Therapiemöglichkeiten bei kutanem Lupus erythematodes

Little AJ, Vesely MD et al. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. Yale J Biol Med 2020; 93: 81–95

Der kutane Lupus erythematodes (CLE) ist eine Autoimmunerkrankung der Haut mit erheblicher Morbidität. Die derzeitigen Behandlungsmethoden reichen oft nicht aus, um die Krankheit unter Kontrolle zu bringen. Little und Vesely beleuchten das aktuelle Wissen der Immunpathogenese des CLE, die aktuelle Studienlandschaft und die Entwicklung zukünftiger therapeutischer Strategien auf der Grundlage neuer Erkenntnisse über die Pathogenese der Erkrankung.

Sowohl beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) als auch beim CLE handelt es sich um multifaktorielle Erkrankungen, bei denen eine komplexe Wechselwirkung zwischen Umweltbelastungen und genetischer Anfälligkeit auftritt, die eine Dysregulation des Immunsystems auslöst, was letztlich zur Erkrankung führt.

Die Pathogenese des CLE

Über genetische Studien konnten genetische Polymorphismen, Mutationen und Risikoallele in CLE-Populationen identifiziert werden. Eine Vielzahl dieser Gene ist an Signalwegen beteiligt, die die Funktion der angeborenen und adaptiven Immunantwort beeinflussen und zu einer Dysregulation des Immunsystems führen können. Außerdem ist die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht seit langem als Risikofaktor für die Entwicklung von Autoimmunkrankheiten bekannt. Kürzlich durchgeführte Studien zeigen, dass der Transkriptionsfaktor VGLL3 (*Vestigial-like family member 3*) möglicherweise zur Ausbildung einer Autoimmunerkrankung bei Frauen beitragen kann. Zusätzlich zu genetischen Mutationen und Polymorphismen, die einen CLE begünstigen, können auch epigenetische Variationen zu einer dysregulierten Genexpression führen und einen CLE auslösen. Auch Umweltfaktoren können die Entstehung eines CLE begünstigen. Bspw. setzt die Bestrahlung mit UV-Licht Zytokine und Chemokine frei und stellt somit einen Risikofaktor für CLE dar. Auch das Rauchen von Zigaretten und die Einnahme von Drogen und Medikamenten werden mit CLE in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse von Studien, in denen das Mikrobiom von SLE-Patienten untersucht wurde, lassen vermuten, dass auch Wirts-Mikroben-Interaktionen zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen beitragen. Erkenntnisse aus genetischen Studien und umweltbedingte Auslöser implizieren sowohl angeborene als auch adaptive Immunkomponenten.

Die Behandlung eines CLE

Obwohl es bisher keine von der FDA zugelassenen Medikamente für die Behandlung eines CLE gibt, gibt es Therapien, die bei vielen Patienten wirksam sind. Die meisten Medikamente sind Immunsuppressiva oder ursprünglich zur Behandlung eines SLE gedacht. Ärzte behandeln Patienten mit CLE oftmals erfolgreich mit Kortikosteroiden und Malariamedikamenten wie Hydroxychloroquin. In schwierig zu behandelnden Fällen setzen Ärzte auch andere breite Immunsuppressiva wie systemische Kortikosteroide, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Azathioprin und Cyclosporin mit unterschiedlichem Erfolg ein. Aktuell werden mehrere unterschiedliche Strategien zur Regulation des Immunsystems untersucht, um die CLE-Symptome zu lindern. Insbesondere Therapien gegen plasmazytoide dendritische Zellen und die B-Zell-Signalisierung scheinen vielversprechend zu sein. Als erfolgreichste therapeutische Strategie bei kutanen Autoimmunkrankheiten erwies sich bisher eine Hemmung von Zytokinen, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Dieser Ansatz revolutionierte bereits die Behandlung von Psoriasis und atopischer Dermatitis. Auch niedermolekulare Janus-Kinase-Inhibitoren zeigen therapeutisches Potenzial. Außerdem haben sich Phosphodiesterase-4-Inhibitoren als ein neuer Ansatz zur Therapie eines CLE hervorgetan. Ein weiterer innovativer Ansatz für die Behandlung eines CLE ist die Anwendung des adoptiven Zelltransfers (ACT) mit regulatorischen T-Zellen zur Induktion einer Immun-Toleranz. Dieser Ansatz befindet sich jedoch erst ganz am Anfang der Entwicklung.

FAZIT

Aktuell laufende klinische Studien, die an den pathogenen Mechanismen des CLE forschen, zeigen vielversprechendes Potenzial. Die Immunpathogenese ist jedoch noch weitgehend unverstanden, so die Autoren. Es besteht ein großer Bedarf, die Pathogenese des CLE weiter zu analysieren, um die Entwicklung zukünftiger immuntherapeutischer Strategien voranzutreiben.

Dr. Maddalena Angela Di Lellis, Tübingen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.