



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

KONGRESSBERICHT (Übersicht)

3rd Interdisciplinary Symposium on the Treatment of Autoimmune Disorders

Zukunftsweisende Konzepte zur Therapie von Autoimmun-Erkrankungen

Vom 6. bis 8. Juni 2002 trafen sich internationale Forscher in Leipzig zum dritten Interdisziplinären Symposium zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen. Die Wissenschaftler diskutierten über Grundlagenwissen, präsentierten die Ergebnisse hochkarätiger klinischer Studien und zeigten mit Blick auf die Zukunft mögliche Ansätze, wie die Erkenntnisse in die Klinik umgesetzt werden könnten.

Veranstalter des jährlich stattfindenden Symposiums war die „Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V. (vormals „Fördergesellschaft zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen e.V.“). Diese hat es sich zum Ziel gesetzt, sowohl experimentelle Grundlagenforschung als auch Therapiestudien zu unterstützen und fächerübergreifenden Know-how-Transfer zu fördern.

Autoimmun-Erkrankungen haben eine große Bedeutung, denn sie sind eine der häufigsten Ursachen chronischer Erkrankungen. Da sie oft schon in jungem Alter beginnen, resultiert meist bereits früh schweres Leid für die Betroffenen, Behinderung und Arbeitslosigkeit bzw. das Zusammenbrechen des sozialen Umfelds. Beispiele der Erkrankungen stammen u.a. aus den Bereichen Rheumatologie, Dermatologie, Neurologie und Innere Medizin und stellen so unterschiedliche Krankheiten wie Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Diabetes mellitus Typ 1, Glomerulonephritis, Psoriasis, M. Crohn und Colitis ulcerosa dar. Alle Organsysteme können also betroffen sein. Entsprechend interdisziplinär sollten auch die Forschungsansätze sein. Auf den großen Stellenwert der Autoimmun-Erkrankungen sowie die zugleich gravierenden Defizite einer fächerübergreifenden Kommunikation der medizinischen Disziplinen wies **K.-M. Richter**, Präsident und Mitbegründer der Gesellschaft, in seiner Begrüßungsansprache hin.

Die Ursachen von Autoimmun-Erkrankungen liegen im Prinzip in einer falschen Zielvorgabe eines ansonsten ordnungsgemäß funktionierenden Abwehrsystems. Die Behandlung hat daher zum Ziel, diese Aktivität zu vermindern, besteht also in der Immunsuppression. Mit der Unterdrückung der unerwünschten Aktivitäten des Abwehrsystems werden aber zugleich auch die notwendigen Schutzfunktionen der körpereigenen Abwehr unterdrückt. Darin liegt das Dilemma der gesamten Therapie. Die Standard-Therapie bestand bisher häufig in der Applikation von Glukokortikosteroiden („Kortison“), Aspirin-Abkömmlingen, mäßig aggressiven Immunsuppressiva und Zellgiften. Beispiele für neue therapeutische Wege sind die Anwendung hochdosierter Zellgifte, intravenös applizierter Immunglobuline, extrakorporale Schemata, Zytokine, Antikörper, Stammzelltransplantationen und gentechnologische Ansätze. Das Problem dieser Behandlungsprinzipien besteht jedoch darin, dass ihr Stellenwert bisher nur in Bruchstücken und oft nur für einzelne Autoimmun-Erkrankungen geklärt ist.

Grundlagenforschung (Basic Aspects)



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

Zu Beginn des zweitägigen Symposiums stellten unter dem Vorsitz von Frau Professor Dr. **Sigrid Poser**, Universität Göttingen, die Referenten Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung vor. So berichtete Professor Dr. **Klaus Eichmann**, Max-Planck-Institut für Immunbiologie Freiburg, über Frühphasen der T-Zell-Entwicklung im Thymus. Professor Dr. **Peter H. Krammer** vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg stellte die Bedeutung der Apoptose bei Autoimmun-Erkrankungen dar. Frau Dr. **Núria Godessart**, Research Center Almira Prodesfarma, Barcelona/Spanien, verdeutlichte die Relevanz von Chemokinen sowohl in der Pathogenese wie auch als therapeutisches Ziel bei Autoimmunerkrankungen. So kennt man heute mindestens 50 Chemokine, die an derzeit 19 verschiedene Rezeptoren binden. Inflammatorisch wirkende Chemokine stimulieren Monozyten und Leukozyten und führen in der Folge zu Gewebeschäden. Therapeutisch lässt sich die Blockierung der Rezeptor-Liganden-Interaktion ausnutzen. Im therapeutischen Bereich können Chemokine als Rezeptorantagonisten wirken wie etwa im Einsatz bei rheumatoider Arthritis. Aus diesem Ansatz heraus stellt sich auch die Frage, ob Chemokine Marker für die rheumatoide Arthritis sind.

Unter dem Vorsitz von Professor Dr. **Klaus Kunze**, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, zeigte Dr. **Stefan Schulte-Merker**, Artemis Pharmaceuticals / Exelixis Company Tübingen, die Verwendung von Modellorganismen in der Biotechnologie. Interessante Forschungsansätze werden zurzeit mit Hefen, *Drosophila*, *C. elegans*, Zebrafisch und Mausmodellen realisiert. Sie scheinen zu belegen, dass Krebserkrankungen genetische Ursachen zugrunde liegen. Diese Modelle lassen sich aber auch auf entzündliche Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen übertragen.

Short Communications

Im Rahmen von Short Communications erläuterte **Christoph Fiehn**, Klinik für Innere Medizin der Universität Heidelberg, den Vorteil von Albumin-gekoppeltem Methotrexat zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Während die Konzentration von ungekoppeltem Methotrexat am Wirkort sehr schnell abnimmt, kumulieren die Albuminkonjugate in den befallenen Gelenken und werden rasch intrazellulär in die Lysosomen aufgenommen. Zudem bleibt das gekoppelte MTX noch nach 48 Stunden am Wirkort nachweisbar. Albumin wirkt demnach als Carrier.

G. Aust, Institut für Anatomie der Universität Leipzig, war der Frage nachgegangen, ob anhand des Expressionsmusters von Chemokinrezeptoren auf Lymphozyten eine Zuordnung des M. Basedow als Th2-dominierte Immunantwort möglich ist. Überraschend fand sich eine erhöhte Expression von Th1-typischen Chemokinrezeptoren auf Schilddrüsen-infiltrierenden im Vergleich zu peripheren Lymphozyten. Da diese Untersuchungen erst zum Zeitpunkt der Operation und damit meist lange nach der Entstehung der Erkrankung vorgenommen werden konnten, bleibt unklar, ob es im Verlauf zu einem Wechsel von einer Th2 zu Th1 regulierten Immunantwort kommt oder ob die Dominanz von Th1 bereits zu Beginn der Erkrankung besteht.

Die mögliche prognostische Bedeutung immunologischer Parameter untersuchte **M. Hertl**, Universitätsklinik Erlangen, bei Patienten mit Pemphigus vulgaris (PV). Er fand eine ausgeprägte TH1-Antwort bei Patienten mit chronischem und aktivem Krankheitsverlauf, die in Phasen der Remission zurückgingen. Es zeigten sich beim PV auch große Unterschiede zwischen den Titern von IgG 1 und IgG 4.

Rotaviren, welche die Hauptkeime für Gastrointestinalinfektionen bei Kindern darstellen, können z.B. auch eine Uveitis hervorrufen. Dabei zeigen die Infektionen die unterschiedlichsten Verläufe von klinisch eher unauffällig bis hoch akut. Versuche mit Rotaviren, die Ratten zwecks Immunisierung appliziert



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

wurden, können vielleicht einmal neue Ansätze in der Behandlung der Autoimmunerkrankungen eröffnen, so **G. Wildner** von der Universitäts-Augenlinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Das Lambert-Eaton-Myastheniesyndrom (LEMS), die Myasthenia gravis und die Dermatomyositis sind drei Typen von Autoimmunerkrankungen, denen allen das Symptom einer Muskelschwäche gemeinsam ist. **R. Mössner** von der Dermatologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen berichtete, dass bei zwei von sechs Patienten mit einer Dermatomyositis das Lambert-Eaton-Myastheniesyndrom assoziiert auftrat. Besonders schwierig gestaltet sich offenbar die Diagnose der Lambert-Eaton-Myasthenie, wenn die Dermatomyositis bereits zuvor diagnostiziert wurde. Obwohl bislang erst über einen solchen Fall berichtet wurde, scheint diese Assoziation häufiger zu sein, als sie diagnostiziert wird. Da es aber spezifische Therapieoptionen zur Behandlung von LEMS gibt, ist die Erkennung dieser Patienten so wichtig.

