

**MEDIA RELEASE · COMMUNIQUE AUX MEDIAS · MEDIENMITTEILUNG****High-Tech bringt revolutionäres Wirkstoffprinzip ans Krankenbett**

*Novartis Preise 2004: Der in Großbritannien tätige Immunologe Prof. Dr. Marc Feldmann entwickelte die erste auf Biotechnologie basierende Therapie gegen Autoimmunerkrankungen wie chronische Polyarthrititis – Festvortrag in Wien.*

Gentechnik, Molekularbiologie, „targeted“ – also wirklich zielgerichtete – Therapien gegen Krankheiten. Das sind oft Schlagworte. Doch sie sind in den vergangenen Jahren in vielen Fällen Realität für die betroffenen Patienten geworden.

Das Paradebeispiel dazu: Die Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie chronische Polyarthrititis (Gelenksrheuma), Morbus Crohn oder Psoriasis-Arthritis durch High-Tech-Medikamente (Biologika), welche den stärksten körpereigenen Entzündungs-Botenstoff Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) blockieren.

Ihr „Erfinder“, der Immunologe Marc Feldmann, schilderte in seinem Festvortrag mit dem Titel „Entdeckung einer neuen Polyarthrititis-Therapie: Einfluss auf Forschung, Medizin, pharmazeutische Industrie und die Gesellschaft“ anlässlich der Überreichung der Novartis Preise 2004 in Wien den Weg von der Idee im Labor zur Anwendung eines revolutionären Wirkstoffprinzips am Krankenbett.

**Millionen Patienten**

Der Hintergrund: Etwa ein Prozent der Weltbevölkerung leidet an chronischer Polyarthrititis (CP, auch rheumatoide Arthritis). Diese chronisch entzündliche Erkrankung führt zur fortschreitenden Zerstörung der betroffenen Gelenke und zu Knochendeformationen.

Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der nach einem nicht bekannten Auslöserreiz T-Lymphozyten in Gelenke einwandern, Monozyten, Fresszellen und Fibroblasten „anlocken“. Diese wiederum produzieren Immunbotenstoffe, welche zur Entzündung führen. Der wichtigste Faktor dabei: Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha).

Die seit Jahrzehnten angewendeten Therapien – Schmerz- und antientzündliche Mittel, sowie Zytostatika (Methotrexat) oder Immunsuppressiva – konnten die Krankheit mildern, aber nicht aufhalten.

Gerade hier setzte in den achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts die Arbeit des 1944 in Polen geborenen Wissenschaftlers ein, der in Melbourne (Australien) studierte und seit 2002 der Chef des in Fachkreisen weltbekannten Kennedy-Instituts für Rheumatologie am Imperial College in London ist.

Feldmann erzählte 2003, als er gemeinsam mit seinem Kollegen Ravinder N. Maini den Lasker-Preis für Klinische Forschung, eine der renommiertesten Auszeichnungen in der internationalen Wissenschaft erhielt, in einem Interview über die Anfänge der Arbeiten auf dem Gebiet der Rheumatologie: „In den frühen achtziger Jahren bemerkte ich, dass es eine

Menge Studien gab, die eine Hochregulierung bestimmter Zell-Oberflächen-Moleküle (MHC) in von Autoimmunität betroffenen Geweben beschrieben. Das gab es beim juvenilen Diabetes (Typ-1-Diabetes, Anm.), bei der rheumatoiden Arthritis und bei der Thyroiditis (Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, Anm.).“

Diese MHC-Moleküle spielen eine entscheidende Rolle bei der Präsentation von Antigenen für das Immunsystem, das darauf hin eine Abwehrreaktion auslöst. Im Falle von Gelenksrheuma, Diabetes, Psoriasis etc. wird diese Reaktion fälschlicherweise gegen das körpereigene Gewebe hervorgerufen.

Der Wissenschaftler: „In mir tauchte der Gedanke auf, dass das erste wichtige Ereignis bei der Auslösung von Autoimmunität eine vermehrte Antigenpräsentation sein könnte.“

### **Chronische Polyarthrititis als Modellerkrankung**

Es war nicht zwingend die chronische Polyarthrititis, auf die sich Feldmann und Maini konzentrierten: Man brauchte ein Organ oder ein Organsystem, an dem sich die Hypothese experimentell beweisen ließ. Der Forscher: „Bei der Schilddrüsenerkrankung ist das nicht möglich. (...) Aber bei der rheumatoiden Arthritis stechen Ärzte mit Nadeln in die betroffenen Gelenke, um Schmerzmittel oder Cortison zur Behandlung anzuwenden. Sie entnehmen auch Proben. Deshalb glaubte ich, dass man durch die Verfügbarkeit von Gewebe-Material die der Krankheit unterliegenden Mechanismen herausfinden und in der Folge auch die molekularen Mittler (Mediatoren, Anm.) identifizieren könnte, um sie mit einer Therapie zu beeinflussen.“

Zunächst scheiterte das, weil man noch nicht die geeigneten Kultivierungstechniken für Zellen der Gelenksflüssigkeit hatte. Doch als diese Schwierigkeiten überwunden waren, wurde bald klar: TNF-alpha ist der „Feueralarm“ des Körpers. Unter Stress wird dieser Immunbotenstoff binnen 30 Minuten gebildet. Er alarmiert die Immunzellen und lockt sie an den Ort des Schadens. Falls Immunzellen dabei auch körpereigene Strukturen fälschlicherweise als fremd erkennen, kommt es zu chronischen Immunreaktionen und je nach der erkannten Struktur zu verschiedenen Autoimmunerkrankungen. Das wurde auch an Tiermodellen belegt.

