



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

## 2nd Interdisciplinary Symposium on the Treatment of Autoimmune Disorders

### **Neue Wege in der Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen**

**Ausgewählte internationale Experten beschäftigten sich im Juni diesen Jahres in Kiel mit neuen Entwicklungen in der Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen. Veranstaltet wurde das alljährliche Treffen von der „Fördergesellschaft zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen“. Ziel des Vereins ist es, fächerübergreifende und patientenorientierte Forschungsansätze in diesem Gebiet zu fördern.**

„Etwa 50 verschiedene und definierte Autoimmun-Erkrankungen sind zur Zeit bekannt. Jede einzelne dieser Erscheinungsformen hat in dem jeweiligen Fachbereich wie Rheumatologie, Neurologie, Innere Medizin oder Hautmedizin, eine zahlenmäßig geringe Bedeutung, obwohl alle Erscheinungsformen zusammen eine der häufigsten chronischen Volkserkrankungen überhaupt darstellen“, eröffnete Karl M. Richter, Mitbegründer der Fördergesellschaft, das Symposium. In Zahlen bedeutet das: Nicht weniger als 5% aller Erwachsenen in Europa und Nordamerika leiden an einer Autoimmun-Erkrankung. Trotzdem finden Autoimmun-Erkrankungen in der Öffentlichkeit vergleichsweise wenig Beachtung und Unterstützung. „Dies zu ändern, hat sich die Fördergesellschaft unter anderem zum Ziel gesetzt. Darüber hinaus will die Gesellschaft mit dem Symposium helfen, den Erfahrungsaustausch und die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Experten im In- und Ausland zu intensivieren, um den Fortschritt in Forschung und Therapie der Autoimmun-Erkrankungen zu beschleunigen“, so Richter weiter.

### **Auto-Antikörper als diagnostische, prognostische und pathogenetische Marker**

Im ersten Teil (Basic Aspects) des 2-tägigen interdisziplinären Symposiums beschäftigten sich die 21 Referenten mit den grundsätzlichen Aspekten der Therapie von Autoimmun-Erkrankungen. Prof. Marvin Fritzler, Universität Calgary, Kanada, berichtete über die wertvolle diagnostische Hilfe, die serologisch nachweisbare Autoantikörper bieten. Sie helfen bei der Prognosestellung, beim Verstehen der Pathogenese und dienen in manchen Fällen als Indikator der adäquaten Therapie. Als Beispiel führte er die Antikörper gegen „Centromere Proteins“ (CENPs) an, die typisch für Patienten mit einem CREST-Syndrom, einer Unterform der systemischen Sklerodermie sind. Obwohl diese Antikörper bei 80% der Patienten mit einer manifesten Erkrankung existieren, tauchen sie auch bei Patienten mit frühen Symptomen auf. Prognostisch lässt sich so mit anti-CENPs eine mildere Form der Krankheit vorhersagen, als z.B. mit anti-Topoisomerase I.

„Interessanterweise könnte insbesondere CENP-F auch ein Marker für Krebs sein. Zahlreiche Patienten, die diesen Antikörper haben, sind für Krebs prädisponiert“, so Fritzler.

Die zahlreichen neuen Behandlungsmöglichkeiten, wie „biologicals“ und immunmodulierende Medikamente, und Ihr rascher Einsatz könnten für Fritzler aber auch ein regelmäßiges Beobachten von Auto-Antikörpern bei entsprechend behandelten Patienten nötig machen. Inzwischen gibt es erste Fallberichte von Patienten mit rheumatischer Arthritis, die mit TNF-Blockern behandelt wurden und Symptome eines systemischen Lupus Erythematodes und anderer entzündlicher Erkrankungen entwickelten. Insofern wird für Fritzler die Überwachung bei neuen therapeutischen Strategien für die Ärzte wichtiger.



