

Psoriasisarthritis und Spondyloarthritis: Intestinale Folgen der Biologikatherapie

Manasson J et al. Interleukin-17 Inhibition in Spondyloarthritis Is Associated With Subclinical Gut Microbiome Perturbations and a Distinctive Interleukin-25-Driven Intestinal Inflammation. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 645–657. doi:10.1002/art.41169

Es wird vermutet, dass eine intestinale Dysbiose eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen,

inflammatorischen Gelenk- sowie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen spielt. Umgekehrt begünstigen viele der bei diesen Leiden eingesetzten Medikamente ein Ungleichgewicht der Darmorganismen. Wie wirken sich die bei der Psoriasisarthritis sowie bei Spondylarthritiden verordneten Biologika auf das Darmmikrobiom aus?

Dieser Frage gingen US-Wissenschaftler nach. Ihre Hypothese: Insbesondere Interleukin (IL)-17A-Inhibitoren stören das Gleichgewicht und die Interaktionen der den Darm besiedelnden Bakterien und Pilze und verursachen Veränderungen der Stoffwechselfvorgänge sowie der lokalen Zytokinproduktion. An der Studie nahmen 29 Patienten mit einer Psoriasisarthritis/Spondylarthritis teil, welche neu auf einen TNF (Tumor-Nekrose-Faktor)-Inhibitor (n = 15) oder einen IL-17A-Inhibitor (n = 14) eingestellt wurden. Vor Therapiebeginn sowie 6 Monate später (TNF-Inhibitor-Kohorte) bzw. vor Therapiebeginn sowie 5 Wochen oder 3 Monate später (IL-17A-Inhibitor-Kohorte) analysierten die Forscher Stuhlproben der Patienten mittels Gensequenzierung im Hinblick auf die Mikrobiomzusammensetzung. Zusätzlich quantifizierten sie die Fettsäuremetaboliten sowie die an der Pathogenese der Psoriasisarthritis/Spondylarthritis beteiligten Zytokine und Entzündungsproteine im Stuhl und prüften, welche Mikroorganismenkonstellationen hiermit korrelierten. Abschließend untersuchten die Forscher Ileumbiopsien von 5 Spondylarthritis-Patienten, welche in Folge einer Behandlung mit IL-17A-Inhibitoren entzündliche Darmveränderungen im Sinne eines Morbus Crohn entwickelt hatten, im Hinblick auf die Besiedlung mit adhäsiven bzw. invasiven Bakterien sowie die lokale Immunantwort. Das Vergleichskollektiv bildeten hier 5 Spondylarthritis-Patienten, welche trotz Behandlung mit IL-17A-Inhibitoren keine intestinalen Komplikationen entwickelt hatten.

Ergebnisse

Die Behandlung mit einem TNF- oder IL-17A-Hemmer veränderte die Zusammensetzung der Darmflora beträchtlich: Insbesondere zeigte sich dies an den Bakterienordnungen der Clostridiales und der Bacteroidales sowie an den Pilzordnungen der Saccharomyceta-

les und *Candida albicans*. Die Biologikatherapie störte ferner die Wechselwirkungen der einzelnen Taxa untereinander und veränderte ihr symbiotisches Auftreten. Die Mikrobiomalterationen gingen mit metabolischen Veränderungen (z. B. Vitamin-, Kohlenhydrat-, Aminosäurestoffwechsel) einher und korrelierten mit der fäkalen Konzentration IL-23/Th17-assoziiierter Zytokine sowie verschiedener Fettsäuren. Die Auswertung der Ileumbiopsien ergab: Alle Patienten wiesen nach der IL-17A-Inhibitorbehandlung Crohn-typische histologische Veränderungen, erhöhte Zahlen IL-25/IL-17E-produzierender Zellen in den Zotten sowie eine Expansion innater lymphoider Zellen vom Typ 2 (ILC2) auf.

FAZIT

Die Therapie der Psoriasisarthritis/Spondylarthritis mit Biologika, insbesondere IL-17A-Inhibitoren, führt zu signifikanten subklinischen Veränderungen des Darmmikrobioms sowie metabolischen, inflammatorischen und immunologischen Alterationen, schlussfolgern die Autoren. Die wissenschaftliche Forschung muss nun klären, wie diese Informationen dazu genutzt werden können, um bspw. Patienten mit hohem Komplikationsrisiko unter Biologika-Therapie zu identifizieren.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell