

Polyautoimmunerkrankungen und die Bedeutung einheitlicher Aspekte verschiedener Autoimmunerkrankungen für zukünftige Therapieansätze

Zusammenfassung der Plenary-Session „PL03“, präsentiert am virtuellen 12th International Congress on Autoimmunity 2021

Polyautoimmunität beschreibt das gemeinsame Auftreten verschiedener Autoimmunerkrankungen (AIDs, Autoimmune Diseases) bei ein und derselben Person und unterstützt dadurch die Theorie, dass unterschiedliche AIDs ähnliche immunogenetische Mechanismen teilen („Tautologie der AIDs“, autoimmune tautology).¹ In einer Plenary Session des virtuellen International Congress on Autoimmunity präsentierten Experten aktuelle Daten zu diesem Phänomen und diskutierten die darauf basierende Idee der einheitlichen Anwendbarkeit spezifischer Therapieansätze für mehrere AIDs.

Definitionen und Begriffserklärungen rund um Polyautoimmunerkrankungen

Bei Polyautoimmunerkrankungen (PolyAIDs) unterscheidet man zwischen latenten und manifesten PolyAIDs. Eine latente PolyAID besteht bei Nachweisbarkeit von Autoantikörpern, die nicht mit einer bereits diagnostizierten AID des Patienten zusammenhängen, und wenn keine klinische Manifestation der Antikörper-assoziierten AID auftritt (Tabelle 1).² Der Übergang einer latenten zu einer manifesten PolyAID, die durch das Auftreten von klinischen Symptomen wie auch den assoziierten Biomarkern oder Antikörpern von mindestens zwei unterschiedlichen AIDs charakterisiert ist, kann mehrere Jahre dauern.

Auch können gleichzeitig latente und manifeste Formen der unterschiedlichen AIDs vorliegen. Bei manifesten PolyAIDs können sowohl systemische aber auch isolierte, Organ-spezifische klinische Manifestationen vorliegen. Ein multiples Autoimmunsyndrom (MAS) ist die Erweiterung der PolyAID und liegt vor, wenn drei oder mehr AIDs bei einem Patienten festgestellt werden. Den Experten zufolge löst die Definition der PolyAID den Begriff der sekundären Autoimmunerkrankung ab.³ Auch das polyendokrine Autoimmunsyndrom (PAS) wird als eine Form der PolyAID definiert (PAS II-IV als MAS eingestuft).⁴

Tabelle 1: Entwicklung und Kriterien zur Diagnosestellung einer latenten oder manifesten PolyAID

Autoimmunität	latent	Anwesenheit von Autoantikörpern oder anderer Biomarker ohne klinische Symptome und Anzeichen einer Autoimmunerkrankung (AID); auch bekannt als präklinische Autoimmunerkrankung.
	manifest	Anwesenheit von klinischen Symptomen oder Anzeichen als Konsequenz einer T-Zell-Aktivierung (z. B. positive Gewebepiopsie) oder B-Zell-Aktivierung (z. B. Auftreten spezifischer Autoantikörper), die die Erkrankung bestätigen.
Polyautoimmunität	latent	Anwesenheit von Autoantikörpern oder anderer Biomarker, die auf eine Autoimmunreaktion hinweisen aber unspezifisch zur vorliegenden Autoimmunerkrankung sind. Es gibt keine klinischen Symptome und Anzeichen einer zusätzlichen Autoimmunerkrankung (AID). Bei einer erweiterten Polyautoimmunität liegen Autoantikörper oder andere Biomarker von mindestens zwei AIDs vor.
	manifest	Vorhandensein von zwei oder mehr bestätigten, klinisch manifestierten AIDs in einem Patienten. Bei einem multiplen Autoimmunsyndrom (MAS) liegen drei oder mehr AIDs vor. Eine latente und manifeste Polyautoimmunität kann gleichzeitig vorliegen, ebenfalls systemische oder organspezifische AIDs.

