

## Leitthema

Z Rheumatol 2007 · 66:304–310  
 DOI 10.1007/s00393-007-0172-6  
 Online publiziert: 11. Mai 2007  
 © Springer Medizin Verlag 2007

B. Maurer<sup>1</sup> · J.H.W. Distler<sup>2</sup> · F. Moritz<sup>1</sup> · S. Gay<sup>1</sup> · O. Distler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zentrum für Experimentelle Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>2</sup> Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Erlangen

# Angiogenese

## Therapeutische Interventionsmöglichkeiten bei rheumatischen Erkrankungen

**Die Bedeutung der Angiogenese für Tumorwachstum und Metastasierung, aber auch für die Pathogenese systemischer rheumatischer Erkrankungen hat in den letzten Jahren zu großem Interesse an den molekularen Mechanismen der Gefäßneubildung geführt (Abb. 1, 2). Proangiogene und angiostatische Mediatoren sind als mögliche molekulare Therapieziele Gegenstand vieler In-vitro- und In-vivo-Versuche sowie klinischer Studien. Der folgende Übersichtsartikel fokussiert auf 2 rheumatische Erkrankungen als Beispiele für eine gesteigerte bzw. insuffiziente Angiogenese: rheumatoide Arthritis (RA) und systemische Sklerose (SSc).**

### Rheumatoide Arthritis

Die RA ist charakterisiert durch eine polyartikuläre Synovitis, die aufgrund einer Pannusbildung mit Erosion von Knorpel und Knochen zur Gelenkdestruktion führt (Abb. 3).

Das durch die synoviale Hyperplasie entstehende hypoxische Gewebsumilieu führt bei der RA wie bei soliden Neoplasien zur Expression proangiogener Faktoren. Hauptmediatoren der hypoxieinduzierten Expression dieser Faktoren sind die Transkriptionsfaktoren HIF („hypoxia-inducible factor“), die als Dimere aus konstitutiv transkribierten und translatierten  $\alpha$ -Untereinheiten (HIF-1 $\alpha$  oder -2 $\alpha$ ) und HIF- $\beta$ -Untereinheiten (ARNT, ARNT<sub>2</sub>) bestehen. Vor der Dimerisierung zum funktionalen Transkriptionsfaktor vermittelt unter normoxischen Be-

dingungen eine sauerstoffabhängige Hydroxylierung und Ubiquitierung der  $\alpha$ -Untereinheit deren rasche proteosomale Degradierung.

Bei Hypoxie kommt es zu einer Stabilisierung der HIF- $\alpha$ -Untereinheit und deren Translokation in den Zellkern, wo sie schließlich mit der ubiquitär exprimierten  $\beta$ -Untereinheit/ARNT dimerisiert und an ein „hypoxia-responsive-element“ (HRE) in regulatorischen Abschnitten von hypoxieinduzierten Genen bindet. Durch die daraufhin erhöhte Transkription kommt es zu einer gesteigerten Expression proangiogener Faktoren wie VEGF oder dem VEGF-Rezeptor 1 (VEGFR-1), was schließlich zu einer hypoxieinduzierten Angiogenese führt. Bei der RA findet man eine Überexpression von HIF-1 $\alpha$  im rheumatoiden Synovium vor allem in Makrophagen und möglicherweise auch in synovialen Fibroblasten. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass HIF-1 $\alpha$  nicht nur zur Induktion der Angiogenese, sondern auch direkt zur Initiierung und Aufrechterhaltung entzündlicher Infiltrate beiträgt [3].

### ➤ HIF-1 $\alpha$ scheint direkt zur Initiierung und Aufrechterhaltung entzündlicher Infiltrate beizutragen

Eine Vielzahl proangiogener Faktoren wie Wachstumsfaktoren, Zyto- und Chemokine sowie andere Mediatoren nehmen Einfluss auf die Angiogenese im rheumatoiden Synovium. Verschiedene bei der RA exprimierte Wachstumsfaktoren agieren auch als Mitogene, z. B.

- FGF-1 und -2 („fibroblast-derived growth factor“) bezüglich Makrophagen, Lining-Zellen und Endothelzellen,
- PDGF („platelet-derived growth factor“) bezüglich u. a. Fibroblasten und glatten Muskelzellen,
- HGF („hepatocyte growth factor“) bezüglich epithelialen Zellen und vasculären Endothelzellen.

Im Gegensatz dazu stellt VEGF einen relativ endothelzellspezifischen proangiogenen Faktor dar. Patienten mit RA weisen einen wesentlich höheren VEGF-Spiegel im Serum, Synovialgewebe und in der Synovialflüssigkeit auf, wobei nicht nur die Induktion durch Hypoxie, sondern auch durch IL-1, TGF- $\beta$  und TNF- $\alpha$  eine Rolle spielt [20]. Chemokine mit ELR-Motiv wie z. B. IL-8 weisen ebenfalls proangiogene Eigenschaften auf.