Ein ganzes Kaleidoskop untypischer dermatologischer Manifestationen bei Lupus erythematoses (LE) zeigte **G. Obermoser** von der Dermatologischen Abteilung der Universität Innsbruck/Österreich. Die Erscheinungsformen von LE sind mannigfaltig und reichen vom Hautausschlag bis hin zu rasch progredienten Multiorganerkrankungen. Ein Fall eines paraneoplastischen SCLC war mit Brustkrebs assoziiert, ein anderer Fall war nach der Einnahme von Atorvastatin aufgetreten und zog - neben dem Lupus-entsprechenden Syndrom - ein akutes Leberversagen nach sich. Die Hauterscheinungen können in unterschiedlichster Weise mit schweren anderen Krankheitsbildern verbunden auftreten wie etwa Winkelmann-Granulomatose, Herpes simplex oder Vaskulitis. Als grundlegende Ursache sieht man Immunkomplexablagerungen in der Haut an.

Neue Therapiekonzepte (Current Concepts)

Unter dem Vorsitz von Professor Dr. **Michael Hertl**, Dermatologische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, wurden weitere Highlights präsentiert. So beantwortete Professor **Yehouda Shoenfeld** vom Zentrum für Autoimmunerkrankungen Chaim Sheba des Medical Center Tel-Hashomer/Israel die immer wieder gestellte Frage, ob die Arteriosklerose eine Autoimmunerkrankung ist, mit einem klaren „ja“. Pathogene Keime wie Chlamydia pneumoniae oder Helicobacter pylori, die schon lange als ursächlich für die Entstehung einer Atherosklerose angesehen wurden, stellen zwar eine entzündliche „Last“ dar, aber zweifellos spielt das Immunsystem eine entscheidende Rolle. Aktivierte T-Lymphozyten, aber auch B-Zellen und Immunglobuline sind beispielsweise zu einem hohen Prozentsatz in den atherosklerotischen Plaques zu finden. Beobachtungen an verschiedenen Mausmodellen vertiefen diese Perspektive, z.B. durch den Einfluss intravenöser Immunglobuline auf die Intimadicke oder andere protektive Mechanismen, die in der Zukunft Möglichkeiten der frühen Prävention erhoffen lassen.

Auch in der Behandlung rheumatoider Erkrankungen gibt es hoffnungsvolle Neuentwicklungen aus dem Bereich der Immunologie. Wie Professor Dr. **Holm Häntzschel** von der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Leipzig erläuterte, sind Zytokine die Schlüsselmediatoren bei der rheumatoiden Arthritis. In der Pathogenese spielen unterschiedliche Zelltypen eine Rolle, so etwa Makrophagen, T-Zellen und Osteoklasten. Die Substanz Osteoprotegerin (OPG) inhibiert die Osteoklastendifferenzierung. Auch MTX, Etanercept oder Anakinra gelten als neue therapeutische Ansätze. Von der Entwicklung weiterer neuer Substanzen erhofft man sich auch aussagekräftigere zelluläre Marker, die zur Diagnose- und Prognosestellung dringend benötigt werden.

Der Einsatz monoklonaler Antikörper und die Stammzelltransplantation waren die Themen, mit denen der erste Tag des Symposiums endete. Unter dem Vorsitz von Professor Dr. **Wolfgang L. Gross**, Poliklinik für Rheumatologie im Universitätsklinikum Lübeck / Rheumaklinik Bad Bramstedt, berichtete **John D. Isaacs** vom St. James University Hospital Leeds/Großbritannien über neueste Erkenntnisse beim Einsatz



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

monoklonaler Antikörper in der Therapie der Autoimmunerkrankungen. Er erklärte, dass die Antizytokintherapie eher antiinflammatorisch als immunsuppressiv einzustufen ist. Die Forschung richtet ihr Augenmerk, z. B. im Fall der rheumatoiden Arthritis, auch auf die T-Zell-Depletion. Sie kann - auch langfristig - eine positive Rolle im Krankheitsgeschehen spielen. Im Speziellen ging Isaacs darauf ein, dass die klassische Campath-1H-Therapie aktuell von anderen Ansätzen abgelöst wird wie löslichen Rezeptoren. Bei einer Plazeborate von 40 % müssen diese Ansätze jedoch noch ihre Wirksamkeit beweisen.

Ausdrücklich wies Isaacs darauf hin, dass der Eindruck, Antikörper seien wenig oder nicht wirksam, grundsätzlich falsch sei. Möglicherweise sind ungeeignete Antikörper oder zu einem falschen Zeitpunkt eingesetzt worden. Auch initial scheinbar unwirksame Therapieversuche zeigen im späteren Verlauf klinische Erfolge, was insbesondere für anti-CD4-Antikörper zutreffen mag. Nach seiner Ansicht werden monoklonale Antikörper in den nächsten fünf bis zehn Jahren stark an Bedeutung gewinnen.