Häufigkeit von Polyautoimmunerkrankungen mit rheumatologischer Relevanz

In der rheumatologischen Praxis sind PolyAIDs keine Seltenheit mehr. Bei rund 14 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sowie bei 13,6–41 % der Patienten, die an systemischem Lupus erythematodes (SLE) erkrankt sind, tritt im Lauf der Krankengeschichte eine PolyAID auf.^{5,6} Ein MAS kann bei 0,9–2,4 % der RA-Patienten sowie bei rund 10 % der SLE-Patienten nachgewiesen werden.^{5,6,7} Zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen, die zusätzlich zu einer RA diagnostiziert werden, zählen Psoriasis (20 %), Sjögren-Syndrom (5,2–7,3 %), Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (AITD; 3,7–8 %) und SLE (2,5 %).^{5,6} In Zusammenhang mit SLE werden Sjögren-Syndrom (14,1 %), Antiphospholipidsyndrom (13,7 %) und AITD (7,9 %) als häufigste Polyautoimmun- ausprägungen genannt.^{5,6,7} Neben Antikörpern gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENAs: anti-SSA/Ro, anti-SSB/La und anti-RNP) wurden auch das familiäre Auftreten von (Poly)AIDs, das weibliche Geschlecht sowie Übergewicht als Risikofaktoren für die Entstehung einer Polyautoimmunerkrankung bei rheumatologischen AID Patienten identifiziert.^{5,6} Die Experten diskutierten über den protektiven Wirkmechanismus von Hydroxychloroquin und befürworteten den Einsatz des Medikamentes bei PolyAIDs.

Juvenile Polyautoimmunerkrankungen: das häufige, aber unterschätzte Phänomen

In einer aktuellen Studie mit 313 pädiatrischen Polyautoimmunpatienten wurde gezeigt, dass auch bei jungen Patienten das weibliche Geschlecht (86 % weiblich), die familiäre Häufigkeit von AIDs (34,18 %) sowie unterschiedliche AID-Serummarker (Tabelle 2) Risikofaktoren für die Entstehungen einer PolyAID darstellen.⁸ Das durchschnittliche Alter, in dem eine PolyAID diagnostiziert wurde, lag bei 10,45 Jahren, wobei das Alter der Patienten variierte, abhängig davon, ob die PolyAID sequenziell oder simultan auftrat (Abbildung 1).⁸ Die Experten zeigten sich einig, dass pädiatrische Patienten mit AIDs systematisch auf PolyAID untersucht werden sollten, und dass die neu präsentierten Daten zukünftig in der Praxis helfen können, diese häufig auftretende Erkrankung früher zu diagnostizieren.

Tabelle 2: Häufigkeit individueller Serummarker bei pädiatrischen PolyAID Patienten (n=313)

Serummarker	Häufigkeit
ANAs	80,70 %
ENAs*	67,05 %
Anti-Cardiolipin Antikörper	59,24 %
Lupus Antikoagulans	50,04 %
Anti-Schilddrüsen Antikörper**	50,42 %
Rheumafaktor	24,70 %
Anti-dsDNA Antikörper	71,36 %

* anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm, anti-RNP

** anti-TPO- oder anti-TG-Antikörper

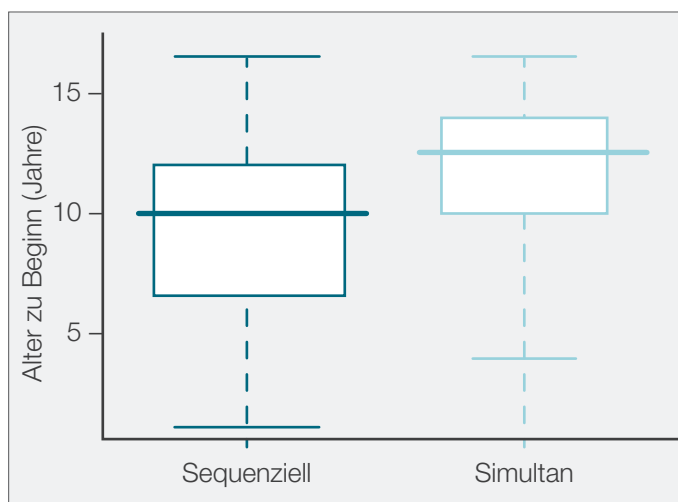


Abbildung 1: Alter der juvenilen PolyAID-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Umkehrung der Autoimmunität als einheitlicher Lösungsansatz?

Am Beispiel unterschiedlicher bullöser Autoimmundermatosen wurde die erfolgreiche Kombination des monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) vorgestellt.⁹ Durch die Kombination der beiden Therapieansätze wird sowohl die Entzündungsreaktion als auch die Autoantikörperproduktion reduziert, wodurch eine Normalisierung des Immunsystems (Homöostase) sowie eine langanhaltende klinische Remission erreicht werden können. Der Einsatz dieses Protokolls wird vor allem bei Patienten mit rezidivierenden bullösen Autoimmundermatosen, die auf

konventionelle Therapien nicht ansprechen, empfohlen. Die Experten hoffen auf eine Ausweitung der aktuellen Studien, um zu untersuchen, ob dieses vielversprechende Protokoll auch bei anderen AIDs erfolgreich eingesetzt und tatsächlich ein einheitlicher Therapieansatz bei unterschiedlichen AIDs verfolgt werden kann.

Regulierung der Selbsttoleranz des Immunsystems mithilfe von Interleukin-2

Die Wirkung der regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) auf die Unterdrückung von Autoimmunität bzw. die Regulierung der Selbsttoleranz des Immunsystems steht in direktem Zusammenhang mit dem Zytokin Interleukin-2 (IL-2). Mithilfe von niedrigdosiertem IL-2 können induzierte T_{reg} produziert werden, die in der Therapie von chronisch-entzündlichen AIDs vielversprechende Optionen darstellen. In aktuellen Studien wurden Wirksamkeit und Sicherheit eines rekombinanten humanen niedrigdosiertem IL-2 bei unterschiedlichen AIDs untersucht.^{10,11} Die ersten Erfolge sowie das gute Sicherheitsprofil stellen eine interessante Möglichkeit für den therapeutischen Einsatz von niedrig-dosiertem IL-2 bei unterschiedlichen AIDs dar. Die Experten erwarten mit Spannung die Ergebnisse weiterführender Studien.

Literatur

1. Anaya JM. Arthritis Res Ther 2010;12:147.
2. Anaya JM et al. J Transl Autoimmun 2021;4:100091.
3. Rojas-Villarraga A et al. Autoimmune Dis 2012;254319.
4. Anaya AM et al. Expert Review of Clinical Immunology 2007;3(4):623–635.
5. Ordoñez-Cañizares MC et al. J Clin Rheumatol 2020 Sep 18. doi: 10.1097/RHU.0000000000001574.
6. Mena-Vázquez N et al. Rheumatology (Oxford) 2020;59(8):2043-2051.
7. Anaya JM et al. Front Immunol. 2016 Apr 26;7:139.
8. Malagón C et al. Autoimmun Rev 2019;18(4):369-381.
9. Ahmed AR et al. Front Immunol. 2018;9:1189.
10. Rosenzweig M et al. Ann Rheum Dis. 2019;78(2):209-217.
11. He J et al. Ann Rheum Dis 2020;79(1):141-149.

Fazit

Aufgrund der Häufigkeit von PolyAIDs bei Rheumapatienten spielt für erwachsene Patienten die serologische Differenzierung bei klinischen Manifestationen, die der bereits diagnostizierten AID nicht zugeordnet werden können, eine wichtige Rolle. Pädiatrische Patienten sollten beim ersten Auftreten einer AID sowie bei Folgeuntersuchungen ein umfangreiches serologisches Screening erhalten, da bei dieser Patientengruppe eine PolyAID häufiger als bei erwachsenen Patienten auftritt.

Neue Therapieansätze zeigen bei unterschiedlichen AIDs vielversprechende Erfolge, wodurch sie für PolyAID-Patienten von besonderem Interesse sind. Um bestmögliche Ergebnisse in der Therapie zu erzielen ist es wichtig, bereits latente PolyAIDs mittels serologischen Tests zu diagnostizieren und frühzeitig Gegenmaßnahmen zu ergreifen, um die Manifestation der PolyAID bzw. eines MAS zu verhindern.

Jetzt mehr erfahren unter thermofisher.com/elia

© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden 185158.AI.EU2.DE.v1.21

Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 8050, Fax +49 761 47 805338

Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 270 20 20, Fax +43 1 270 20 20 20

Thermo Fisher Diagnostics AG, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 40 50, Fax +41 43 343 40 51

ThermoFisher
SCIENTIFIC