Einen weiteren proangiogenen Faktor, dessen Spiegel in der Synovialflüssigkeit, im Serum sowie im Plasma von Patienten mit RA erhöht ist, stellt Endothelin-1 (ET-1) dar [16]. Im Zusammenspiel mit VEGF stimuliert ET-1 die Kapillarentstehung und aktiviert eine molekulare Kaskade, die zur erhöhten VEGF-Expression und Angiogenese im Synovium führt. Darüber hinaus triggert ET-1 die Angiogenese durch Produktion von NO und MMP-2 (Matrixmetalloproteinase-2; [22]).

Auch Adhäsionsmoleküle haben im Zusammenspiel mit Zytokinen eine Rolle im Prozess der Angiogenese [18]. Während man früher davon ausging, dass lösliche Adhäsionsmoleküle antiinflammatorisch wirken, indem sie kompetitiv eine Bindung von Leukozyten an Endothelzel-

Hier steht eine Anzeige.



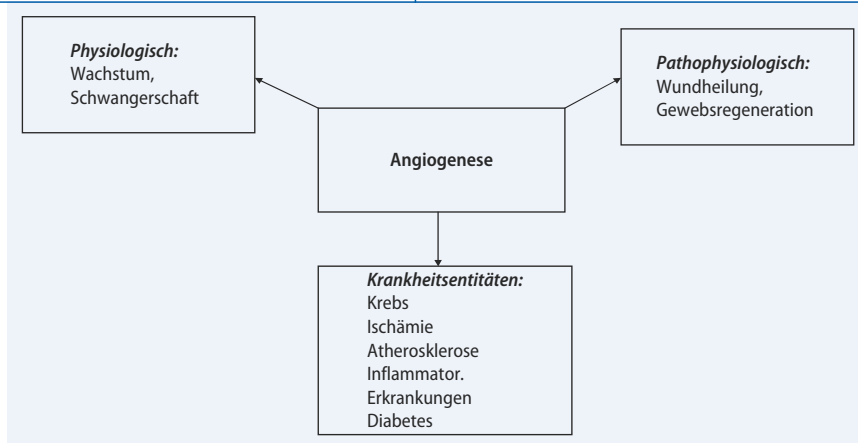


Abb. 1 ▲ Angiogenese: physiologische und pathophysiologische Aspekte

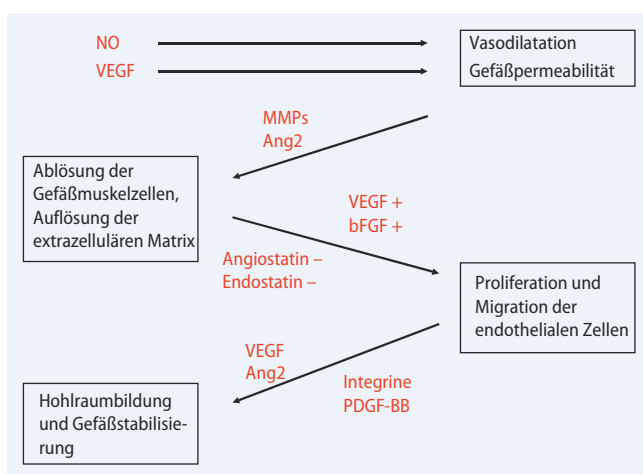


Abb. 2 ◀ Angiogenesemechanismen

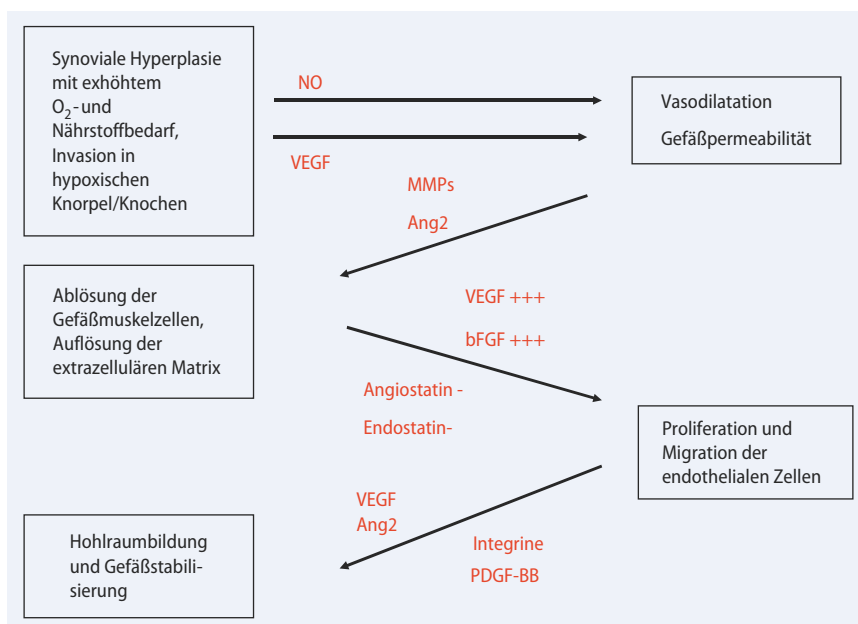


Abb. 3 ▲ Angiogenese in der rheumatoiden Arthritis

len und damit eine entzündliche Infiltration verhindern, gibt es nun Hinweise für

proinflammatorische und proangiogene Eigenschaften löslicher endothelialer Ad-

häsionsmoleküle. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass lösliches E-Selektin und lösliches VCAM-1 („vascular cell adhesion molecule-1“) eine Chemotaxis von humanen Endothelzellen in vitro induzieren konnten und proangiogene Eigenschaften im In-vivo-Modell aufwiesen. Diese Effekte wurden bei löslichem E-Selektin über eine Bindung an Sialyl-Lewis-X-Protein auf Endothelzellen vermittelt, während bei löslichem VCAM-1 VLA- („very late antigen-“)4-abhängige Mechanismen eine Rolle spielten [12].

Bei der RA überwiegen die proangiogenen Faktoren klar gegenüber den angiostatischen Faktoren.

Dennoch konnten angiostatische Faktoren wie z. B. Endostatin, ein Fragment von Kollagen XVIII, und Troponin 1, ein Knorpelderivat, identifiziert werden. Dabei gab es jedoch keinen Unterschied im Hinblick auf den Spiegel im Plasma und in der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit RA und gesunden Kontrollen [20].

Systemische Sklerose

