

Neue Strategien gegen Psoriasis-Arthritis

Entzündung von der Haut bis zu den Gelenken

Der Verlauf der Psoriasis-Arthritis (PsA) ist oft schwerer als angenommen. So sind bei mehr als 40 Prozent der PsA-Patienten fünf oder mehr Gelenke betroffen, nicht selten mit knöchernen Veränderungen. Neue, darunter auch intrazellulär wirkende Substanzen erweitern das Behandlungsspektrum.

Bei jedem fünften Psoriasispatienten tritt oft viele Jahre nach Erscheinen der ersten Hautmanifestation eine Psoriasis-Arthritis (PsA) auf. Diese oft schmerzhaft entzündliche Erkrankung der Gelenke kann in selteneren Fällen auch vor oder sogar ganz ohne Hautbeteiligung auftreten. Betroffen sind – oft asymmetrisch – die kleinen Gelenke der Finger und Zehen, oft mit Beteiligung des distalen Interphalangealgelenks, oder auch einzelne grosse Gelenke. Bei etwa 40 Prozent der Patienten liegt zusätzlich eine Wirbelsäulenbeteiligung vor. Ebenfalls typisch für die PsA sind Entzündungen an den Ansatzstellen von Sehnen, Bändern oder Gelenkkapseln, wobei die Achillessehne am häufigsten betroffen ist.

Entzündung in drei Schritten

Obwohl jedes Jahr neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Psoriasis-Arthritis hinzukommen, sind ihre Ursachen bislang nur unvollständig geklärt. Sicher scheint zu sein, dass sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser chronischen Entzündung spielen. Für die Psoriasispathogenese würden drei Schlüsselmechanismen verantwortlich gemacht, erklärte an einem Satellitensymposium der Firma Celgene Prof. Georg Schett von der Uniklinik Erlangen (Deutschland) (1):

- ein überschüssiger Zustrom von neutrophilen Granulozyten in die Haut (IL-8 und GM-CSF),
- eine T-Zell-Infiltration (IL-23 und IL-17) sowie
- eine Hyperproliferation der Epidermis.

Bei einem akuten Krankheitsschub werden dendritische Zellen in der Epidermis und der Dermis aktiviert. Die dabei einsetzende Produktion von Zytokinen wie TNF- α und IL-23 fördert wiederum die Entwicklung besonderer T-Zell-Subgruppen (Th1, Th17). Eine solche Aktivierung von intrazellulären Signaltransduktionswegen spielt bei der Entstehung und Verstärkung der entzündlichen Immunreaktion und damit der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis eine wesentliche Rolle.

Enthesiophyten als PsA-Frühzeichen

Als ein Frühzeichen der PsA gelte das Auftreten von entzündlichen Enthesiophyten an den Ansatzstellen von Bändern, Sehnen und Gelenkkapseln, sagte Schett (2). Tatsächlich sind gemäss einer neuen Studie 38 Prozent der Psoriasispatienten von einer subklinischen Synovitis

betroffen (3). Das Risiko, später eine PsA zu entwickeln, liegt bei ihnen bei etwa 60 Prozent. Eine solche subklinische Synovitis könne daher als ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer PsA angesehen werden. Die nähere Untersuchung der entsprechenden Synovien bestätigt, dass viele proinflammatorische Zytokine, wie IL-1, IL-6, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23, IFN- γ oder TNF- α , überexprimiert sind. Die Identifikation solcher Moleküle könnte die Pathogenese der PsA erhellen und potenzielle therapeutische Angriffspunkte bieten, erklärte der Erlanger Rheumatologe.

Neue Strategien in Sicht

Neue Behandlungsstrategien sind notwendig, da die klassischen Standardbehandlungen der PsA limitiert sind. So seien NSAR zwar wichtig, sie besäßen jedoch nur eine begrenzte Effektivität und zudem substanzielle Nebenwirkungen, so Schett. Glukokortikoide würden bei Psoriasis nur zur Behandlung lokaler Exazerbationen angewendet und könnten langfristig bekanntlich schwere Nebenwirkungen verursachen. Methotrexat zeige eine lediglich moderate Wirksamkeit bei Haut- und Gelenkmanifestationen und kaum Effekte bei Manifestationen wie Enthesitis.

Durch die Entwicklung neuer, gegen bestimmte Zytokine (TNF- α , IL-17, IL-23 u.a.) gerichteter Substanzen haben sich die Behandlungsaussichten für rheumatoide Erkrankungen seit einigen Jahren deutlich verbessert. Neben mehreren bereits in der Schweiz zugelassenen TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) und dem IL-12/23-Hemmer Ustekinumab wird in Zukunft auch der Interleukin-17A-Hemmer Secukinumab zur Behandlung der PsA zur Verfügung stehen.

Man könne einerseits solche Zytokine im Extrazellulärraum angreifen, so Schett, man könne andererseits aber auch versuchen, diese Entzündungsfaktoren gesamthaft bereits innerhalb der Zelle in Schach zu halten. Eine solche Strategie wird derzeit mit selektiven Phosphodiesterase-4-(PDE4-)Hemmern verfolgt. Phosphodiesterasen sind Enzyme, die cAMP zu AMP und cGMP zu GMP abbauen. Bei einer Entzündung erhöhen PDE4-Enzyme durch den Abbau von cAMP die Konzentration des intrazellulären AMP. Dadurch vermindert sich entzündungshemmendes cAMP. Umgekehrt erhöht sich die

Foto: KD



Georg Schett



Take Home Messages

- Psoriasis ist durch eine exzessive und nachhaltige Zytokinproduktion und Entzündung der Haut gekennzeichnet.
- Psoriatische Gelenkerkrankungen beginnen an den Sehnenansätzen. Dies reflektiert die mechanischen Trigger der Entzündung.
- Subklinische Gelenkveränderungen weisen auf den Beginn einer Psoriasis-Arthritis (PsA) hin.
- Inhibitoren (Antikörper) oder Modulatoren (Apremilast) der proinflammatorischen Zytokine sind effektive therapeutische Substanzen gegen Psoriasis und PsA.

Konzentration von inaktivem AMP. Folge: Eine Entzündung verstärkt sich. Wird dagegen die PDE4 blockiert, steigt die Konzentration von cAMP. Folge: Es werden weniger inflammatorische Zytokine in den Abwehrzellen gebildet, die Entzündung geht zurück. «Das ist genau das

Prinzip, wie der PDE4-Hemmer Apremilast arbeitet, er erhöht die cAMP-Konzentration und wirkt damit anti-inflammatorisch», so Schett (4). Da es eine ganze Menge unterschiedlicher und auch sehr nützlicher Phosphodiesterasen gebe, sei es von Vorteil, dass Apremilast sehr selektiv den Subtyp 4 blockiere (5).

Klaus Duffner

Referenzen:

1. Nestle FO et al.: New Engl J Med. 2009; 361: 496–509.
2. Simon D et al.: Ann Rheum Dis 2016; 75: 660–666.
3. Faustini F et al.: Ann Rheum Dis 2016; doi:10.1136/annrheumdis-2015-208821
4. Schett G et al.: Clin Exp Rheumatol 2015; 33 (93): 98–100.
5. Schafer PH et al.: Cell Signal 2014; 26: 2016–2629.

Quelle: Satellitensymposium «The challenge with PsA – it's complicated ...» (Veranstalter: Celgene) beim Jahreskongress der European League Against Rheumatism (EULAR), 9. Juni 2016 in London.