Professor Dr. **Otmar D. Wiestler** vom Institut für Neuropathologie der Universität Bonn gab einen aktuellen Überblick über den derzeitigen Stand der Möglichkeiten und Grenzen der Stammzelltransplantation ins Gehirn. Die Herausforderung der Neurologie ist - anders als in manch anderem Fachbereiche der klinischen Medizin – die Frühdiagnose. Denn die Neurologie kämpft mit der Tatsache, dass sich die verschiedenen Bestandteile des Gehirns nur sehr begrenzt regenerieren können. Über die Möglichkeiten, Zellen in das Gehirn zu transplantieren, wird bereits seit Jahrzehnten diskutiert, bisher ohne wesentliche neue Erkenntnisse, so Wiestler. Eines der dringlichsten Probleme bei der Zelltransplantation ins Nervensystem besteht darin, dass es an klar definierten Zellen zur Transplantation fehlt.

Grundsätzlich kommen embryonale, fetale oder genetisch veränderte Zellen für eine Transplantation in Frage. Bei der Stammzelltransplantation gibt es prinzipiell zwei Zellarten: adulte somatische oder embryonale Stammzellen. Wiesler betonte hier noch einmal die Vorteile der Embryonalstammzellen: sie wachsen unbegrenzt nach, man kann sie unbegrenzt züchten und sie sind leicht zu manipulieren.

Bei einer gezielten Differenzierung von Zellen sind ihre Anwendungsmöglichkeiten in der Transplantation sehr vielfältig: sie können z.B. zum Einsatz kommen bei M. Parkinson, Chorea Huntington, fokalen Epilepsien, multipler Sklerose, aber auch in anderen Bereichen als neurologischen wie z.B. bei Diabetes mellitus, myokardialen Störungen oder Knochenmarkerkrankungen. Wiestler gab einen Hinweis auf positive Perspektiven in der Zukunft: wenn gliale Vorläuferzellen in den Hippocampus implantiert werden, differenzieren sie dort selbst weiter. Andererseits können myogene Vorgängerzellen, die ins Gehirn migrieren, sich dort in eine Subgruppe von Endothelzellen, nicht aber in Gehirnzellen differenzieren.

Die Themen des zweiten Symposiumstages waren der Therapie systemischer Vaskulitiden, dem therapeutischen Management der Sklerodermie sowie der Immunadsorption bei Autoimmun-Erkrankungen und den intravenösen Immunglobulinen gewidmet. Unter dem Vorsitz von Professor Dr. **M. Sticherling**, Leipzig, machte Professor Dr. **Wolfgang L. Gross**, Poliklinik für Rheumatologie im Universitätsklinikum Lübeck / Rheumaklinik Bad Bramstedt deutlich, wie schwerwiegend der Verlauf systemischer Vaskulitiden sein kann: fünf Prozent der Erkrankten versterben im ersten Jahr, ältere Patienten haben eine schlechtere Prognose als jüngere und in bis zu 50 Prozent der Fälle kann es zu Nebenwirkungen kommen. Bei der Wegenerschen Granulomatose kommt ein Befall von Lungen, Nieren und Augen vor. Als neues Therapeutikum wird Infliximab eingesetzt. In der Behandlung des Churg-Strauss-Syndroms wird eher mit Zafirlukast, einem Leukotrienantagonisten begonnen.

Jüngere Studien, in denen der Erfolg der Anwendung von Methotrexat vs. Cyclophosphamid geprüft wurde, zeigte für die MTX-Behandlung ein früheres Auftreten von Rückfällen, für Cyclophosphamid hingegen eine höhere Infektionsrate und das Auftreten von Leukopenien. Die Empfehlung lautet daher, eine Behandlungsform nur etwa für drei bis sechs Monate durchzuführen und dann auf die anderen Medikamente zu wechseln.



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

Unter dem Vorsitz von Professor Dr. **Dietrich Kabelitz**, Institut für Immunologie der Universität Kiel, gab **S.D. Sule**, Abteilung Rheumatologie der John Hopkins Universität Baltimore/USA, einen Überblick über das therapeutische Management der Sklerodermie. Sie verdeutlichte die Schwierigkeiten der Differenzialdiagnose dieses komplexen Krankheitsbildes, das häufig als frühes Symptom mit dem Raynaud-Phänomen auftritt. Die fibrotischen Prozesse beginnen zunächst mit entzündlichen Veränderungen der Haut wie Ödemen oder Erythemen. Die Fibrose selbst manifestiert sich meist erst später. Es kann zu spontanen Remissionen, Stillstand oder einem mehr oder weniger schnellen Progress der Erkrankung kommen. Im Verlauf kann ein innerer Organbefall der Hautsklerose folgen.