Die SSc ist eine chronische Erkrankung unklarer Ätiologie, für die eine Fibrosierung der Haut sowie innerer Organe charakteristisch ist. Histologisch ist die SSc gekennzeichnet durch eine exzessive Akkumulation extrazellulärer Matrix sowie durch perivaskuläre Entzündungsinfiltrate und kapilläre Veränderungen, die der Fibrosierung vorausgehen. Im Gegensatz zur RA findet sich hier keine gesteigerte, sondern eine insuffiziente Angiogenese, wie verschiedene Untersuchungen zeigen [15, 13].

Während die unzureichende Angiogenese gut belegt ist, herrscht noch Unklarheit über die zugrunde liegenden Mechanismen. Verschiedene Studien postulieren eine Aufregulation angiostatischer Faktoren wie z. B. Endostatin, PF4 („platelet factor 4“) und Thrombospondin. Allerdings sind die Studien hier teilweise widersprüchlich, und die tatsächliche funktionelle Bedeutung dieser Beobachtungen ist umstritten [4]. Mögliche Mechanismen der Dysregulation stellen eine Störung des Urokinase-Plasminogenaktivator-Rezeptors (uPAR) mit daraus resul-

tierender Verminderung der uPA-abhängigen Invasion, Proliferation und Kapillarentstehung dar sowie eine erhöhte Konzentration von MMP-12 in SSc-Endothelzellen [2]. Experimentelle Studien weisen strukturelle Veränderungen von Endothelzellen sowie eine Endothelzelloptose in frühen Krankheitsstadien als weitere Ursachen der Kapillarschädigung nach.

### ➤ Für die SSc ist eine unzureichende Angiogenese trotz erhöhter VEGF-Spiegel kennzeichnend

Trotz der unzureichenden Angiogenese findet sich eine erhöhte Expression einer Vielzahl proangiogener Faktoren bei Patienten mit SSc wie z. B. ET-1, MCP-1, aber auch TNF- $\alpha$ , IL-8 und IL-6 [4]. Ein wichtiges Beispiel für die Dysregulation der Angiogenese stellt der angiogene Faktor VEGF dar, der bei SSc in verschiedenen Hautzellen stark überexprimiert wird [5]. Gleichzeitig findet sich eine Aufregulation der VEGF-Rezeptoren in den Endothelzellen, die bei gesunden Kontrollen nicht exprimiert werden. Bei SSc-Patienten sind im Vergleich zu Gesunden die VEGF-Spiegel im Serum erhöht und korrelieren signifikant mit der Entwicklung digitaler Ulzera [4]. Möglicherweise deutet dies auf ein funktionelles Defizit des VEGF bei SSc hin, das überwunden werden kann, sofern der VEGF-Spiegel eine individuelle Schwelle überschreitet.

Im Gegensatz zur RA, bei der die VEGF-Induktion maßgeblich durch eine hypoxieinduzierte Expression von HIF- $\alpha$  erfolgt, scheint bei der SSc die Induktion durch Zytokine wie PDGF und TGF- $\beta$  eine größere Rolle zu spielen [5].

Bei der Interpretation all dieser Befunde muss man sich vergegenwärtigen, dass für eine suffiziente Angiogenese alle Faktoren in einer streng kontrollierten zeitlichen und räumlichen Verteilung exprimiert werden müssen. Es konnte gezeigt werden, dass eine kurzfristige Aufregulation von VEGF eine Instabilität neuer Gefäße zur Folge hat. Die prolongierte Überexpression von VEGF, wie man sie bei SSc-Patienten beobachtet, führt allerdings ebenfalls zu einer insuffizienten Gefäßbildung, die dem gestörten kapillären Netzwerk bei SSc-Patienten gleicht

Z. Rheumatol. 2007 · 66:304–310 DOI 10.1007/s00393-007-0172-6  
© Springer Medizin Verlag 2007

B. Maurer · J.H.W. Distler · F. Moritz · S. Gay · O. Distler

## Angiogenese. Therapeutische Interventionsmöglichkeiten bei rheumatischen Erkrankungen

### Zusammenfassung

Im Gegensatz zur Vasculogenese bedeutet Angiogenese die Formation neuer Blutgefäße aus bereits bestehenden Gefäßen. Dieser vielschrittige Prozess tritt beim Erwachsenen physiologisch nur während des Reproduktionszyklus und der Schwangerschaft auf, pathophysiologisch bei Wundheilung und Entzündung, aber auch bei Tumorwachstum und Metastasierung. Zugrunde liegende Mechanismen sind Vasodilatation und Steigerung der Gefäßpermeabilität, gefolgt von einer Destabilisierung der Gefäßwände und der extrazellulären Matrix mit anschließender Endothelzellproliferation und -migration, die zur Bildung eines neuen Gefäßsystems führt, das schließlich durch Perizyten und glatte

Muskelzellen stabilisiert wird. Dieser Ablauf wird durch ein komplexes Zusammenspiel proangiogener und angiostatischer Faktoren kontrolliert. Im Gegensatz zur Karzinogenese ist die Bedeutung der Angiogenese für die Pathogenese und Therapie rheumatischer Erkrankungen bisher weniger gut untersucht.

In diesem Übersichtsartikel werden verschiedene Aspekte pathologischer Angiogenese im Hinblick auf therapeutische Optionen bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und der systemischen Sklerose (SSc) diskutiert.

### Schlüsselwörter

Angiogenese · Mechanismen · Rheumatische Erkrankungen · Therapieoptionen

## Angiogenesis. Possibilities for therapeutic intervention in rheumatic diseases

### Abstract

In contrast to vasculogenesis, angiogenesis is defined as the formation of new vessels from preexisting ones. Physiologically, this multistep process occurs in adults during the reproductive cycle and during pregnancy, pathophysiologically it can be found in wound healing, inflammation and carcinogenesis. The underlying mechanisms are vasodilatation and increasing permeability, destabilization of vessel walls and degradation of extracellular matrix, followed by the proliferation and migration of endothelial cells. Migrated endothelial cells form vascular tubes at sites of ischemia and these tubes are final-

ly stabilized by pericytes and smooth muscle cells. This process is controlled by a complex interaction of angiogenic and angiostatic factors. In contrast to carcinogenesis, the role of angiogenesis for the pathogenesis and therapy of rheumatic diseases is less understood. Two examples for pathologically disturbed angiogenesis, rheumatoid arthritis and systemic sclerosis, are discussed in this review with respect to therapeutic options.

