

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Kongressbericht: Neue Ansätze in
der Rheumatologie**

Hasenöhr N

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2013; 20 (1), 31

Homepage:

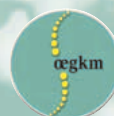
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Neue Ansätze in der Rheumatologie

■ Einleitung

„Seit dem Beginn der Biologika-Ära haben wir uns damit befasst, Zytokine oder ihre Rezeptoren zu hemmen“, erläuterte **Priv.-Doz. Dr. Daniel Aletaha**, Klin. Abt. f. Rheumatologie, Univ.-Klin. f. Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. „Dazu wurden Antikörper oder komplexe Proteinkonstrukte verwendet, was u. a. bedeutet, dass diese Therapien nicht oral verabreicht werden können.“

„Die Verwendung von ‚Small Molecules‘ ist *per se* auch nichts Neues“, fuhr der Rheumatologe fort, „denn z. B. ist auch Methotrexat ein kleines Molekül. Was hingegen wirklich neu ist, ist der Einsatz von Small Molecules, die innerhalb der Zelle gezielt auf bestimmte Schritte der Signalübertragung wirken.“

■ Intrazelluläre Signalwege hemmen

Über unterschiedliche membranständige Rezeptoren werden verschiedene Signalübertragungswege – wie z. B. der Januskinase/„Signal Transducer and Activator of Transcription“- (JAK/STAT-) oder der „Spleen Tyrosine Kinase“- (Syk-) Pathway – aktiviert. „Dieses System ist zum Teil redundant, sodass ein Rezeptor mehrere Signalwege aktivieren und umgekehrt ein Signalweg von mehreren Rezeptoren angesprochen werden kann“, erklärte Aletaha.

Am Beispiel des JAK-Signalwegs lässt sich schematisch erklären, wie die intrazelluläre Signalübertragung funktioniert. „Wenn ein Zytokin an den entsprechenden Rezeptor bindet, kommt es zur Polymerisation des Rezeptors und zur Aktivierung der assoziierten Januskinasen am intrazellulären Teil des Rezeptors. Die aktiven JAKs phosphorylieren STATs, die daraufhin ein Dimer bilden, in den Zellkern wandern und dort die Transkription bestimmter Gene aktivieren“, referierte der Rheumatologe.

Tofacitinib ist ein JAK-Inhibitor, der die Autophosphorylierung und damit die Aktivierung der JAKs verhindert. Dies verhindert die Bindung von STATs an den Rezeptor, deren Phosphorylierung und Dimerisierung. Somit ist der JAK/STAT-Signalweg unterbrochen.

JAK/STAT wurde in der Synovia von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) nachgewiesen, und zwar in Zellen mit dendritischer Morphologie. „Es handelt sich somit um einen für die Rheumatologie relevanten Mechanismus“, ergänzte Aletaha.

■ Orale Therapien in Entwicklung

Zurzeit sind mehrere orale RA-Therapeutika, die als Inhibitoren intrazellulärer Signalwege wirken, in Entwicklung. Der bereits erwähnte JAK-Inhibitor Tofacitinib ist in den USA bereits zugelassen und befindet sich derzeit im Zulassungsprozess für

die EU, der Syk-Hemmer Fostamatinib in Phase III, die JAK-Inhibitoren Baricitinib, VX-509 und GLPG0634 in Phase II.

■ Daten zu Tofacitinib

Beispielhaft seien im Folgenden einige klinische Daten für Tofacitinib dargestellt*. In der „ORAL Standard“-Studie wurden RA-Patienten, die unzureichend auf Methotrexat (MTX) allein ansprachen, entweder mit 5 mg oder 10 mg Tofacitinib (jeweils 2× tägl.) oder mit 40 mg Adalimumab alle 2 Wochen oder mit Placebo behandelt (alle Patienten erhielten weiterhin MTX). „Alle 3 Verumgruppen waren signifikant besser als Placebo. Bei manchen Parametern, wie der Rate von Patienten, die nach 6 Monaten einen DAS28 < 2,6 aufwiesen, schnitt Tofacitinib in der 10-mg-Dosierung am besten ab“, sagte Aletaha.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der „ORAL Step“-Studie auch für Patienten, die unzureichend auf die Kombination MTX plus TNF α -Inhibitor angesprochen hatten. Hier waren beide Dosierungen von Tofacitinib (5 und 10 mg) Placebo signifikant überlegen (auch hier hatten alle Patienten MTX weiter erhalten, nicht jedoch den TNF α -Blocker).

Was Nebenwirkungen (UAWs) angeht, so waren die meisten UAWs leicht bis mittelschwer, wobei Infektionen am häufigsten auftraten. „Schwerwiegende UAWs und Therapieabbrüche aufgrund von UAWs waren selten“, betonte Aletaha. „Die Infektionsraten unter Tofacitinib sind etwa mit jenen aus publizierten Studien mit DMARDs plus Biologika vergleichbar, wobei bestimmte Signale wie vermehrtes Auftreten von Gürtelrose noch weiterer Erkenntnisse bedürfen“, so der Rheumatologe.

■ Fazit

Diese neuen Ansätze in der Rheumatologie stellen möglicherweise eine Alternative für Patienten dar, die kein Ansprechen auf die bisher verfügbaren Therapien zeigen oder auf eine orale Verabreichung reflektieren.

Autor: Dr. Norbert Hasenöhl

Quelle: „Neue Ansätze in der Rheumatologie – Auf dem Januskinase-Signalweg zur intrazellulären Entzündungshemmung“, Satellitensymposium von Pfizer im Rahmen der Jahrestagung der „Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation“ (ÖGR), Freitag, 23. November 2012, Wien

Literatur:

Beim Verfasser

* Im Vortrag von Doz. Aletaha wurden die klinischen Daten für alle erwähnten Substanzen – Fostamatinib, Baricitinib, VX-509, GLPG0634 und Tofacitinib – gleichwertig dargestellt. Aus Gründen der Textlänge können hier jedoch nicht alle diese Studien referiert werden.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)