Die größte Erfolgschance bietet sich, wenn man schon sehr früh bei einer sich im Anfangsstadium befindenden, diffusen Sklerodermie mit der Therapie einsetzen kann. Die diffuse Sklerodermie ist eine vaskuläre Erkrankung, für die es drei Charakteristika gibt - einen Vasospasmus sowie intimale und thrombotische Ereignisse. Die Therapie richtet sich auf drei Ansatzpunkte: einen vaskulären, einen immunsuppressiven und einen antifibrotischen Aspekt. Im Rahmen der Autoimmuntherapie ist MTX in der Frühphase der Erkrankung wenig effektiv. Der Einsatz ist eher bei Myositis oder Arthritis vorbehalten. Besser geeignet sind Mycophenolatmofetil. Eine Alternative bei einem schweren und schnell progressiven Krankheitsbild ist die autologe Stammzelltransplantation. Auch Medikamente wie D-Penicillamin oder Interferon werden eingesetzt, wobei sich unter letzterem eine bestehende Lungenerkrankungen verschlimmern kann.

Short Communications

Im Rahmen weiterer **Short Communications** stellte **S. Jahn** von der Firma Biogen GmbH Ismaning für die Alefacept-Studiengruppe ein neues therapeutisches Konzept zur Behandlung der chronischen Plaques-Psoriasis vor. Die Psoriasis ist eine T-Zell-vermittelte, entzündliche Hauterkrankung, bei deren Behandlung es gilt, entweder die T-Zellen zu inhibieren oder die Migration von Lymphozyten in die Haut zu hemmen. Mit IL-10 versucht man z.B., das Zytokinprofil zu modulieren. Das Wirkprinzip der neuen Substanz Alefacept beruht darauf, die Zell-zu-Zell-Kommunikation zu unterbrechen. Die Therapie kann als gut verträglich bezeichnet werden, es traten bisher keine opportunistischen Infektionen und auch keine gravierenden Nebenwirkungen auf.

Immerhin vier bis acht Prozent aller Fälle von rheumatoider Arthritis (RA) zeigen sich therapierefraktär gegenüber allen heute verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten. Ein hoffnungsvoller Ansatz für die Zukunft könnte der therapeutische Plasmaaustausch in Verbindung mit der extrakorporalen Immunadsorption mit Ig-Therasorb sein. **G. Metzner und K. Heindl** vom Institut für Immunologie der Universität Leipzig hatten eine Patientin mit seropositiver RA, die eine Unverträglichkeit von Etanercept hatte, mit insgesamt 13 Immunadsorptionszyklen innerhalb von vier Monaten behandelt und bereits nach der ersten Anwendung eine dramatische Besserung der Symptome beobachtet. Aus finanziellen Gründen von Seiten der Krankenkasse konnte die Behandlung nicht fortgesetzt werden. Circa sechs Wochen nach Ende der Immunadsorptionstherapie kam es zu einer deutlichen Aktivierung der RA.

Moderne Trends in der Immundiagnostik basieren auf der Entwicklung von automatisierten Immunfluoreszenzverfahren und Microchips, die die bisherige Diagnostik mittels immunfluoreszenzoptischer Untersuchungen auf kultivierten Zellen oder Organschnitten, ELISA- und Western Blot-Verfahren verändern werden. Privat-Dozent **Ulrich Sack** vom Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Leipzig erlaubte einen Blick in eine neue Dimension der künftigen Autoantikörperdetektion. In seinem Institut wurde eine computergestützte Methode entwickelt, die eine wesentlich schnellere Beurteilung der Immunfluoreszenz ermöglicht.



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

Fazit

Es ist zu hoffen, dass Schritt für Schritt durch die Weiterentwicklung vorhandener und durch die Kombination mit neu entwickelten Diagnosemethoden eine sehr viel genauere und frühere Erkennung krankheitsspezifischer Parameter von Autoimmun-Erkrankungen, gleichzeitig aber auch durch die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse eine gezieltere und nebenwirkungsärmere Therapie möglich sein wird.

Kontakt: Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.
Herr Dr. med. Heinrich Hermeler
Schittenhelmstraße 7
24105 Kiel

Internet: www.autoimmun.org

Spenden: Deutsche Bank Kiel
Kto No: 141 000 000
Bankleitzahl: 210 700 20