### **Von der Sepsis zur optimalen Rheumatherapie**

An diesem Punkt kamen Feldmann und seinen Mitarbeitern die Arbeiten anderer Wissenschaftler gerade zur rechten Zeit zu Hilfe: Ende der achtziger Jahre wurde TNF-alpha als wichtiger Faktor bei der lebensgefährlichen Blutvergiftung (Sepsis) identifiziert. Pro Tag sterben daran weltweit mehr als 1.000 Menschen. Pro Jahr sind es sicher etwa 20 Millionen Erkrankungsfälle.

Universitätsforscher, aber auch mehrere Biotech-Unternehmen, suchten nach Möglichkeiten TNF-alpha-Blocker zu entwickeln. Schließlich konnten Feldmann und seine Mitarbeiter einen Antikörper cA2 (heute als „Infliximab“ (R) auf dem Markt) erproben: Es ist dies der erste zugelassene anti-TNF-alpha monoklonale Antikörper, der den Entzündungs-Mediator sowohl im Blut als auch auf der Oberfläche von Zellen blockiert und zusätzlich Zellen, die TNF-alpha produzieren, für deren Zerstörung markiert.

Schon die ersten Tests an Gelenksrheuma-Patienten brachten den Durchbruch. Feldmann: „Für unsere erste klinische Studie hatten wir die Patienten in einem Extra-Raum. Unsere Krankenschwester schlief am Fußende des Bettes. Im Falle eines lebensbedrohlichen Zwischenfalls hätte sie uns sofort alarmiert. Aber binnen weniger Stunden, noch bevor die Infusion beendet war, fühlten sich die Patienten besser. (...) Ihre Müdigkeit legte sich bis zum nächsten Tag, Schmerzen und Gelenkssteifigkeit ließen nach. (...) Innerhalb weniger Wochen waren die Patienten mobiler, konnten wieder gehen und sogar Stiegen steigen, die sie vorher

kaum bewältigt hatten.“ Gleichzeitig zeigten die Laborbefunde, dass die chronische Entzündung nachließ.

### **Große Erfolge**

Der Wissenschaftler resümiert: „Meine Kollegen und ich hatten das Privileg, die erste auf rationaler Wissenschaft basierende Immuntherapie gegen chronisch-entzündliche Erkrankungen zu entwickeln. Vor dieser Anti-TNF-Therapie gab es nur Medikamente, die ohne wesentliches Wissen über die molekulare Natur der Erkrankungen entwickelt worden waren.“

Die Verbesserung für die Patienten ist enorm:

- Selbst wenn die üblichen Rheuma-Medikamente versagen, sprechen noch 60 bis 70 Prozent der Kranken mit chronischer Polyarthrit auf TNF-Blocker (es gibt bereits mehrere Medikamente mit diesem Wirkprinzip) an.
- Erstmals lässt sich eine chronische Polyarthrit durch die neuen Medikamente bei manchen Patienten sogar „abdrehen“. Eine Kombination mit herkömmlichen Arzneimittel, zum Beispiel Methotrexat, erhöht laut internationalen Studien, an denen auch österreichische Experten teilnahmen, die Erfolgsraten noch weiter.
- Bei Morbus Crohn, einer auf einer Autoimmunreaktion basierenden chronischen Entzündung des Darms, ist das Anti-TNF-alpha-Wirkprinzip die erste Behandlung, die eine nachhaltige Besserung bringt.
- Die Therapie hilft auch bei schwerster Psoriasis (Schuppenflechte), bei der es zusätzlich zu den Hautsymptomen auch zu einer schweren Gelenkentzündung kommen kann (bei 36 Prozent der Behandelten gehen die Symptome um 90 und mehr Prozent zurück).

### **Verspäteter Therapiebeginn aus Kostengründen**

Ein Problem, das auch Feldmann sieht: Noch sind die Anti-TNF-alpha-Antikörper – wie auch andere Biologika – sehr kostspielig. Der Wissenschaftler sagte im Interview „Bei der chronischen Polyarthrit gibt es derzeit ein unglückliches Paradoxon: Wenn bei Patienten diese Diagnose gestellt wird, können sie üblicherweise zunächst diese Anti-TNF-Medikamente aus Kostengründen nicht bekommen. Dabei sind das jene Arzneimittel, welche die Gelenke am besten schützen. Das geht so lange, bis die herkömmlichen Rheumamedikamente versagen. Das bedeutet aber eine Periode von zwei bis fünf Jahren, in denen sie eine suboptimale Behandlung bekommen und in denen ihre Gelenke fortschreitend geschädigt werden.“

## Rückfragehinweis

### **Mag. Ursula Grabher, MAS**

Assistant Corporate & Pharma Communications  
Novartis Austria Country Organization

Tel.: + 43 1 866 57 200

Fax: + 43 1 866 57 205

[Ursula.grabher@pharma.novartis.com](mailto:Ursula.grabher@pharma.novartis.com)

### **Prof. Dr. Helmut Bachmayer**

Novartis Institutes for BioMedical Research

Tel.: + 43 1 866 34 227

Fax: + 43 1 866 34 727

[Helmut.bachmayer@pharma.novartis.com](mailto:Helmut.bachmayer@pharma.novartis.com)