

Arzneimittel-induzierte Autoimmunreaktion

Charlotte Huber*, Karl Skriner

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

*Absolventin des Masterstudiengangs Toxikologie

Hintergrund

Das Immunsystem unterscheidet normalerweise zwischen körpereigenen und körperfremden Antigenen. Bei einer Autoimmunerkrankung ist eine solche Differenzierung oft nicht mehr ausreichend möglich, wodurch B- und T-Lymphozyten durch die Erkennung von Selbstantigenen aktiviert werden und in weiterer Folge eine Gewebeerstörung auslösen. Neben Infektionen mit Krankheitserregern, genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen können auch Arzneimittel Auslöser für Autoimmunerkrankungen sein.^{1,2} Arzneimittel-induzierte Autoimmunreaktionen (DIA „drug-induced autoimmunity“) zeichnen sich dadurch aus, dass der Patient vor Beginn der Behandlung keine Symptome einer Autoimmunreaktion aufweist, sondern diese erst während der Einnahme entstehen (ein Monat bis zehn Jahre) und nach Absetzen der Medikamente nachlassen bzw. vollkommen reversibel sind³. Darüber hinaus werden Autoantikörper gebildet, welche wichtige Marker für die Diagnose von Arzneimittel-induziertem Lupus (DIL „drug induced lupus“) darstellen. So sind antinukleäre Antikörper (ANA) sowohl im Serum von Autoimmunpatienten, als auch im Serum von Patienten mit DIA detektierbar.²

Arzneimittel-induzierter Lupus als bekanntestes Beispiel

Von etwa 80 bekannten Autoimmunerkrankungen-auslösenden Arzneimitteln sind Procainamid und Hydralazin die am besten beschriebenen. Aber auch Biologika, wie Anti-TNF- und Interferon- α -Medikamente, welche erst seit kurzem bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, sind ein Risikopotential. Allerdings entsteht nur bei etwa 0,5% der mit

Biologika behandelten Patienten ein DIL, welcher sich klinisch wie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE) präsentiert. Hauptsymptome sind v.a. Fieber und Gelenkbeschwerden, ferner auch Pleuritis und Perikarditis. In seltenen Fällen sind auch die Nieren und das Nervensystem beteiligt. Die Schwere der Erkrankung kann jedoch sehr unterschiedlich sein, weswegen es nicht möglich ist, präzise Leitlinien für die Diagnostik von DIL zu formulieren. Oft werden wegen zu weniger Anzeichen die frühen Symptome ignoriert und der DIL wird nicht diagnostiziert. Hier können Autoantikörper beitragen, die Erkrankung mithilfe der bekannten klinischen Parameter (Anti-Chromatin- oder anti-Nukleosom-Antikörper sowie anti-Histon-AK) zu erkennen. Da diese AK auch in SLE zu detektieren sind, sollten zur Unterscheidung zusätzlich noch SLE-assoziierte AK wie native DNA, Sm, RNP, SS-A/Ro, SS-B/La oder andere nukleare Antigene bestimmt werden⁴. Bei einer anti-TNF-Therapie bilden 3-64% der Patienten anti-DNA und 11-53% ANAs, aber nur 0,18-0,41% erkranken an DIL. Darüber hinaus sind zum Beispiel Frauen häufiger von DIL betroffen⁴. Als Ursache werden genetische Faktoren, das Komplement und epigenetische Veränderungen von Immunzellen durch die Arzneimittel angesehen. Es gibt viele verschiedene Theorien über den Entstehungsmechanismus von DIL. So besteht die Möglichkeit, dass Lymphozyten durch Arzneimittel-Makromolekül-Komplexe aktiviert werden, die Methylierung der DNA der Immunzellen verändert wird und deren Zytotoxizität zur Freisetzung von Autoantigenen und dadurch die Immuntoleranz gestört wird.⁴ Die Adsorption des DIL-auslösenden Medikamentes als Hapten auf ein körpereigenes Peptid- oder Proteinmolekül im Körper kann zur Bildung einer Haptenträger-Einheit führen. Gegen diese Einheit werden Antikörper gebildet. Diese Hapten- oder Medikamenten-induzierten Modifizierungen von körpereigenen Proteinen führen auch zur Aktivierung von T-Zellen, welche das modifizierte „selbst“ erkennen und angreifen können. Wird das Medikament abgesetzt, fehlt dieser Stimulus, was in weiterer Folge zum Abklingen der Entzündungsreaktion führt. Die Autoantikörper können trotz Abklingen des DIL weiter im Serum gemessen werden, da die produzierenden B-Zellen (ähnlich einem fehlgeleiteten Impfschutz) gegen das körpereigene modifizierte Protein nicht absterben. DIL entsteht erst nach der Bildung einer genügenden

Anzahl von autoimmunen T- und B-Zellen, mindestens aber nach einmonatiger Einnahme des Medikamentes. Lupusauslösende Arzneimittel besitzen eine hohe Diversität an chemischen Strukturen, die Laborwerte und klinischen Auswirkungen von DIL sind jedoch im Grunde ähnlich⁴. Die Mechanismen, durch die anti-TNF-Medikamente Lupus induziert, bleiben unklar. Sie können aber die Clearance von Kernmaterial blockieren.

Fazit

Durch den Nachweis von ANA, anti-Histon- und anti-DNA-AK (bei bestimmten Biologika) kann der Arzt feststellen, dass ein DIL vorliegt. Aus diesem Grund ist es wichtig, bei der Einnahme von Biologika und konventionellen Arzneimitteln diese AK im Blut zu testen, wenn erste Symptome eines DILs auftreten.

Literatur

1. Vollmar, A. et al. (2005) Immunologie Grundlagen und Wirkstoffe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Auflage 1, 143 ff.
2. Hong, M. et al. (2015) Hep-2 cell based indirect immunofluorescence assay for antinuclear antibodies as a potential diagnosis of drug-induced autoimmunity in nonclinical toxicity testing. Regul Toxicol Pharmacol. 71:141-147
3. Olsen, N.J. (2004) Drug-induced autoimmunity Best Pract Res Clin Rheumatol 18(5):677-688
4. Rubin, R.L. (2014) Drug-induced lupus Expert Opin Drug Saf. 14(3):361-378