

Das internistische Jahr 2016

Die wichtigsten Fortschritte und Entwicklungen

GESUNDHEITSCAMPUS
Immunologie, Infektiologie und Inflammation



Entzündung verstehen | Volkskrankheiten heilen

Trotz jahreszeitlich passendem Wetter und Straßenglätte war der traditionelle Jahresrückblick Innere Medizin der Universitätsmedizin Magdeburg im Kongress & Kulturwerk Fichte am 14. Januar 2017 mit über 250 Teilnehmern hervorragend besucht. Nach der Begrüßung durch Prof. R. Braun-Dullaeus leitete Prof. R. Kirstein (Fakultät für Wirtschaftswissenschaft, OvGU) die Veranstaltung mit einem Vortrag über die Bedeutung des Wirtschaftsnobelpreises 2016 für die Medizin ein. Er entwarf ein komplexes Bild der Entscheidungsvorgänge in den Betriebswissenschaften, die in die Medizin hineinreichen und ging insbesondere auf Vertragsgestaltungen und ihren Einfluss auf Entscheidungen sowie Entwicklungspotentiale ein. Im Anschluss berichteten die Vertreter der internistischen Disziplinen über eine Vielzahl spannender Entwicklungen im vergangenen Jahr, von denen hier die wichtigsten vorgestellt werden. Der Bericht des Universitätsklinikums Halle, welches ebenfalls jährlich einen internistischen Rückblick anbietet, folgt in Kürze.

Kardiologie

Prof. R. C. Braun-Dullaeus (Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie, OvGU) stellte die wichtigsten Studien zur medikamentösen Therapie und interventionellen Verfahren vor.



Die Referenten des Internistischen Jahresrückblicks der Universitätsmedizin Magdeburg (v. l. n. r.): Prof. Dr. R. C. Braun-Dullaeus, Prof. Dr. M. Naumann, Prof. Dr. A. Canbay, Prof. Dr. J. Schreiber, Prof. Dr. J. Kekow, Prof. Dr. P. R. Mertens und Prof. Dr. T. Fischer.

Für Vorhofflimmern und Stentimplantation zeigte sich¹, dass die Kombination von Rivaroxaban mit Clopidogrel für 12 Monate oder von Rivaroxaban mit ASS & Clopidogrel für 1 bis 12 Monate (abhängig ob elektiv oder im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms gegeben) sicherer ist, als die sogenannte Triple-Therapie. Die Blutungshäufigkeit war relativ um 16-18 % reduziert. Bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) konnte die PARTNER 2 Studie² zeigen, dass auch Menschen mit nur mittelgradigem Risiko (5-10 % Sterblichkeit) für eine konventionelle Operation von der TAVI profitieren. Insbesondere solche, die eine interventionelle Klappe über die Femoralarterie erhielten, hatten nach zwei Jahren ein besseres Ergebnis als

konventionell operierte Patienten. Ihr Risiko zu versterben oder einen Schlaganfall zu bekommen war fast 4 % geringer.

Eine Studie zur Nutzenbewertung der Defibrillatortherapie (ICD)³ stellt den Nutzen des ICD bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie (DCM) in Frage. Patienten ohne KHK und mit einer Pumpfunktion von $\leq 35\%$ wurden mit einem ICD versorgt und mit einer medikamentös gleichbehandelten Gruppe ohne ICD verglichen. In beiden Gruppen war die Sterblichkeit nach im Mittel fünf Jahren gleich. Junge Patienten (<59 Jahre) und Menschen, die stabil und gut kompensiert waren (niedriges BNP) hatten jedoch einen signifikanten Vorteil mit einem ICD.

Auch die interventionelle Therapie der Mitralklappeninsuffizienz schreitet voran. In der Magdeburger Universitätsklinik für Kardiologie wird nach jahrelanger guter Erfahrung mit dem MitraClip das Cardioband etabliert, erste Studien zeigen die Sicherheit und Effektivität dieses Systems⁴. Mit der kathetergestützten Therapie der Trikuspidalklappe gehört die Klinik zu den Vorreitern in Deutschland.

Seit Mai 2016 existiert neben der Enzymersatztherapie eine weitere Möglichkeit der Therapie des Morbus Fabry, die sogenannte Chaperon-Therapie mit Migalastathydrochlorid. In der FACETS-Studie⁵ konnte das Chaperon gegenüber einem Placebo erfolgreich angewendet werden.

Therapieforschung in der Inneren Medizin

Prof. M. Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin, OvGU) berichtete über Entwicklungen in der Therapieforschung im Zusammenhang mit der Autophagie. Autophagie setzt sich aus den griechischen Wörtern auto (selbst) und phagein (essen) zusammen und bedeutet damit wörtlich „Selbstfressen“. Dieser Prozess dient der Selbstreinigung durch Abbau schädlicher Abfallprodukte wie defekter Organellen und Proteine, sowie phagozytierter Viren und Bakterien. Man kann sich das wie eine Art Müllabfuhr vorstellen – allerdings mit Recyclinganlage. Zudem wird unter Stressbedingungen, wie bei mangelnder Nährstoffversorgung, auf eigene Ressourcen zurückgegriffen und das Überleben der Zelle gesichert. Für die Erarbeitung grundlegender Kenntnisse zur Autophagie wurde 2016 der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Genetische Veränderungen in einzelnen Autophagiefaktoren werden inzwischen mit der Entstehung von akutem Asthma, Morbus Crohn, Lupus erythematodes und Krebserkrankungen in Zusammenhang gebracht⁶⁻⁹. Krebszellen sind stark abhängig von der Autophagie bei dem „programmierten

Zellüberleben“, da es in schnell wachsenden Tumoren zu Nährstoffmangel kommt. Um die Krebszellen weiterhin mit der nötigen Energie zu versorgen, ist die Autophagie bei vielen Tumorarten erhöht⁹. In Kombination mit Chemotherapeutika zeigen erste klinische Studien vielversprechende Aussichten für eine potentielle therapeutische Anwendung eines altbekannten Malaria- und Rheumamittels, das Hydroxychloroquin, dessen Wirkung auf die Inhibition der Autophagie abzielt⁹.

Um die anspruchsvollen Ziele einer krankheitsspezifischen Therapie mit geringen Nebenwirkungen und ein Monitoring des Krankheitsverlaufs mittels Biomarkern (Companion Diagnostik) im Rahmen einer Präzisionsmedizin umzusetzen, befinden sich derzeit interessante Forschungsansätze mit Autophagiefaktoren als neue Zielstrukturen auf dem Weg.

Hämatologie & Onkologie

Prof. T. Fischer (Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie, OvGU) ging in seinem Vortrag auf die Immuntherapie bei Krebserkrankungen ein. Im Mittelpunkt stand ein Überblick über aktuelle Studienergebnisse aus dem Jahre 2016, insbesondere die Immun-Checkpoint Modulation durch Antikörper. Dabei wurden zwei molekulare Angriffspunkte vorgestellt, die Immun-Checkpoint Moleküle CTLA-4 und PD-1, die auf T-Zellen exprimiert sind¹⁰⁻¹³. Prof. Fischer ging anfangs auf die molekularen Mechanismen der Aktivierung von T-Zellen ein. Der Immun-Checkpoint CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) inhibiert dabei die Aktivierung von T-Zellen. Durch Bindung eines spezifischen anti-CTLA-4 Antikörpers, wie beispielsweise Ipilimumab, wird die Inhibition von T-Zellen neutralisiert. Dies löst quasi eine Bremse in den T-Zellen, die dann den Tumor attackieren können. Der Immun-Checkpoint PD-1 (programmed cell death protein 1) hingegen inhibiert bereits aktivierte T-Zellen. Durch anti-PD1-Rezeptor

Antikörper, wie zum Beispiel Nivolumab, kann dieser Immun-Checkpoint ebenfalls gehemmt werden und damit die Bremse für bereits aktivierte T-Zellen gelöst werden.

Ausgehend von den initialen klinischen Studien mit Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem Melanom wurden die Ergebnisse der aktuellen klinischen Forschung mit Checkpoint-Inhibitoren dargestellt. So erschien zum Beispiel im Oktober 2016 eine Arbeit im New England Journal of Medicine, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Nivolumab im Vergleich zur Standardtherapie beim rekurrenten Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches zeigte¹⁴. Abgeschlossen wurde der Vortrag durch einen Ausblick auf die Therapie der Zukunft bei der das sogenannte Krebs-Immunogramm, d. h. die immunologischen Charakteristika eines Tumors, von großer Bedeutung sein wird.

Gastroenterologie

Prof. A. Canbay (Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, OvGU) widmete sich der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und betonte ihre Rolle als führende Lebererkrankung der westlichen Welt, die zeitgleich zentraler Bestandteil des metabolischen Syndroms ist. Ihr Spektrum reicht von der simplen Steatose über die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) bis hin zur Fibrose mit anschließender Leberzirrhose, welche im hepatozellulären Karzinom enden kann. Die aktuelle Prävalenz der NAFLD liegt laut neuester epidemiologischer Studien bei 25 % weltweit, d. h. rund ein Viertel der Weltbevölkerung ist betroffen.

