

Die Seite des Wissenschaftlichen Beirats

Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats kommentieren aktuelle Entwicklungen zum Thema Schuppenflechte.



Heute:

PD Dr. Sascha Gerdes
Kiel

Signalwege in der Zelle

Die Therapieoptionen von entzündlichen Erkrankungen haben in den letzten Jahren rasant zugenommen. Insbesondere die Entwicklung von zielgerichteten Therapien mit biotechnologisch hergestellten Antikörpern (Biologika) hat die Medizin revolutioniert. Der Wirkmechanismus dieser Biologika zeichnet sich durch die gezielte Bindung der therapeutischen Antikörper an Entzündungsbotenstoffe wie z.B. Zytokine oder deren Rezeptor aus. Somit können die abgefangenen Botenstoffe (Zytokine) nicht mehr an ihren korrespondierenden Rezeptor binden oder der Rezeptor selbst ist durch den therapeutischen Antikörper blockiert. Der entzündliche Signalweg wird unterbrochen und die Zielzellen können nicht mehr durch die Botenstoffe beeinflusst werden. Der Wirkmechanismus der Biologika spielt sich damit außerhalb der Zellen beziehungsweise an ihrer Oberfläche ab. Der entzündliche Signalweg setzt

JAK-Inhibitoren, die neuen, kleinen Moleküle

sich allerdings innerhalb der Zellen fort. Kommt es zu einer Aktivierung von entzündungsfördernden Rezeptoren an der Oberfläche der Zelle, aktivieren diese Rezeptoren bestimmte Enzyme im Inneren der Zelle. Deren Signal, z.B. die Produktion von weiteren Entzündungsbotenstoffen, wird angestoßen; sie sind Vermittler der äußeren Signale an das Zellinnere.

Ein Großteil dieser Enzyme in der Zelle gehört zur Familie der Tyrosinkinase, zu denen auch die für entzündliche Signale wichtigen Januskinase (Abkürzung JAK) gezählt werden. Der römische Gott des Anfangs und des Endes, oder auch der Gott der Türen (Janus) war der Namensgeber für diese Untergruppe der Kinasen. Die häufig genutzte Abkürzung JAK steht für einen weniger poetischen Zusammenhang und gründet sich auf die englischen Wörter „just another kinase“ („einfach nur eine weitere Kinase“).

Wirkung bei vielen Erkrankungen

Die Familie der Januskinase besteht aus vier verschiedenen Proteinen, JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 (Tyrosinkinase 2). Sie befinden sich immer als Zweierpaar an der Zellinnenseite eines Rezeptors und können in allen Kombinationen aus den vier Familien-

mitgliedern bestehen. Januskinase sind nicht spezifisch für die Vermittlung einzelner Botenstoffe. Januskinase sind in verschiedenen Zweierkombinationen an verschiedenen Rezeptoren in verschiedenen Zellen vorhanden. Aus diesem Grund sind Januskinase ein interessantes Ziel für einen therapeutischen Eingriff bei vielen verschiedenen Erkrankungen, unter anderem bei chronischen Entzündungsprozessen. Hierzu zählen neben rheumatologischen Erkrankungen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch chronisch entzündliche Hauterkrankungen wie Psoriasis und das atopische Ekzem (Neurodermitis) sowie auch Haarausfall (alopecia areata).

Gabe als Tablette

Ein Vorteil dieser neuen Medikamentengruppe, die als Hemmer der Januskinase (JAK-Inhibitoren) bezeichnet werden, ist ihre geringe Molekulargröße. Sie werden synthetisch hergestellt und sind im Gegensatz zu den Biologika als Tabletten verfügbar. Aufgrund der geringen Größe der Moleküle können diese in die Zielzellen eindringen und dort die entsprechenden Januskinase blockieren (inhibieren) und somit die Vermittlung von entzündlichen Signalen in der Zelle verhindern.

Aufgrund dieser Eigenschaft werden die JAK-Inhibitoren wie auch andere intrazellulär wirksame Medikamente als „small molecules“ („kleine Moleküle“) bezeichnet.

Ein weiterer Unterschied zu der Gruppe der Biologika ist, dass die Wirkung der JAK-Inhibitoren weniger spezifisch nur einen bestimmten Signalweg blockiert, sondern häufig die Signale mehrerer verschiedener Botenstoffe gleichzeitig unterbricht. Damit ist die Unterdrückung von entzündlichen Signalwegen etwas „breiter“ als bei den meisten Biologika. Aufgrund dieser breiteren Wirkung ist die Entwicklung von JAK-Inhibitoren häufig eine Herausforderung. Verschiedene JAK-Inhibitoren können sich sehr stark voneinander unterscheiden. Der Unterschied liegt vor allem daran, welche der vier Familienmitglieder (JAK1, JAK2, JAK3 oder TYK2) der Januskinasen wie stark beeinflusst werden. Eine Unterdrückung von JAK2 ist zum Beispiel bei Erkrankungen der Blutbildung gewünscht. Bei entzündlichen Erkrankungen sollte die Wirkung eher vermieden und die Unterdrückung von JAK1 und TYK2 angestrebt werden.

Zulassung für Psoriasis-Arthritis

Mit Tofacitinib und Baricitinib stehen nun die ersten beiden JAK-Inhibitoren zur Verfügung, die zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis, einer entzündlichen Gelenkerkrankung, zugelassen wurden. Tofacitinib hemmt bevorzugt JAK1 und JAK3, während Baricitinib eine stärkere Wirkung auf JAK1 und JAK2 zeigt. Seit Mitte 2018 ist Tofacitinib auch zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis in

Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen. Der Wirkstoff kann somit erstmals auch für Patienten, die parallel eine Psoriasis vulgaris und eine aktive Psoriasis-Arthritis haben, verordnet werden. Im August erfolgte die Erweiterung der Zulassung von Tofacitinib für die aktive mittelschwere bis schwere Darmerkrankung Colitis ulcerosa.

Welche Nebenwirkungen sind bei der Therapie mit JAK-Inhibitoren zu beachten?

Das Nebenwirkungsprofil der JAK-Inhibitoren kann sich deutlich unterscheiden, je nachdem welche Untergruppen der Januskinasen wie stark gehemmt werden. Prinzipiell sollte eine Gabe während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Erfahrungen sind bisher nicht ausreichend, um sicher beurteilen zu können, ob eine Behandlung während der Schwangerschaft unbedenklich ist. Auch sollten chronische und schwerwiegende Infektionen vor der Einleitung einer Therapie mit JAK-Inhibitoren unbedingt ausgeschlossen werden. Empfohlen werden der Ausschluss einer Tuberkulose und virale Leberentzündungen (Hepatitis) sowie Blutuntersuchungen vor und während der Therapie. Bei Tofacitinib sollte vor allem das Blutbild und bei Baricitinib die Blutfettwerte kontrolliert werden. Unter einer laufenden Therapie mit JAK-Inhibitoren wurden virale Infektionen beobachtet. Es sollte deshalb neben Infekten im Allgemeinen, ganz besonders auf das Auftreten von Gürtelrose oder anderen Infektionen mit Herpesviren geachtet werden.

Für welche dermatologischen Erkrankungen könnten JAK-Inhibitoren zukünftig therapeutisch genutzt werden?

Besonders die beiden chronischen entzündlichen Hauterkrankungen Psoriasis und das atopische Ekzem (Neurodermitis) könnten Indikationen für eine Therapie mit JAK-Inhibitor sein. Tofacitinib ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis am besten untersucht. In mehreren klinischen Studien konnte eine gute Effektivität gezeigt werden. Hierbei war die tägliche Gabe von zweimal 10 Milligramm (mg) am effektivsten und vergleichbar mit der Wirksamkeit des Biologikums Etanercept. Allerdings entspricht die Dosierung damit der Dosierung für Colitis ulcerosa und ist doppelt so hoch wie die zugelassene Dosierung zur Therapie einer rheumatologischen Grunderkrankung.

Andere JAK-Inhibitoren unter anderem Baricitinib sind derweil noch in der klinischen Erprobung. Eine Zulassung zur Behandlung einer Psoriasis existiert bisher nicht. Aufgrund der vielfältigen anderen Therapieoptionen ist es schwer abzuschätzen, ob jemals ein JAK-Inhibitor zur systemischen Behandlung einer Psoriasis zugelassen wird.

Interessant ist auch die Entwicklung von topischen Präparaten mit JAK-Inhibitoren. Vielleicht wird in der Zukunft dieses Therapieprinzip die Optionen der äußerlichen Therapien erweitern. ■

Literatur beim Verfasser