### Keywords

Angiogenesis · Mechanisms · Rheumatic diseases · Therapeutic options

**Tab. 1** Beispiele zum Einsatz antiangiogener Substanzen in der Krebstherapie

Substanz	Molekulares Ziel/ Wirkmechanismus	Klinische Entwicklungsphase
Bevacizumab	Monoklonaler Antikörper gegen VEGF-A	<i>Phase-I bis -IV-Studien</i> für Lungen-, Brustkrebs, Nierenzell-, Prostata-, Pankreas-, Ovarial-, Magen-, Ösophagus-, Gallenwegs-, Blasen-, Keimzell-, Peritoneal-, nasopharyngeale Karzinome, Plattenepithelkarzinome von Kopf/Nacken, Weichteilsarkome, GIST, Melanom, neuroendokrine Tumoren, Kaposi-Sarkom, Angiosarkom, Mesotheliom, NHL, Neuroblastom; <b>zugelassen</b> für das metastasierte kolorektale Karzinom
BAY 43-9006 (Sorafenib)	VEGFR-2/3; PDGFR, RET, c-Kit, Raf/ Hemmung des VEGFR und anderer Tyrosinkinaserzeptoren	<i>Phase-I bis -III-Studien</i> für Melanom, NSCLC, Brustkrebs, kolorektale, Prostata-, Ovarial-, Urothel-, Pankreas-, Schilddrüsen-, Uteruskarzinome, HCC, GIST, Kaposi-Sarkom, Weichteilsarkome, hämatologische Neoplasien (refraktäre AML, ALL, CML in Blastenkrise, NHL, MDS); <b>zugelassen</b> für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom
SU11248 (Sunitinib)	VEGFR-1/2, PDGFR, FLT3, c-Kit/ Hemmung des VEGFR und anderer Tyrosinkinaserzeptoren	<i>Phase-I bis -III-Studien</i> für GIST, Mamma-, Prostata-, Magen-, Ösophagus-, Schilddrüsen-, Ovarial-, Peritoneal-, Urothelzell-, Pankreas-, Lungenkarzinome, Plattenepithelkarzinome von Kopf/Nacken, Keimzelltumoren, Melanom, Leiomyosarkom des Uterus, hämatologische Neoplasien (CLL, MDS, B-NHL); <b>zugelassen</b> für GIST bei Krankheitsprogression unter Gleevec oder bei Unverträglichkeit von Gleevec; für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom
MEDI-522 (Vitaxin)	Monoklonaler Antikörper gegen $\alpha\beta3$ /Hemmung des Integrin-signalweges	<i>Phase-I/II-Studien</i> für das Leiomyosarkom, fortgeschrittene Karzinome
Marimastat	MMP-2/9	<i>Phase-I bis -III-Studien</i> für SCLC, Pankreas-, Magen-, Mamma-, Prostata-, Ovarial-, kolorektale Karzinome, Plattenepithelkarzinome von Kopf/Hals, Hirntumoren
ABT-627	Endothelinrezeptor	<i>Phase-II/III-Studien</i> für urologische Tumoren, Ovarial-, nasopharyngeale, Prostatakarzinome
Topotecan	Topoisomerase I/II/nichtselektiver HIF-1-Inhibitor	<i>Phase-I-III-Studien</i> für NSCLC, solide Tumoren
Endostatin	Monoklonaler Antikörper gegen $\alpha5\beta1$ /Hemmung des Integrin-signalwegs/Induktion von Endothelzellapoptose	<i>Phase-II/III-Studien</i> für Mamma-, Ovarial-, kolorektale Karzinome, fortgeschrittene Karzinome, neuroendokrine Tumoren, Mesotheliom, Gliome, NSCLC
ZD1839 (Iressa)	EGFR-Tyrosinkinase	<i>Phase-I bis -III-Studien</i> für NSCLC, Prostata-, nasopharyngeale Karzinome, Kopf-Hals-Tumoren, Plattenepithelkarzinom der Haut, Brustkrebs
Cetuximab	Monoklonaler Anti-EGFR-Antikörper	<i>Phase-I bis IV-Studien</i> für kolorektale, Pankreas-, Nierenzell-, Plattenepithelkarzinome von Kopf/Nacken/Ösophagus, gastrointestinale Tumoren, NSCLC; <b>zugelassen</b> für das metastasierte kolorektale Karzinom

Quelle: [http://www.nci.nih.gov/clinical\\_trials](http://www.nci.nih.gov/clinical_trials); alle aufgeführten Studien sind aktiv bzw. akzeptiert, Stand April 2007.

[6]. Die unkontrollierte und prolongierte Expression von diversen angiogenen Faktoren inklusive VEGF könnte auch bei Patienten mit SSc ein Grund für die insuffiziente Gefäßneubildung sein. Möglicherweise ist bei der SSc auch die Signaltransduktion des VEGFR in den Endothelzellen gestört, da im experimentellen Ansatz isolierte mikrovaskuläre Endothelzellen von SSc-Patienten nicht ausreichend auf VEGF reagieren [2].

### Tiermodelle zur Angiogenese

Es gibt eine Vielzahl funktioneller Tiermodelle („corneal micropocket assay“, „chick embryo chorioallantoic membrane“, „hamster cheek pouch“, „mesenteric/

implanted matrix assays“, „sponge models“ usw.), die zur Erforschung molekularer Mechanismen und zur Entwicklung gezielter Therapiestrategien unverzichtbar sind [19].

### Rheumatoide Arthritis

Bei der RA als Beispiel für eine exzessiv gesteigerte Angiogenese, die zur Krankheitsentstehung und -progression beiträgt, steht die Entwicklung antiangiogener Therapieoptionen im Vordergrund. Als 2 zentrale Ansatzpunkte kommen sowohl die direkte Inhibition proangiogener Faktoren als auch die Unterbindung intrazellulärer Signalkaskaden, die durch proangiogene Stimuli in Endothelzellen

induziert werden, infrage. Beispielweise zeigten Studien mit VEGF-Antikörpern, Antikörpern gegen VEGFR-1 oder löslichem VEGFR-1, TNF- $\alpha$  [20], FGF-2-, IL-17- [25],  $\alpha\text{V}\beta3$ -Integrin-, MIP-1 $\alpha$ -, MCP-1- (CCL-2-)Antikörpern in der CIA („collagen-induced arthritis“) ebenso wie entsprechende „Knockout-“ oder transgene Mausmodelle eine Hemmung der Induktion oder der Progression der Angiogenese und damit auch der RA [26].

Derselbe Effekt lässt sich auch indirekt über eine Blockierung von HIF-1 $\alpha$  erzielen, wie ein Experiment an Mäusen mit HIF-1 $\alpha$ -Deletion in myeloiden Zellen zeigt [1]. Ein weiterer Ansatz für therapeutische Optionen ist die Gabe von angiostatischen Faktoren. Entsprechend erwies

sich die Gabe von Endostatin und Angiostatin im Tiermodell als ebenfalls wirksam im Sinne einer Reduktion der Angiogenese und der entzündlichen Aktivität [26].

## Systemische Sklerose

Für die SSc gibt es ebenfalls eine Vielzahl von Tiermodellen mit SSc-typischen Charakteristika, ohne dass diese jedoch das Gesamtbild der menschlichen SSc widerspiegeln. Während die meisten dieser Tiermodelle auf die Rolle der Fibrosierung und/oder der humoralen oder zellulären Immunität fokussieren, gibt es in Relation nur wenige Modelle, die zumindest einige der SSc-typischen vaskulären Veränderungen aufweisen.

### ► Die Endothelzellapoptose stellt vermutlich einen der ersten Schritte in der Pathogenese der SSc dar

Das UCD-200- („University of California at Davis line 200-“)Modell ist zur Untersuchung der Gefäßveränderungen bei SSc das vermutlich derzeit am besten geeignete Tiermodell [9]. Die Tiere entwickeln spontan eine erbliche sklerodermiforme Erkrankung, die mehrere Veränderungen der humanen SSc wie Endothelzellveränderungen, Immunphänomene, perivaskuläre Lymphozyteninfiltration und schließlich eine Fibrosierung von Haut und inneren Organen aufweist. Dieses Modell ist zur Untersuchung früher Pathomechanismen besonders wertvoll. Verschiedene Studien an diesem Modell belegen die Hypothese, dass die Endothelzellapoptose einen der ersten Schritte in der Pathogenese der SSc darstellt, gefolgt von einer Infiltration der Haut und inneren Organe durch mononukleäre Zellen mit konsekutiver Fibrosierung. Die Endothelzellapoptose wird in diesem Modell vermutlich durch Endothelzellantikörper vermittelt, wobei die molekularen Mechanismen dieser induzierten Apoptose noch nicht ausreichend geklärt sind.

Aufgrund der noch ungeklärten pathogenetischen Mechanismen der insuffizienten Angiogenese sind diesbezügliche therapeutische Ansätze in den Tiermodellen der SSc bisher nicht untersucht worden.

## Therapieoptionen beim Menschen

Klinische Studien zur Modulation der Angiogenese gibt es bislang vor allem in der Krebsbehandlung (■ Tab. 1), aber auch in der Therapie von diabetischen Retina-, altersbedingten Makulaerkrankungen sowie bei ischämischen Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt und anderen Gefäßverschlusskrankheiten. Bei der RA oder der SSC existieren bislang keine klinischen Studien, abgesehen von solchen mit konventionellen Antirheumatika wie z. B. Methotrexat [11, 17], Sulfasalazin oder Zytokininhibitoren wie TNF- $\alpha$ -Blockern mit unspezifischen antiangiogenen Effekten [21].

Bei Tumorerkrankungen ähnelt der therapeutische Ansatz dem der RA, da bei beiden Entitäten eine überschießende Angiogenese inhibiert werden soll.

In der Onkologie existiert eine Vielzahl klinischer Phase-I- bis -IV-Studien zur Untersuchung antiangiogener Therapieansätze. Dies schließt VEGF- und VEGFR-Inhibitoren, nichtselektive HIF-Inhibitoren, MMP- und Tyrosinkinaseblocker zur Hemmung des Integrinsignalwegs sowie den Einsatz angiostatischer Faktoren ein [7]. Beispiele für bereits zur Behandlung solider Tumoren zugelassene Substanzen sind

- der monoklonale rekombinante VEGF-Antikörper Bevacizumab,
- der chimäre EGFR-Antikörper Cetuximab sowie
- die Tyrosinkinaseblocker Sorafenib und Sunitinib.