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

## **Immuntherapie des Typ-I-Diabetes**

Die neuesten Erkenntnisse zur Immuntherapie beim Typ-I-Diabetes präsentierte Prof. Jean-Francois Bach, INSERM U25, Paris, Frankreich. Die nicht-antigen spezifische Immunsuppression, insbesondere mit Cyclosporin A, hat sich zwar als effektiv herausgestellt, ist aber in seinen Augen langfristig riskant, da eine zu starke Suppression des Immunsystems droht. Ein viel attraktiverer Weg für ihn ist die Induktion einer Toleranz gegenüber  $\beta$ -Zell-Auto-Antigenen. Diese kann erreicht werden durch die Gabe von löslichen rekombinanten Auto-Antigenen, die die Th2-Antwort stimulieren. Sie wird aber auch möglich, wenn man anti-CD3 monoklonale Antikörper benutzt, die schneller und dramatischer wirken, da sie die Insulitis verbessern und non-Th2 CD 25+ regulierende T-Zellen anregen. „Die Ergebnisse sehen vielversprechend aus“, so Prof. Bach. Zur Zeit laufen therapeutische Studien, in denen beide Strategien verglichen werden. Andere Ansätze, wie die Gentherapie mit IL-4 und ICAM-1 werden an experimentellen Modellen studiert. So z.B. auch die Therapie mit  $\alpha$ -Galactosyl-Ceramid ( $\alpha$ -GalCer), einem spezifischen Stimulans von NK-T-Zellen, das in Kombination mit IL-7 nach dem Beginn einer Insulitis einen Diabetes verhindern kann. Zu diesem Therapieansatz laufen bereits klinische Studien.

## **Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten (Current Concepts)**

Neben Kortikosteroiden gehören inzwischen eine Reihe von Immunsuppressiva wie Azathioprine, Methotrexat, Cyclosporin A und Alkylantien im Klinikalltag zur Standardtherapie von Autoimmun-Erkrankungen. In den letzten Jahren wurden aber auch neue, spezieller auf die Körperabwehr zielende Immunsuppressiva, wie Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, Leflunomid und Zytokin-Antagonisten eingesetzt. Weitere „biologicals“ stehen kurz vor der Einführung. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit mit breitem Indikationsspektrum und ausgesprochen guter Verträglichkeit bieten auch intravenöse Immunglobuline (IVIG).

## **Intravenöse Immunglobuline zur Behandlung von Auto-Immunerkrankungen bei Kindern**

Die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) - insbesondere bei Kindern - stellte Prof. Volker Wahn, Klinik für Kinder und Jugendliche, Schwedt/Oder vor. Neben der Substitutionstherapie von Antikörper-Mangelsyndromen werden die IVIG hauptsächlich zur Immunmodulation bei Patienten mit Autoimmun-Erkrankungen benutzt. Der Einsatz der Hochdosis-IVIG (HDIVIG) wurde dabei für zahlreiche Autoimmun-Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern untersucht. Die HDIVIG werden hauptsächlich bei hämatologischen, rheumatischen, neurologischen und allergischen Erkrankungen sowie verschiedenen Formen der Vaskulitis angewendet. Klassische und zugelassene Einsatzgebiete für die IVIG bei Kindern und Jugendlichen sind die Idiopathische Thrombozytopenie (ITP) und das Kawasaki-Syndrom. So blockieren die IVIG bei der ITP unter anderem einen Rezeptor der Abwehrzelle, der sonst Thrombozyten bindet. Die Überlebensrate von Thrombozyten wird so erhöht. Die Nebenwirkungen bei einer Therapie mit IVIG sind sehr gering. „Das Produkt an sich ist sicher. Letztes Jahr gab es aber einen Fall, bei dem Hepatitis C durch eine IVIG-Behandlung übertragen wurde. In bezug auf Prionen können wir derzeit kein messbares Risiko angeben“, äußerte sich Wahn zu der Frage, ob die Herstellung von IVIGs sicher ist.



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

Als Therapieschema empfiehlt er 3 Zyklen in 4-wöchigen Abständen und einen Abbruch nach dieser Zeit, wenn keine Besserung der Symptome erzielt wird.

### **Leflunomid in der Therapie von Autoimmun-Erkrankungen**

„Bei Autoimmun-Erkrankungen hat sich Leflunomid insbesondere bei der Behandlung der rheumatischen Arthritis sehr bewährt. Gelenkschmerzen und -schwellungen als auch die radiologische Progression werden deutlich reduziert“, beschrieb Prof. Angela Gause, Poliklinik für Rheumatologie der Universitätsklinik Lübeck, die Vorteile von Leflunomid. Patienten, die auf die Therapie mit Leflunomid ansprechen, zeigen im synovialen Gewebe eine deutliche Verminderung von Adhäsionsmolekülen (ICAM and VCAM) und TNF- $\alpha$ . Kleinere Studien zeigen zudem einen positiven Effekt bei der Kombination von Leflunomid und Methotrexat (MTX). Aber nicht nur bei der rheumatischen Arthritis, sondern auch bei der Wegener'schen Granulomatose (WG) lassen sich mit Leflunomid Erfolge erzielen. „Erste Auswertungen einer Studie zeigen, dass von 20 Leflunomid-behandelten WC-Patienten, 18 seit einem Jahr weiterhin in Remission sind. Unter der Therapie konnten wir nicht nur eine Reduktion von klinischen Symptomen, sondern auch eine Reduktion der täglich verwendeten Steroidmenge feststellen“, so Gause weiter. Eine randomisierte Multi-Center-Studie, in der Leflunomid vs. MTX getestet werden soll, wird noch dieses Jahr in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem „Kompetenznetz Rheuma“ gestartet. Erfolgreich mit Leflunomid sind auch schon das Felty-Syndrom und das bullöse Pemphigoid behandelt worden. Eine weitere Indikation für den Einsatz von Leflunomid könnte auch die Arteriitis temporalis sein.

### **Neue Strategien bei der Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen**

Im dritten Teil der Veranstaltung (Future Concepts) stellten die Wissenschaftler neue, zum Teil noch experimentelle Strategien zur Therapie von Autoimmun-Erkrankungen vor. Prof. Dr. Matthias von Herrath, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA, präsentierte zum Thema Diabetes beeindruckende Ergebnisse, die mit Hilfe der DNA-Impfung möglich sind. Von Herrath machte deutlich, dass Autoimmun-Prozesse aus schädlichen („autoaggressiven“) aber auch nützlichen („autoreaktiven regulierenden“) Komponenten bestehen. Die Moleküle und Zellen, die ein Organ schädigen oder auch schützen können, sind in der Regel für jede Autoimmun-Erkrankung unterschiedlich. „Beim Typ-I-Diabetes sind es Interleukin-4, wahrscheinlich IL-10 und TGF- $\beta$ , die eine Zerstörung der  $\beta$ -Zellen verhindern können. Interferon- $\gamma$ , TNF-, IL-1 $\beta$  und IL-12 sind dagegen wichtige Bestandteile der autoaggressiven Antwort“, äußerte sich von Herrath zur Funktion der verschiedenen Botenstoffe beim Typ-I-Diabetes. Seine Arbeitsgruppe war insbesondere an den autoreaktiv regulierenden Vorgängen beim Diabetes interessiert und suchte einen Weg, diese Vorgänge zu verstärken. Zu diesem Zweck impften die US-Wissenschaftler prediabetische Mäuse aus Inzucht-Stämmen mit Plasmiden, die die Insulin-B-Kette kodieren. Bei über 50% der Tiere konnte so ein Typ-I-Diabetes verhindert werden. Dieser positive Effekt der DNA-Impfung mit einem Insel-Antigen fehlte jedoch in Abwesenheit von IL-4. Zudem waren nicht alle Insel-Antigene in der Lage, die Bildung von regulierenden Zellen anzuregen. Auch hier zeigte sich, wie wichtig nützliche Modifikatoren wie IL-4 und IL-10 für die Effektivität einer DNA-basierten Impfung sind. „Wir glauben, dass diese Strategie ein hohes Potenzial hat und entwickeln zur Zeit Marker für regulierend eingreifende Lymphozyten und verbessern weiter unsere experimentellen Therapien“, zeigte sich von Herrath optimistisch für die Zukunft.



Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.

### **Vielversprechende Impf-Ergebnisse auch bei Arthritis und Multipler Sklerose**

Ähnlich beeindruckende Ergebnisse zeigte Prof. Nathan Karin, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel, der die Impfung mit Zytokin kodierenden DNA-Plasmiden bei der experimentellen Autoimmun-Encephalomyelitis und der adjuvant induzierten Arthritis untersuchte. Bei beiden Krankheiten konnte gezeigt werden, dass die Vakzinen nicht nur die Bildung von körpereigenen spezifischen neutralisierenden Antikörpern gegen proinflammatorische Mediatoren anregen, sondern diese Produktion auch vom Fortschreiten der Erkrankung reguliert wird.

