbar sind. Gegenwärtig wird eine internationale multizentrische klinische Studie vorbereitet, die diese Beobachtungen bestätigen und den therapeutischen Stellenwert von Erythropoietin bei der rheumatoiden Arthritis definieren soll.

Am Beispiel der erfolgreichen Behandlung mit rekombinanten, die gentechnischen Produktionsmöglichkeiten nutzenden Arzneimitteln wird deutlich, dass sich in der Therapie von bisher nur unzureichend behandelbaren chronischen Erkrankungen neue, sehr ermutigende Perspektiven für die Weiterentwicklung des pharmakotherapeutischen Arsenalen eröffnen. Diese erfordern eine interdisziplinäre Vernetzung von molekularbiologischer Grundlagenforschung und klinischer Forschung, wie sie vor allem an Universitätskliniken realisierbar ist. ◆



[6] Frankfurter Studie zum Effekt von Erythropoietin auf die chronische Entzündungsanämie und Lebensqualität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: Bei 28 Patienten mit entzündlich aktiver rheumatoider Arthritis und chronischer Entzündungsanämie wurde Erythropoietin angewandt. Dargestellt ist der Verlauf der mittleren Hämoglobin-Konzentration (g/dl) (gelbe Kurve) während einer dreimonatigen Erythropoietin-Therapie (blaues Feld) und einer weiteren dreimonatigen Nachbeobachtungsphase ohne Erythropoietin. Gleichzeitig werden Veränderungen der Vitalitätsskala des SF 36 (Säulen in Prozent), mit der die Befindlichkeit des Patienten gemessen wird, im gleichen Zeitraum dargestellt.