Die NAFLD ist oft mit einer Vielzahl von Folge- und Begleiterkrankungen vergesellschaftet, etwa 70 % der NAFLD-Patienten leiden an einer Dyslipidämie, etwa 50 % an extrem krankhafter Fettleibigkeit (Adipositas), etwa 42 % an einem metabolischen Syndrom und etwa 22 % an Diabetes mellitus Typ 2^{15, 16}.

NAFLD-Patienten, die mittels Ultraschall diagnostiziert worden sind, haben ein erhöhtes Risiko, ein metabolisches Syndrom oder eine KHK zu entwickeln. Dabei ist es unerheblich, ob die Patienten von einer simplen Steatose oder einer NASH betroffen waren. Die Fettleber (Steatose) darf nicht mehr als „benigne“ angesehen werden, sondern vielmehr als ein erstes Ereignis/Frühzeichen für die Entwicklung und Progression eines metabolischen Syndroms sowie seiner Begleit- und Folgeerkrankungen¹⁷. Die NAFLD darf also nicht, wie lange Zeit angenommen, als triviale Begleiterscheinung verkannt werden. Im Gegenteil, sie zeigt sich als eigenständiger Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauferkrankungen, progredienter Nephropathie und extrahepatischer Karzinome. Aufgrund dieser Zusammenhänge bedürfen NAFLD-Patienten umfassender Screening-Untersuchungen, um etwaige Entwicklungen frühzeitig zu detektieren¹⁸.

Nephrologie

Prof. P. R. Mertens (Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, OvGU) leitete seinen Rückblick auf das Jahr 2016 mit einem Blick auf die Zusammenhänge zwischen Kochsalzkonsum und der Assoziation mit Nieren- und kardiovaskulären Erkrankungen ein. Kohortenstudien belegen ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Nierenschaden ab 12 g/Tag Kochsalzzufuhr. Die Zusammenhänge liegen unter anderem in erhöhtem Blutdruck, der klinisch durch Salz-Sensitivität auffällt. Eine Öffnung der Widerstandsfäße und Senkung des totalen peripheren Widerstands ist bei Salzresistenz und salzreicher Nahrung nicht zu beobachten, wie eine Interventionsstudie belegt¹⁹.

Das Thema „Salz“ birgt außerdem weitere neue Facetten, die unser Verständnis zur Kontrolle des Flüssigkeitshaushalts und zur Infektabwehr bereichern. In den letzten Jahren ist es gelungen, nicht osmotisch wirksame



Viele der Zuhörerinnen und Zuhörer nutzten die Pausen der gut besuchten Veranstaltung für angeregte Diskussionen.

Salzdepots im Körper mittels spezialisierter MRT Techniken nachzuweisen. Bei Infektionen wird die Natriumkonzentration im Gewebe zur Infektabwehr gesteigert. Dies begünstigt die Aktivierung von Entzündungszellen, wie Monozyten und Lymphozyten. Bei der Frage, wie die Salzhomöostase reguliert wird, hilft die Weltraumforschung. Astronautenschulungen erlaubten die Elektrolytbalancen genau zu kalkulieren und ermöglichten den überraschenden Schluss, dass die Ausscheidung über Aldosteron in einem 7-tägigen Rhythmus reguliert wird.

Möglicherweise erklären die Studien die positiven Effekte der in der Klinik angekommenen SGLT2 Hemmer (Gliflozine). Ihnen fällt neben der negativen Energiebilanz eine saluretische Wirkung mit Senkung des Blutdrucks zu. Für Herz und Nieren bergen diese Medikamente eine außerordentlich protektive Wirkung, wie große Studien belegen²⁰.

Pneumologie

Prof. J. Schreiber (Universitätsklinik für Pneumologie, OvGU) stellte Studien vor, die die aktuellen Leitlinien zur COPD (www.goldcopd.com) verändert haben. So war eine duale Bronchodila-

tation mit langwirksamen Betamimetika (LABA) und Vagolytika (LAMA) einer Kombination aus LABA und inhalativem Steroid (ICS) hinsichtlich der Prävention von Exazerbationen überlegen²¹. Von ICS scheint nach einer post-hoc Analyse nur eine kleine Gruppe von COPD-Patienten mit einer Vermehrung der Eosinophilen und anamnestisch häufigen Exazerbationen zu profitieren²². Eine Untersuchung über die Effektivität einer Sauerstofflangzeittherapie (LTOT) bei Patienten mit geringen O₂-Entsättigungen verlief hinsichtlich der Mortalität negativ²³ und veränderte die etablierten Kriterien für eine LTOT bei relevanter Hypoxämie nicht²⁴.

