



Das internistische Jahr 2015 – die wichtigsten Fortschritte und Entwicklungen



Beim inzwischen traditionellen Magdeburger Jahresrückblick Innere Medizin im Kongress & Kulturwerk-Fichte berichteten am 9. Januar 2016 die Vertreter der internistischen Disziplinen über viele neue, spannende Entwicklungen.

Darüber hinaus wurde der Gesundheitscampus Immunologie, Infektiologie und Inflammation (GC-I³) vorgestellt. Der im Mai 2014 gegründete GC-I³, dem unter anderem alle am Jahresrückblick beteiligten Referenten der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (OvGU) angehören, bündelt die klinischen und wissenschaftlichen Kompetenzen im Bereich der Entzündungsmedizin. Die Forschung, Lehre und Krankenversorgung im GC-I³ erfolgt unter dem Leitmotiv: „Entzündung verstehen – Volkskrankheiten heilen“. So sind die 11 am GC-I³ beteiligten Kliniken von entscheidender Bedeutung für die klinische Versorgung entzündlich bedingter Volkskrankheiten wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Diabetes mellitus. Gleichzeitig trägt der GC-I³ dazu bei, den wissenschaftlichen und klinischen Nachwuchs auszubilden, beispielsweise durch das Else-Kröner-Forschungskolleg für „Clinician Scientists“ und den neugeschaffenen Masterstudiengang Immunologie. Nicht zuletzt leisten die

Kliniken und Institute des GC-I³ entscheidende Beiträge sowohl zur klinischen als auch grundlegenden Entzündungsforschung.

Therapieforschung in der Inneren Medizin

Prof. M. Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin, OvGU) berichtete über Entwicklungen in der Therapieforschung. Bei der Reduplikation des Genoms unterlaufen Zellen häufig Fehler, die beseitigt werden müssen. Zudem können Umwelteinflüsse (z.B. UV-Strahlung, karzinogene Stoffe) die DNA schädigen. Um die genetische Information vor dauerhaften Schäden zu schützen, verfügen Zellen über Reparaturmechanismen. Für die Erarbeitung grundlegender Kenntnisse zu diesen Reparaturprozessen wurde 2015 der Nobelpreis für Chemie verliehen¹. Die heutigen Erkenntnisse über die DNA-Reparatur sind für die Entwicklung von Therapiestrategien bei Krebserkrankungen besonders wichtig, da Tumorzellen sehr häufig Defekte in DNA-Reparaturmolekülen aufweisen. DNA-Defekte werden innerhalb weniger Sekunden gezielt von der Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) erkannt, die für



Eva Ullmann vom Deutschen Institut für Humor eröffnete die Veranstaltung mit ihrem ebenso unterhaltsamen wie interessanten Vortrag „Humor auf Rezept? Die Dosis macht das Gift!“

die Poly(ADP-Ribosylierung) von DNA-Reparaturmolekülen verantwortlich ist. Neben den gängigen Chemotherapeutika, die im Idealfall ein Zellsterben vorwiegend der Tumorzellen begünstigen, befinden sich neue Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung, die gezielt die PARP hemmen und vermehrt das Zellsterben der Tumorzellen ermöglichen sollen.

Ein Beispiel aus dem Tierreich zeigt, wie Elefanten mit dem Problem der DNA-Schädigung und Krebsentstehung umgehen². Das Phänomen, dass Elefanten ein geringes Krebsrisiko tragen (es sterben weniger als 5 % der Elefanten an Krebs, während es beim Menschen mehr als 11 % sind) beruht vermutlich darauf, dass im Genom der Elefanten 40 Kopien des Tumor-Suppressorgens p53 existieren. Elefantenzellen weisen nach DNA-Schädigung eine deutlich höhere Rate des Zellsterbens als menschliche Zellen auf. Das ist umso bemerkenswerter, da Elefanten und Menschen eine ähnliche Lebenserwartung haben, Elefanten jedoch 100-mal mehr Zellen in ihrem Körper tragen.

Weiterhin anspruchsvolle Ziele in der Therapieforschung sind im Rahmen einer Präzisionsmedizin die krankheitsspezifische Therapie mit geringen Nebenwirkungen und ein Monitoring des Krankheitsverlaufs mittels Biomarkern (Companion Diagnostik).

Pneumologie

Prof. J. Schreiber (Universitätsklinik für Pneumologie, OvGU) erläuterte, dass beim Asthma bronchiale DNAzyme als völlig neuartiges, allerdings klinisch noch nicht verfügbares Therapieprinzip erstmalig beim Menschen erfolgreich angewandt wurden³. Das Spektrum der individualisierten Therapie des

schweren Asthmas hat sich erweitert. In den internationalen Leitlinien sind monoklonale Anti-IgE-Antikörper in der Stufe 5 an die erste Stelle gerückt und es wurde eine Wirksamkeit von Anti-IgE auch beim infektbedingtem Asthma gezeigt. Ein weiteres Biological – Anti-IL-5 – wurde für die Therapie des schweren nichtallergischen eosinophilen Asthmas zugelassen⁴.

Bei der COPD mehren sich Daten, dass inhalative Kortisonpräparate nur bei Patienten mit einer relevanten eosinophilen Entzündung von Nutzen sind⁵. Eine selektive Blockade der PDE4 kann bei einer Subgruppe von COPD-Patienten schwere Exazerbationen verhindern⁶. Die wohl faszinierendsten Entwicklungen des letzten Jahres betreffen die sehr effektive Behandlung des Lungenkrebses mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren⁷. Neue „small molecules“ können induzierte Resistenzmechanismen von Lungenkrebszellen überwinden⁸.

Auch die Therapiemöglichkeiten von Lungenfibrosen und von Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie sind breiter geworden. Eine große Studie zur adaptiven Servoventilation bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung zeigte eine erhöhte (!) Mortalität in der Therapiegruppe⁹. Hier ist eine klare Unterscheidung zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom essentiell, bei dem der Nutzen einer Ventilationstherapie sicher belegt ist. Ein Überblick über aktuelle Entwicklungen zur Tuberkulose vervollständigte diesen Teil des Jahresrückblicks.

Hämatologie & Onkologie

Auch Prof. T. Fischer (Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie, OvGU) ging auf die Krebsimmuntherapie ein, die aktuell einen Durchbruch in der modernen Krebstherapie darstellt¹⁰.

Das Wirkprinzip der sogenannten Checkpoint-Inhibitoren ist, dass eine Bremse der T-Lymphozyten gelöst wird, die dann den Tumor attackieren. Beispiele für diese Medikamente sind CTLA-4 Antikörper (Ipilimumab) und die Antikörper-Blockade von PD-1 (Nivolumab u. a.). In einer Studie mit Nivolumab bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem Morbus Hodgkin wurde ein 100 %iges Ansprechen (17 % komplette Remissionen, 70 % partielle Remissionen und 13 % stabile Erkrankung) beschrieben¹¹. Die Remissionen waren anhaltend und die Verträglichkeit der Therapie gut.

Im Weiteren wurden zwei ebenfalls hochrangig publizierte Arbeiten zum effektiven und gut verträglichen Einsatz des oralen Inhibitors der Bruton Tyrosinkinase (BTK), Ibrutinib bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) präsentiert^{12,13}. Als Abschluss berichtete Prof. Fischer über die kuriose und interessante Erstbeschreibung einer Tumorerkrankung, die durch maligne entartete Zellen eines Parasiten bei einem immunsupprimierten Patienten auftrat¹⁴.

Kardiologie

Prof. R. C. Braun-Dullaeus (Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie, OvGU) stellte die für den klinischen Alltag relevantesten Studien von der medikamentösen Therapie bis hin zu interventionellen Verfahren vor.

Endlich konnte Ezetimib zeigen, dass es den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, Revaskularisation und Schlaganfall) bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom und unter gleichzeitiger Simvastatingabe um relative 6,4 % senken kann¹⁵. Absolut gesehen sind das aber nur 2 % innerhalb von 7 Jahren. Zudem war die Signifikanz nur durch nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfall, nicht von der Senkung der Sterblichkeit getrieben. Nach zwei erfolgreichen Studien sind die Antikörper-basierten PCSK-9 Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab zur Senkung des LDL zugelassen, wenn Patienten unter einer familiären Hyperlipoproteinämie leiden, unter Statinen keine ausreichende LDL-Senkung erfahren oder diese nicht vertragen¹⁶. Die monatlichen Kosten sind jedoch mit über 740,- Euro hoch und Endpunktstudien zur kardiovaskulären Mortalität fehlen noch.

Seit langem wird diskutiert, ob bridging, der Einsatz niedermolekularer Heparine nach Absetzen des oralen Antikoagulans vor einer Operation oder Intervention, nicht mehr Probleme als Nutzen für den Patienten bringt. Sowohl für Patienten, die eine orale Antikoagulation wegen einer Beinvenenthrombose/Lungenembolie einnehmen als auch für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern konnte nun gezeigt werden, dass bridging keinen Vorteil erbringt, sondern einzig das Blutungsrisiko erhöht^{17,18}. Nicht-bridging ist der bridging-Therapie bei mittlerem Embolierisiko somit nicht unterlegen. Wichtig ist zu wissen, dass Patienten mit hohem embolischem Risiko (mechanische Klappen oder Z. n. Schlaganfall bzw. systemischer Embolie innerhalb der letzten drei Monate) nicht in die BRIDGE-Studie eingeschlossen waren.

Mit dem MitraClip kann die Mitralklappeninsuffizienz kathetergestützt erfolgreich behandelt werden. Die 5-Jahresergebnisse der EVEREST II Studie zeigen, dass Menschen, die nicht innerhalb der ersten sechs Monate einer Operation wegen einer erneuten Mitralklappeninsuffizienz bedurften (ca. 20 %), ein ebenso gutes Überleben, keine häufigere Operation im Verlauf und eine gleiche Klinik haben wie Patienten, die konventionell operiert wurden¹⁹. Ein neues vielversprechendes Verfahren, welches Mitte 2016 auch in der Universitätsklinik Magdeburg eingeführt wird, ist das sog. Cardioband²⁰. Dieses erlaubt ein kathetergestütztes Raffens des Mitralrings, ähnlich der operativen Annuloplastie mit einem eingenähten Ring.

