

## Neue, gezielte Therapien gegen Fibrose

### Neues aus der Forschung: Neue, gezielte Therapien gegen Fibrose in klinischen Studien Prof. Dr. Oliver Distler, Zürich

Die Therapiemöglichkeiten der systemischen Sklerose (SSc) haben sich in den letzten Jahren bemerkenswert entwickelt. Dies betrifft vor allem die verschiedenen Organmanifestationen, für die heutzutage eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung steht. Die grössten Fortschritte wurden dabei für den Lungenhochdruck erzielt. Hierfür gab es noch bis in die 90er Jahre keinerlei spezifische Medikamente. Heute hat man nicht nur gelernt, den Lungenhochdruck wesentlich früher zu erkennen, man kann auch mit speziell für den Lungenhochdruck entwickelten Medikamenten sehr gut behandeln. Dadurch hat die Lebensqualität der Betroffenen deutlich zugenommen, und auch die Gesamtprognose und das Überleben sind besser geworden. Ähnlich stehen spezielle Behandlungsmöglichkeiten beispielsweise für das Sodbrennen, die Nierenkrise oder die Durchblutungsstörungen der Finger zur Verfügung.

Anders sieht es leider für die Behandlung der Gesamterkrankung und speziell der Bindegewebsvermehrung (Fibrose) aus, die der Erkrankung den Namen gibt (Sklerodermie = harte Haut). Die Fibrose ist für eine Vielzahl von Veränderungen bei den Sklerodermie-Betroffenen verantwortlich, am augenscheinlichsten ist dies bei der Hautfibrose und der Lungenfibrose, sie spielt aber auch bei anderen Organveränderungen eine Rolle. Die Empfehlungen der European League against Rheumatism (EULAR) fassen die aktuellen Therapiemöglichkeiten der Fibrose zusammen: Vollständig geeignet ist kein Medikament. Es gibt gewisse Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit von Methotrexat, die aber auf älteren und teilweise kleineren Studien beruht. Methotrexat wird daher manchmal bei Hautfibrose eingesetzt, vor allem wenn parallel eine Gelenkentzündung vorliegt. Cyclophosphamid (Endoxan) ist ebenfalls ein Medikament, welches das Immunsystem unterdrückt und eine Wirkung bei manchen Patienten mit Lungenfibrose gezeigt hat. Aber auch hier sind die Effekte bestenfalls moderat und Cyclophosphamid sollte wegen Langzeitnebenwirkungen nur eine kürzere Zeit (maximal 6-12 Monate) gegeben werden. Schliesslich gibt es noch die autologe Stammzelltransplantation, die ein wirksames, aber nebenwirkungsreiches Therapieverfahren darstellt und daher nur für ausgesuchte Patienten mit sehr schlechter Prognose verwendet wird.

Erfreulicherweise haben sich in der Grundlagenforschung über die Entstehungsmechanismen der Fibrose in den letzten Jahren entscheidende Durchbrüche ergeben. Es konnten Stoffwechselwege identifiziert werden, die für die Entstehung der Fibrose von grosser Bedeutung sind. Darauf basierend wurden Medikamente entwickelt, die spezifisch gegen diese Stoffwechselwege gerichtet sind. Auf diesem Wege sind neue Medikamente entstanden, die speziell gegen die Fibrose gerichtet sind. Diese wurden in zahlreichen präklinischen Experimenten getestet (sowohl in Zellkulturversuchen als auch in Tierexperimenten) und zeigten dort vielversprechende Ergebnisse bei einer guten Verträglichkeit.

In einem weiteren Schritt werden diese teilweise neuen Medikamente nun nach den vielversprechenden Voruntersuchungen bei Patienten mit Sklerodermie geprüft. Hierbei handelt es sich um grosse internationale Studien, an denen sich zahlreiche Sklerodermie Zentren auf der ganzen Welt, insbesondere in Europa und den USA, beteiligen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Medikamente, die derzeit getestet werden oder in Kürze in die Testung gehen werden. Auch in der Schweiz werden diese Studien an mehreren Zentren durchgeführt, sodass diese neuen vielversprechenden Medikamente auch für unsere Patienten zur Verfügung stehen. Üblicherweise werden Patienten mit kurzer Krankheitsdauer (je nach Studie zwischen 18 Monaten und 5 Jahren) und bedeutender Haut-Fibrose oder Lungenfibrose gesucht. Diese Studien werden als Placebo Studien durchgeführt. Diese neuen Entwicklungen wecken grosse Hoffnungen für eine wirksame Therapie der Fibrose und der systemischen Sklerose allgemein. In der Tat hat beispielsweise eine Voruntersuchung mit dem Medikament Tocilizumab sehr gute Effekte bei Patienten mit systemischer Sklerose im Vergleich zur Placebo - Behandlung gezeigt. Sollten sich diese vielversprechenden

Ergebnisse in den aktuellen Studien bestätigen, so ist eine Zulassung von wirksamen Medikamenten in einigen Jahren zu erwarten.

Sollten Sie an einer Mitwirkung an den erwähnten Studien interessiert sein, wenden Sie sich bitte für weitere Informationen über unten stehenden Kontakt an uns. Wir teilen Ihnen dann auch gerne ein Studienzentrum in Ihrer Nähe mit. Bitte informieren Sie auch Ihre Mitbetroffenen über die verfügbaren Studien.

Tabelle: Neue Therapien in der klinischen Testung

Zielmolekül	Medikament	Welche Patienten?
Lösliche Guanylat Zykklase	Riociguat sGC Stimulator	Hautfibrose mit diffuser Verteilung Krankheitsdauer < 18 Monate
Multiple Tyrosinkinasen	Nintedanib Tyrosinkinaseinhibitor	Lungenfibrose > 10% des Lungengewebes betreffend Krankheitsdauer < 5 Jahre
Serotonin Rezeptor 2	Tergurid 5-HT2 Antagonist	Hautfibrose mit diffuser Verteilung Krankheitsdauer < 18 Monate
Interleukin-6	Tocilizumab Antikörper gegen den Interleukin-6 Rezeptor	Hautfibrose mit Entzündung Krankheitsdauer < 5 Jahre
PPAR	IVA-337 Pan-PPAR Agonist	Hautfibrose mit diffuser Verteilung Krankheitsdauer < 3 Jahre

**Prof. Dr. Oliver Distler**

Klinik für Rheumatologie - UniversitätsSpital Zürich  
sklerodermie@usz.ch - 044 255 29 77

Januar 2017