Neues aus der Forschung

Mai 2019

Ziel jeder Forschungsinitiative ist es, Krankheiten besser verstehen zu können, früher erkennen zu können, bessere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln und damit im optimalen Fall die Chance auf Heilung zu erhöhen. Gerade hinsichtlich der Diagnose und Behandlung erzielten Forschungsinitiativen in der Rheumatologie und klinischen Immunologie in den letzten Jahren gute Erfolge. Dennoch bleibt viel zu tun, gerade der Aspekt der medikamenten-freien Heilung ist für viele der entzündlich rheumatischen Erkrankungen noch in weiter Ferne.

Zur Entstehung der Erkrankung z. B. bei chronischen Gelenkentzündungen lernen wir immer mehr Facetten kennen. So sind in einigen Forschungsschwerpunkten die Bindegewebszellen (Fibroblasten) in das Zentrum des Interesses gerückt: bisher galten Fibroblasten lediglich als Zellen, die für den Zusammenhalt der Organe wichtig sind. Wir erkennen zunehmend, dass Fibroblasten auch bei chronischen Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielen. So gibt es Daten, dass Fibroblasten direkt die Funktion von professionellen Entzündungszellen wie T- oder B-Lymphozyten beeinflussen können und selbst Antigene präsentieren können, d. h. Strukturen, gegen die die Entzündung gerichtet ist, den Immunzellen im richtigen Kontext zeigen, damit hiergegen eine Entzündungsantwort initiiert wird. Interessant sind weitere Daten, die belegen, dass auch Knochenzellen Autoantikörper, also Immunglobuline, die gegen die genannten Antigene gerichtet sind, binden können und dadurch selbst aktiviert werden können. Dies mag gerade bei zerstörenden Prozessen der chronischen Gelenkentzündung wie bei der rheumatoiden Arthritis oder „osteoproliferativen“ Prozessen, d. h. Entzündungsmechanismen, die zur Knochenneubildung führen, eine Rolle spielen: dies sieht man z. B. bei der Schuppenflechtearthritis (Psoriasisarthritis) oder bei Spondyloarthritiden wie dem Morbus Bechterew, bei denen entzündungsbedingte Knochenspangen die Mobilität der Gelenke und der Wirbelsäule einschränken. Als weiterer neuer Ansatz der Forschung seien Stoffwechselprozesse bei chronischer Entzündung erwähnt: im sogenannten Metabolismus degradieren Zellen Nährstoffe so, dass in der Verstoffwechselung dieser Nährstoffe Energie gewonnen und gespeichert wird. Hier gibt es unterschiedlich effiziente Wege unter Zuhilfenahme von Sauerstoff oder in sauerstoffarmen Geweben. Dies hat zum Ziel, einerseits neue diagnostische Werkzeuge zu gewinnen sowie vielleicht über eine Beeinflussung dieser Stoffwechselprozesse auch neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können. Sehr erfreulich ist, dass das Bundesministerium für Bildung und Forschung

(BMBF) ein großes Forschungsprojekt mit einer ausgeschriebenen Summe von 35 Millionen Euro ausgeschrieben hat, die erste Bewerbungsrunde war Mitte April abgeschlossen: man hat offensichtlich im Ministerium erkannt, welch große Bedeutung chronisch entzündliche muskuloskelettale Erkrankungen für die Volkswirtschaft haben und möchte hier ganz gezielt Forschungsinitiativen fördern.

Die Entstehung der Entzündung ist die eine Seite der Medaille, die andere Seite betrifft die Chronifizierung: Warum endet eine Entzündung nicht wie bei Virus- oder Bakterieninfektionen, sondern geht immer weiter? Dies ist eine spannende Frage, deren Beantwortung direkt in die Frage der Heilbarkeit dieser Erkrankungen führt. Ganz wichtig scheint hier zu sein, die Krankheit früh zu erkennen und früh zu therapieren. Detailliertere Mechanismen der Chronifizierung sind nicht bekannt, werden jedoch ebenfalls intensiv beforscht.

Die Diagnosestellung der spezifischen entzündlichen Erkrankungen wie Arthritiden, Spondyloarthritiden, Vaskulitiden (chronische Gefäßentzündung), Kollagenosen sowie autoinflammatorische Syndrome hat in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte gemacht, dies ist sicher eine der Ursachen für das deutlich bessere Überleben der Patienten. Dennoch gibt es einzelne Erkrankungen, bei denen weder genetische noch serologische Instrumente existieren, die uns helfen, die Krankheit früh zu diagnostizieren und vielleicht sogar Behandlungswege formulieren zu lassen. Mit neuen Technologien wird es hier in den nächsten Jahren deutliche Fortschritte geben: die oben genannten Metabolismusstudien mögen hier helfen, des Weiteren neue proteinbiochemische und molekularbiologische Ansätze, die zum Teil auch außerhalb von Universitäten in „start-up“ Firmen verfolgt und beforscht werden. Hier sei als klassisches Beispiel die Schuppenflechtearthritis genannt, bei der weder Parameter im Blut (Serum) wie Entzündungsmarker oder Autoantikörper existieren noch genetische Marker, die uns helfen die Krankheit treffsicher zu diagnostizieren und die Prognose vorherzusagen.