Asthma in der Kindheit ist bedeutsam für die Entwicklung obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen²⁵. Da eine LABA-Monotherapie bei Asthma mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, untersuchten 3 große prospektive Studien die Sicherheit einer LABA/ICS Kombination und zeigten übereinstimmend, dass diese sicher ist und sogar die Exazerbationshäufigkeit im Vergleich zu einer ICS-Monotherapie reduziert²⁶⁻²⁸. In der Therapie des schweren Asthmas (GINA V) stehen unverändert Biologicals vor systemischen Steroiden. 2016 wurden zwei

monoklonale Anti-IL5-Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab) zur Therapie des schweren, unkontrollierten, eosinophilen Asthmas zugelassen und weitere, teilweise vielversprechende (Benralizumab, Dupilumab), teilweise negative Studien (Lebrikizumab) publiziert. Untersuchungen zur Allergieprävention zeigten einen protektiven Effekt durch Allergenexposition in den ersten Lebensmonaten²⁹⁻³¹.

Wichtige Studien zur Therapie des Lungenkarzinoms zeigten einen eindrucksvollen Nutzen der Immuntherapie sowie der zielgerichteten Therapie bei erworbener Resistenz der Tumorzellen. Eine kurativ intendierte Therapie des oligometastasierten Lungenkarzinoms zeigte eine relevante Reduktion der Mortalität³².

Eine prospektive Studie zur Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) verlief hinsichtlich des primären Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität negativ, hinsichtlich mehrerer sekundärer Endpunkte jedoch positiv³³. Die Kriterien für eine nasale Ventilations-therapie bei OSAS haben sich nicht verändert.

Die Inzidenz der Tuberkulose steigt in Deutschland seit 2015 wieder an. Eine prospektive Studie zur Risikoabschätzung bei Kontaktpersonen mit Hilfe des IGRA, zeigte, dass diese Methode mit einem PPV von nur 1,9 % kaum geeignet ist, das Risiko einer Krankheitsprogression bei Kontakten vorher-

zusagen und das eine präventive Therapie wenig effektiv ist³⁴.

Rheumatologie

Ein Fokus in der Rheumatologie, vorgestellt von Prof. J. Kekow (Klinik für Rheumatologie, Helios Fachklinik Vogelsang/Gommern), lag auf der Einführung sogenannter Nachahmerpräparate angesichts abgelaufener Patente³⁵. Diese Entwicklung betrifft besonders die TNF-Blocker. Hier spricht man dann von Biosimilars. Sie sind dem Originalpräparat durch das Herstellungsverfahren ähnlich, jedoch nicht mit ihm identisch. Ob es zu Nebenwirkungen durch häufigen Wechsel der Substanzen kommt, bleibt abzuwarten. Auf jeden Fall sind Preisnachlässe zu erwarten. Die Aut-idem-Regelung ist für diese Substanzklasse noch nicht geklärt.

Ein weiterer Therapiefortschritt zeichnet sich durch die Einführung der JAK-Inhibitoren ab^{36, 37}. Sie führen zu einer umfangreichen Zytokinmodulation. Die JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib adressieren dabei unterschiedliche JAK-Kinasen. Ob sich hieraus therapeutische Vorteile ergeben, bleibt abzuwarten. Mit den Substanzen Ustekinumab, Apremilast und Secukinumab ist das Portfolio für die Psoriasisarthritis erheblich erweitert worden³⁸. Ustekinumab führt zu einer Zytokinblockade von Interleukin 12 und Interleukin 23, während Secukinumab Interleukin 17 blockiert. Apremilast ist ein PDE4-Hemmer.

In einer groß angelegten Studie wurde das kardiovaskuläre Risiko bei Einnahme von Celecoxib bei Arthrosepatienten untersucht³⁹. Im Vergleich zu Ibuprofen und Naproxen zeigten sich keine erhöhten kardiovaskulären Risiken. Schwere gastrointestinale Ereignisse waren unter Celecoxib signifikant vermindert. Zusammenfassend war auch 2016 für die Rheumatologie ein ereignisreiches Jahr. Viele therapeutische Leitlinien sind nun zu revidieren, wobei auch zunehmend ökonomische Aspekte eine Rolle spielen.

Online-Referenzen unter:
www.t1p.de/IJ-2016



Literatur beim Verfasser

Korrespondenzanschrift
Prof. Dr. med. Peter R. Mertens
Direktor der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie
Universitätsklinikum Magdeburg
Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel.: 0391-67-13236
Fax.: 0391-67-15440



Werden auch Sie zum Helfer.



„Es ist schön zu erfahren, dass man den Menschen als Arzt direkt und effektiv helfen kann.“
Oliver Ostermeyer

German Doctors e.V.
Löbestr. 1a | 53173 Bonn
info@german-doctors.de
Tel.: +49 (0)228 387597-0

Spendenkonto
IBAN DE12 5206 0410 0004 8888 80
BIC GENODEF1EK1
www.german-doctors.de