Bevacizumab und Cetuximab sind zur Behandlung metastasierter kolorektaler Karzinome zugelassen, Sorafenib und Sunitinib zur Therapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome und Sunitinib darüber hinaus auch zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren nach Gleevec-Versagen oder bei Gleevec-Unverträglichkeit. Die bisherige Datenlage spricht für eine gute Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen bei tolerablem Nebenwirkungsprofil [24].

Anders als bei Tumorerkrankungen handelt es sich bei der RA häufig nicht um eine vital bedrohende Erkrankung. Das mögliche Nebenwirkungsspektrum der antiangiogenen Therapie muss somit

kritischer betrachtet werden. Als Hauptnebenwirkungen von Bevacizumab werden arterielle Hypertension, Proteinurie, milde bis moderate Hämorrhagien, Wundheilungsstörungen, Thromboembolien sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben [23], während bei Cetuximab Hypersensitivität, Infusionsreaktionen und die Entwicklung interstitieller Lungenerkrankungen im Vordergrund stehen [10]. Weitere denkbare Nebenwirkungen einer antiangiogenen Therapie schließen eine Reduktion der Fertilität sowie die Kollateralenbildung nach einem ischämischen Ereignis ein.

Patienten mit RA weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf, das zumindest theoretisch durch eine negative Einflussnahme auf Endothelzellen im Rahmen einer proangiogenen Therapie noch gesteigert werden könnte [20].

Des Weiteren könnte eine mögliche kompensatorische Aufregulation anderer proangiogener Faktoren die inhibitorische Wirkung unterlaufen, weshalb ein multimodales Therapiekonzept sinnvoll erscheint. Onkologische Studien lieferten diesbezüglich bereits erste Hinweise, da die Kombination antiangiogener Substanzen mit konventionellen Chemotherapeutika bessere Ergebnisse erzielte als eine Monotherapie mit angiogenesemodulierenden Faktoren [7].

Die Störung der Angiogenese bei der SSc ist hingegen wesentlich komplexer. Die Kernfrage der SSc-Therapie ist, ob eine Verstärkung proangiogener Impulse angesichts einer bereits bestehenden Aufregulation von VEGF wirklich zu einer suffizienten Angiogenese führt.

Zur antiischämischen Myokardinfarkttherapie mit VEGF wurden etliche Studien publiziert. Erste unkontrollierte, nicht-verblindete Untersuchungen mit VEGFs oder FGFs, die als rekombinate Proteine oder per Gentransfer appliziert wurden, berichteten herausragende Erfolge. Spätere randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien an Patienten mit Myokard- oder Extremitätenischämie konnten jedoch diese vielversprechenden therapeutischen Effekte nicht in diesem Ausmaß belegen, sodass derzeit keines dieser proangiogenen Medikamente für den klinischen Gebrauch zugelassen ist [8].

Bis auf eine dosisabhängige Hypotension wurde die Therapie als gut verträglich beschrieben. Nicht abzuschätzen sind bislang allerdings die potenziellen Nebenwirkungen einer längerfristigen proangiogenen Therapie wie beispielsweise die Induktion von Tumorwachstum und Metastasierung, die im Tiermodell bereits beschrieben wurde, die Begünstigung der Arteriosklerose oder die Exazerbation einer diabetischen Retino- oder altersabhängigen Makulopathie. Höheres Lebensalter und Insulinresistenz sind aufgrund einer damit einhergehenden schlechteren Endothelzellproliferation und Angiogenese weitere Faktoren, die den Therapieerfolg limitieren [14].

Zusammenfassend bestehen zur Hemmung der Angiogenese überzeugende therapeutische Ansätze, die bei Tumorerkrankungen bereits den Weg in die klinische Anwendung gefunden haben, bei der RA aber noch nicht klinisch getestet sind. Das Nebenwirkungsprofil derartiger Therapieansätze bleibt abzuwarten. Der umgekehrte Therapieansatz mit der Induktion einer suffizienten Angiogenese bei ischämischen Erkrankungen, zu denen auch die SSc zählt, ist weniger weit entwickelt.

