

Maria Christina Hedwig Czaja

Dr. med. dent.

Entzündlich-rheumatische und maligne Erkrankungen - eine Schnittstelle des Immunsystems

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

Die Prävalenz entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung ist mit 2% zwar gering, jedoch führt die Lebenszeitprävalenz maligner Erkrankungen von rund 50% zu einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Koinzidenz beider Erkrankungen. Gemeinsame Schnittstelle ist das Immunsystem, das bei beiden Krankheitsentitäten dysreguliert ist. Ziel der vorliegenden Pilotstudie ist einerseits die erste retrospektive Auswertung von demographischen Daten, Leitsymptomatik, Charakteristika der malignen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sowie deren Therapie und Outcome zur Identifikation erster Zusammenhänge und Unterscheidungsmerkmale. Andererseits steht die Identifizierung geeigneter diagnostischer Parameter zur Unterscheidung rheumatischer Paraneoplasien von klassischen rheumatischen Erkrankungen im Fokus.

Die geringe Patientenzahl ($n=73$) und ein hohes Maß an Heterogenität innerhalb der Kohorte sowie Selektions-, Erinnerungs- und Dokumentationsbias schränken die Aussagekraft der Pilotstudie dahingehend ein, dass vor allem relevante Fragestellungen für das prospektive Nachfolgeprojekt *MalheuR* der Universitätsklinik Heidelberg identifiziert, aber keine signifikanten Aussagen getroffen werden können. Mithilfe einer deskriptiven Analyse sollen Risikokonstellationen und erste Tendenzen erkannt werden.

Das gehäufte bzw. frühere Auftreten bestimmter Malignomentitäten wie den hämatologischen, den geschlechtsspezifischen Malignomen und den malignen Melanomen bei den *RheuMal*-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die wichtigste Erkenntnis aus der Pilotstudie. Im Einklang mit Daten aus internationalen Registerstudien waren in der untersuchten Kohorte stärker hämatologische Malignome, Prostata- und Bronchialkarzinome und seltener kolorektale Karzinome vertreten. Anhand einer größeren Patientenkohorte müssen in der Literatur postulierte Zusammenhänge wie das gehäufte Auftreten von

Bronchialkarzinomen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis überprüft werden, die in der Pilotstudie aufgrund der geringen Fallzahl nicht nachvollziehbar waren.

Die teils kontroversen Daten zur Koinzidenz entzündlich-rheumatischer und maligner Erkrankungen in den verschiedenen Studien sind ein Beleg dafür, dass die beteiligten Prozesse komplex sind und eine differenziertere Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren einschließlich Medikamentenexposition und Begleiterkrankungen vonnöten ist. Die Assoziation sowohl entzündlich-rheumatischer als auch maligner Erkrankungen mit den Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht und vor allem bei Frauen zusätzlich die genetische Belastung konnten in der Pilotstudie bestätigt und andere mögliche Risikofaktoren für die weitere Auswertung identifiziert werden. Die ausführliche Erhebung der Leitsymptomatik bei der Anamnese nahm vor allem bei der frühzeitigen Diagnostik rheumatischer Paraneoplasien einen besonderen Stellenwert ein, während bei den laborchemischen Befunden vor allem inadäquat hohe C-reaktives Protein-Werte einen Hinweis geben konnten.

Im Fokus der Pilotstudie standen auch Zusammenhänge zwischen Krankheitsaktivität sowie stattgehabter rheumatologischer Therapie und der Malignomdiagnose. Die in der Literatur gut dokumentierte Assoziation von Cyclophosphamid-Exposition mit hämatologischen und urogenitalen Malignomen konnte auch in der kleinen Kohorte nachvollzogen werden. Der Einfluss einer stattgehabten Azathioprin- oder Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor-Therapie muss hingegen an einer größeren Studienpopulation im Fall-Kontroll-Setting weiter überprüft werden. Zudem ist angesichts der Verfügbarkeit innovativer rheumatologischer Therapien, die bei früher Diagnose eine Remission bei einem hohen Patientenanteil ermöglichen, eine Neubewertung des basalen Malignomrisikos bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erforderlich. Liegt eine Malignomdiagnose bereits vor, so wurde im Rahmen der Pilotstudie deutlich, dass der Mangel an Daten über das Langzeitoutcome in der klinischen Praxis zu einer Unterversorgung Betroffener mit Basistherapien in der weiteren Behandlung führt.

Es wird die Aufgabe des prospektiv und multizentrisch ausgelegten *MalheuR*-Projekt sowie der hiermit verknüpften translationalen Forschungsprojekte sein, die hier aufgestellten Hypothesen weiter zu prüfen, signifikante Zusammenhänge zu identifizieren und die medizinische Versorgung Betroffener entscheidend voranzubringen. Mit der ersten Analyse der Zusammenhänge zwischen koinzidenten malignen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Identifikation relevanter Fragestellungen für künftige Untersuchungen hat

die vorliegende Pilotstudie einen entscheidenden Beitrag für die weitere Erforschung dieser Thematik geleistet.