Neue Therapiemodalitäten wurden in den letzten wenigen Jahren eingeführt, hier führend zitiert neue therapeutische Antikörper gegen Interleukin 17-A, gegen Interleukin 12/23, neue Vertreter dieser Medikamentenklassen werden folgen. Prominent sind Signaltransduktionsinhibitoren, also chemisch hergestellte Medikamente, die innerhalb der Entzündungszelle die Vermittlung der Entzündungssignale hin zum Zellkern relativ spezifisch blockieren können und somit bei chronischen Entzündungen unterschiedlicher Art eine deutliche Linderung der Entzündung herbeiführen können. Erste Vertreter dieser Medikamentenklasse sind die Jak (steht für „Janus-Kinase“) -Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib, weitere wie das Upadacitinib stehen kurz vor der Marktreife und Zulassung. Weitere Zielmoleküle wie Interferon-Alpha (für Kollagenosen) und andere Zytokinblocker sind in der klinischen Testung. Sehr erfreulich ist auch die Zulassung sogenannter biosimilarer Antikörper: hierbei handelt es sich um Kopien bereits zugelassener therapeutischer Antikörper, deren Patentschutz ausgelaufen ist. Dies hat zu einer deutlichen Preisreduktion geführt ohne Qualitätsminderung. Letztlich seien Modifikationen von bereits eingeführten therapeutischen Antikörpern genannt, hier z. B. neue hochaffine CD20 Antikörper (somit Nachfolger des Rituximab), die den Behandlungseffekt nochmals

verbessern: Vertreter ist zum Beispiel das Obinutuzumab oder das Ofatuzumab. Neue Behandlungsindikationen kristallisieren sich heraus, hier zum Beispiel die Wirksamkeit des IL-12/23 Antikörpers Ustekinumab beim systemischen Lupus erythematodes, auch bei dieser Erkrankung sind Jak-Inhibitoren in der Testung. Sehr erfreulich ist die Zulassung des Interleukin-1 Beta Antikörpers Canakinumab bei autoinflammatorischen Syndromen und der chronischen rekurrenten Gichtarthritis, wenngleich der Preis einer breiteren Anwendung noch im Wege steht. Eine Alternative existiert in Form des Kineret (Anakinra), das für die Therapie dieser Erkrankung jedoch nicht zugelassen ist. Ein klares Statement der Krankenkassen zur Kostenübernahme dieses deutlich kostengünstigeren Medikamentes zur Therapie dieser Erkrankungen würde die Regressfurcht bei den Ärzten reduzieren und helfen, Kosten zu sparen.

Schließlich ist die Versorgung ein großes Forschungsthema: hier wird in einigen Zentren der Republik die Effizienz und Sinnhaftigkeit von Frühsprechstunden untersucht, verschiedene Modelle werden in einer gemeinsamen Publikation von Frau Dr. Benesova aus Heidelberg gerade zusammengefasst. Wichtig wird es sein, die Effizienz dieser Frühsprechstunden wissenschaftlich zu analysieren, es besteht dadurch die Hoffnung, die Erkrankungen noch früher erkennen zu können und damit noch früher therapieren zu können mit einem deutlichen Benefit im Langzeitverlauf. Dies muss sich bestätigen. Versorgungspolitisch ist es sehr erfreulich, dass der gemeinsame Bundesausschuss den Auftrag bekommen hat, eine Bedarfsplanung für internistische Rheumatologen aufzustellen, hier bleibt zu hoffen, dass zumindest mittelfristig mehr fachärztliche Primärversorger unseres Fachgebietes für die Patienten zur Verfügung stehen mit guter internistischer Expertise in der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen.
Zusammenfassend kann man konstatieren, dass wir uns in einer Zeit befinden, in der große Fortschritte für die Versorgung und Therapierbarkeit der entzündlich rheumatischen Erkrankungen zu erwarten sind aus Forschungsinitiativen, wie sie an vielen Zentren der Republik initiiert wurden oder bereits fruchtbringend seit Jahren gefördert werden.

Prof. Dr. med. H.-M. Lorenz
Vizepräsident Rheuma-Liga Baden-Württemberg e.V.
Universitätsklinikum Heidelberg
Acura-Rheumazentrum Baden-Baden
St. Vincentius Krankenhaus Heidelberg