### Fazit für die Praxis

**Die Bedeutung der Angiogenese in der Entstehung von Neoplasien ist unumstritten und daher auch Ziel neuer Therapieansätze. Auch in der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen kommt der Gefäßneubildung eine bedeutende Rolle zu, wobei in diesem Beitrag auf die RA als Beispiel für eine gesteigerte und die SSc für eine insuffiziente Angiogenese eingegangen wurde. Tiermodelle existieren mit Einschränkungen für beide Erkrankungen und bieten die Möglichkeit, Ansätze der Modulation der Angiogenese zu untersuchen. Vor einem möglichen klinischen Einsatz angiogenesemodulierender Substanzen bei rheumatischen Erkrankungen sind jedoch zusätzlich klinische Studien erforderlich, die bisher jedoch nicht durchgeführt wurden. Den therapeutischen Nutzen sowie die Machbarkeit einer Angiogenesehemmung belegen klinische Phase-I- bis -IV-Studien in der Onkologie sowie die Behandlung**

**von diabetischen Retina- und altersabhängiger Makulaerkrankungen. Zum Einsatz proangiogener Substanzen existieren ebenfalls vielversprechende experimentelle Ansätze. Bisherige klinische Studien lassen derzeit jedoch noch einen durchgreifenden therapeutischen Effekt vermissen. Das Nebenwirkungsprofil ist bislang akzeptabel, wobei die potenziellen Langzeitwirkungen sowohl angiostatischer als auch proangiogener Substanzen noch nicht abgeschätzt werden können.**

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. O. Distler**

Zentrum für Experimentelle Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich  
Gloriastraße 25, 8091 Zürich, Schweiz  
oliver.distler@usz.ch

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

### Literatur

1. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE et al. (2003) HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 7: 645–657
2. D'Alessio S, Fibbi G, Cinelli M et al. (2004) Matrix metalloproteinase 12-dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis. *Arthritis Rheum* 50: 3275–3285
3. Distler JH, Wenger RH, Gassmann M et al. (2004) Physiologic responses to hypoxia and implications for hypoxia-inducible factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 10–23
4. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R et al. (2002) Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res* 4: R11
5. Distler O, Distler JH, Scheid A et al. (2004) Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 95: 109–116
6. Dor Y, Djonov V, Abramovitch R et al. (2002) Conditional switching of VEGF provides new insights into adult neovascularisation and pro-angiogenic therapy. *EMBO J* 21: 1939–1947
7. Döme B, Hendrix MJ, Paku S et al. (2007) Alternative vascularization mechanisms in cancer: pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol* 170: 1–15
8. Emanuelli C, Madeddu P (2006) Therapeutic angiogenesis: Translating experimental concepts to medically relevant goals. *Vascul Pharmacol* 45: 334–339

9. Gershwin ME, Abplanalp H, Castles JJ et al. (1981) Characterization of a spontaneous disease of white leghorn chickens resembling progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J Exp Med* 153: 1640–1659
10. Harding J, Burtneis B (2005) Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. *Drugs Today* 41: 107–112
11. Hirata S, Matsubara T, Saura R et al. (1989) Inhibition of in vitro vascular endothelial cell proliferation and in vivo neovascularization by low dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 32: 1065–1073
12. Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ et al. (1995) Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature* 376: 517–519
13. Kontinen YT, Mackiewicz Z, Ruuttila P et al. (2003) Vascular damage and lack of angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Rheumatol* 22: 196–202
14. Lei Y, Haider Hkh, Shujia J, Sim E (2004) Therapeutic angiogenesis. Devising new strategies based on past experiences. *Basic Res Cardiol* 99: 121–132
15. Majewski S, Skopinska-Rozewska E, Jablonska S et al. (1985) Modulatory effect of sera from scleroderma patients on lymphocyte-induced angiogenesis. *Arthritis Rheum* 28: 1133–1139
16. Miyasaka N, Hirata Y, Ando K et al. (1992) Increased production of endothelin-1 in patients with inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 35: 397–400
17. Nagashima M, Wauke K, Hirano D et al. (2000) Effects of combinations of anti-rheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39: 1255–1262
18. Neidhart M, Wehrli R, Bruhlmann P et al. (1999) Synovial fluid CD146 (MUC18), a marker for synovial membrane angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42: 622–630
19. Norrby K (2006) In vivo models of angiogenesis. *J Cell Mol Med* 10: 588–612
20. Paleolog EM (2002) Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 4: 81–90
21. Paleolog EM, Young S, Stark AC et al. (1998) Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) by TNF $\alpha$  and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41: 1258–1265
22. Salani D, Taraboletti G, Rosano L et al. (2000) Endothelin-1 induces an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularisation in vivo. *Am J Pathol* 157: 1703–1711
23. Shih T, Lindley C (2006) Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 28: 1779–1802
24. Shimizu K, Oku N (2004) Cancer anti-angiogenic therapy. *Biol Pharm Bull* 27: 599–605
25. Yamahita A, Yonemitsu Y, Okano S et al. (2002) Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol* 68: 450–457
26. Ziche M, Donnini S, Mordibelli L (2004) Development of new drugs in angiogenesis. *Curr Drug Targets* 5: 485–493