„Erst kürzlich durchgeführte Studien zeigen, dass diese Vakzinen sehr wirksam sind, nicht zuletzt weil sie an einem sehr frühen Punkt der Immunabwehr ansetzen“, so Prof. Karin.

Auch bei der Multiplen Sklerose zeigt der Einsatz von Impfungen interessante Ergebnisse. In einer Pilot-Studie, die Prof. Piet Stinissen, Universität Limburg, Diepenbeek, Belgien, durchführte, wurden die Effekte der T-Zell-Impfung mit autologem MBP-reaktiven T-Zell-Klonen untersucht. Aktuelle Studien beschreiben eine Akkumulation von aktivierten anti-PLP und anti-MBP T-Zellen im Liquor von MS-Patienten. Die Immunisierung mit einer speziell auf diese Zellen ausgerichteten Vakzine wurde gut vertragen und führte bei allen Patienten zu einer Reduzierung der anti-MBP/-PLP und MOG-Reaktivitäten. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wird zur Zeit eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit 60 MS-Patienten durchgeführt, um den Effekt von T-Zell-Impfungen zu untersuchen.

### **Nils-Ilja-Richter-Preis für Studie zur Multiplen Sklerose und Guillain-Barré-Syndrom**

Fortschritte bei der Behandlung der Multiplen Sklerose und dem Guillain-Barré-Syndrom könnten auch die Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe um Prof. Reinhardt Rüdell, Universität Ulm, bringen. Sie entdeckten ein Oligopeptid, das schädigend auf die Nervenregeneration wirkt. Durch die Filtration des Liquors lässt sich dieses Peptid entfernen und die Symptome der Patienten verbessern. Für ihre Arbeit erhielten die Ulmer Wissenschaftler den mit 25.000,- DM dotierten Nils-Ilja-Richter-Preis der Fördergesellschaft.

### **Transplantation als Therapie bei ZNS-Erkrankungen?**

Von einer neuen Methode, mit der es in Zukunft möglich sein könnte, ZNS-Läsionen zu reparieren, berichtete Dr. Susan Barnett, Universität Glasgow, Schottland. „Axone wachsen beim erwachsenen Menschen im ZNS-Gewebe generell nicht nach. Es gibt aber eine Ausnahme: Das Riechorgan, das die kontinuierliche Regeneration von olfaktorischen Axonen unterstützt. Diese Eigenschaft ist auf Zellen zurückzuführen, die als „olfactory ensheathing cells“ (OECs) bekannt sind“, führte Barnett aus. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass diese Zellen erstaunliche Möglichkeiten bei der Reparatur von ZNS-Läsionen bieten. So ermöglichte diese spezielle Gliazelle in experimentellen Modellen von Querschnittslähmungen ein erneutes axonales Wachstum. „Diese Zellen, die nach der Transplantation eine Remyelinisierung von demyelinisierten Axonen erreichen, besitzen ein enormes Potential für den klinischen Einsatz“, zeigte sich Barnett für die Methode optimistisch.



**Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.**

Einen weiteren interessanten Ansatz zur Therapie von Autoimmun-Erkrankungen lieferte Dr. Robert Anderson, John Radcliffe Hospital, Universität Oxford, England. Mit Hilfe von maßgeschneiderten Peptiden könnte in Zukunft z.B. eine Krankheit wie die Zöliakie behandelt werden. Diese antigenspezifische Therapie zielt bei der Zöliakie auf dominante T-Zell-Epitope im Gluten. So könnte eine Vorbehandlung mit einem Peptid, das zum dominanten T-Zell-Epitop korrespondiert, einen Ausbruch der Erkrankung verhindern. Studien zur Peptid-Behandlung bei Zöliakie laufen bereits und die Ergebnisse könnten hilfreich bei der Behandlung von weiteren Autoimmun-Erkrankungen sein.

Weitere Informationen bei:

Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen e.V.  
(vormals Fördergesellschaft zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen)  
-Universitätshautklinik-  
Schittenhelmstr. 7  
24105 Kiel  
Tel.: 0431-5708125  
Fax: 0431-5708127  
E-mail: [autoimmun.org@gmx.de](mailto:autoimmun.org@gmx.de)