Intrazelluläre Therapieverfahren

Überaktive Zellen, sowohl aufseiten des Immunsystems als auch seitens der ortständigen Zellen des Gelenks und der angrenzenden Gewebe, sind das primäre Ziel einer jeden antirheumatischen Therapie, da diese Entzündung, Schmerz und Destruktion maßgeblich steuern. Trotz der Erfolge der biologischen Wirkstoffe besteht weiterhin der Bedarf an sog. „konventionellen DMARDs“ („disease modifying anti-rheumatic drug“). Dieser Bedarf besteht nicht nur wegen der wesentlich günstigeren Produktionskosten, sondern vor allem, da Biologika in der Regel Kombinationspartner für die maximale Wirkung benötigen und Wirkverluste und Nebenwirkungen bei einer individuellen Einstellung des Patienten die Zahl der reell verfügbaren konventionellen und biologischen Antirheumatika über die Zeit stark einschränken. Da bei den überaktiven Immun-, Entzündungs- und Mesenchymzellen die Zahl der intrazellulär aktivierten Signalkaskaden sehr groß ist, bieten spezifische Therapien gegen diese Zielzellen multiple bzw. eine nahezu unüberschaubare Zahl an Angriffspunkten für neue Therapieentwicklungen.

» Intrazelluläre Verfahren bieten eine große Zahl an Angriffspunkten für neue Therapieentwicklungen

Klaus Frommer *et al.* nehmen sich dieses Problems der „richtigen“ Auswahl eines intrazellulären Signalweges oder Signalmoleküls an und beschreiben die aktuellen Entwicklungen und die Hintergründe, warum gerade die Hemmung dieses „Targetmoleküls“ Erfolg für eine entzün-

dungs- und destruktionshemmende Therapie verspricht oder auch warum ausgewählte Ziele fehlgeschlagen sind. Eine weitere Basis für Neuentwicklungen intrazellulärer Therapieverfahren stellen die bereits langjährig etablierten Medikamente dar, allen voran der Goldstandard Methotrexat. Gernot Keyßer zeigt in seinem Beitrag detailliert auf, wie diese täglich verwendeten Therapeutika tatsächlich in der Zelle wirken und wie deren Effektivität und auch Nebenwirkungen begründet sind. Trotz vieler Fehlschläge, nicht nur in der Rheumatologie, ist eine Gruppe von Hemmern intrazellulärer Signalmoleküle derzeit am kürzesten von der Zulassung für die klinische Anwendung entfernt. Diese sog. Janus-Kinase-Hemmer (JAK-Hemmer) mit ihrem Pilottherapeutikum, dem JAK-Hemmer Tofacitinib, werden von Eva Ostermeier *et al.* im Detail vorgestellt, insbesondere die Studien, die dieses Molekül an die Zulassung herangeführt haben. Natürlich läuft während der Zulassungsphase dieser ersten neuen „small molecules“ die Entwicklung weiterer Medikamente in diesem Feld weiter, und Andrea Rubbert-Roth erläutert in ihrem Beitrag den aktuellen Stand der Entwicklungen der kommenden Jahre ausführlich. Vor allem die „Verwandten“, der JAK-Hemmer, die Tyk- und Syk-Hemmer, aber auch die Tyrosinkinasehemmer scheinen ebenfalls ein substanzielles Potenzial zu haben, für die klinische Anwendung zugelassen zu werden. Es bleibt zu hoffen, dass die den „small molecules“ der ersten Generation, z. B. den frühen MAP-Kinase-Hemmern, nachgesagten hepatischen, gastrointestinalen und zerebralen Nebenwirkungen den kommenden Therapeutika bzw. den damit behandelten Patientin-

nen und Patienten erspart bleiben. Hierbei ist zu betonen, dass trotz der führenden Indikation bei der rheumatoiden Arthritis auch stets der Blick auf die anderen, weniger von therapeutischen Entwicklungen profitierenden rheumatischen Erkrankungen geworfen werden sollte – als bestes Beispiel hierfür sei die sehr gute Effektivität von Methotrexat bei der Psoriasisarthritis und Mycophenolat bei Kollagenosen und Vaskulitiden genannt. Aus rheumatologischer Sicht können wir uns auf jeden Fall über die Erweiterung des therapeutischen Armamentariums in den kommenden Jahren freuen, wenn die Erkenntnisse der Zellbiologie und klinischen Immunologie in der Praxis sichtbar werden.

Ihre

Ulf Müller-Ladner

Elena Neumann

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Müller-Ladner

Abt. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Justus-Liebig Universität Gießen
 Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim
 U.Mueller-Ladner@kerckhoff-klinik.de