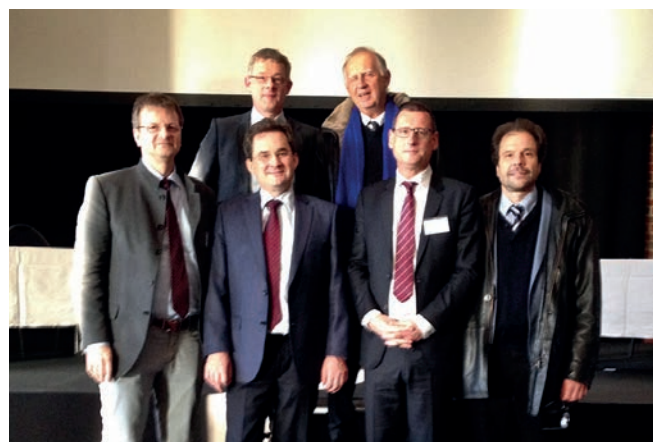
Die Implantation konventioneller transvenöser Schrittmacher (mit Elektroden) ist in 12,5 % mit frühen Komplikationen (Infektionen, Blutungen u. a.) verbunden. Hiernach verbleibt ein ca. 2,5 % jährliches Risiko. Nun ist der Traum elektrodenloser Schrittmacher wahr geworden²¹. Kleine Sonden in der

Größe eines Zäpfchens können direkt per Katheter in den rechten Ventrikel vorgebracht und dort verankert werden. Sie sind von außen programmierbar und halten ebenso wie konventionelle Schrittmacher bis zu 10 Jahre. Die Indikation ist derzeit noch die des VVI-Schrittmachers (Sinusknotensyndrom, Bradyarrhythmia absoluta u. a.), aber in naher Zukunft werden verschiedenste Kleinstimplantate in den Vorhöfen und Ventrikeln miteinander kommunizieren und so alle Schrittmacherindikationen abdecken. Die Universitätsklinik Magdeburg ist die erste Klinik Sachsen-Anhalts, die diese Schrittmacher bereits erfolgreich implantiert.

Mittlerweile hat sich die kathetergestützte Implantation von Aortenklappen zu einem Routineverfahren etabliert, das mit hoher Sicherheit und ebenso guten Ergebnissen wie konventionelle Operationen bei Patienten mit hohem Operationsrisiko durchgeführt wird, wie die 5-Jahresdaten der PARTNER-Studie zeigen²². Weiterentwickelte Klappen adressieren bereits viele Nachteile (paravalvuläre Leckage, Repositionierbarkeit u. a.). Zudem gibt es nun Studien, die auch Patienten mit mittlerem Risiko einschließen. So zeigt der NOTION-Trial, dass kathetergestützte Klappen auch für diese Patientengruppe sicher einsetzbar sind²³.

Rheumatologie

Die Rheumatologie, vorgestellt von Prof. J. Kekow (Klinik für Rheumatologie, Helios Fachklinik Vogelsang/Gommern), beschäftigt ein erneuter Wandel der Therapie. Bei zahlreichen Biologicals drängen Biosimilars auf den Markt, deren Gleichwertigkeit mit den Originalpräparaten vielfach noch angezweifelt wird, da eigene praktische Erfahrungen fehlen. Zusätzlich kommen sogenannte small molecules auf den Markt und lösen die Biological-Dekade als neue orale Präparate ab. Spannende Neuentwicklungen, die 2015 zur Behandlung der Psoriasisarthritis zugelassen wurden, sind der IL-17 Antikörper Secukinumab²⁴⁻²⁷ und der Phosphodiesterase-



v. l.: Prof. Dr. med. P. R. Mertens, Prof. Dr. med. R.C. Braun-Dullaeus, Prof. Dr. med. J. Schreiber, Prof. Dr. med. P. Malfertheiner, Prof. Dr. rer. nat. M. Naumann, Prof. Dr. med. T. Fischer; leider nicht abgebildet: Prof. Dr. med. J. Kekow

Die Kassenärztliche Vereinigung schreibt folgende Vertragsarztsitze aus:

Fachgebiet: Psychologische Psychotherapie
(halber Versorgungsauftrag)

Praxisform: Einzelpraxis

Praxisort: Halle

Fachgebiet: Hausärztliche Praxis

Praxisform: Einzelpraxis

Praxisort: Bernburg

Fachgebiet: Hausärztliche Praxis

Praxisform: Einzelpraxis

Praxisort: Havelberg

Bewerbungen richten Sie bitte an:

Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt

Abt.: Zulassungswesen;

Postfach 1664; 39006 Magdeburg

Die Ausschreibung endet am **30.05.2016**.

Wir weisen darauf hin, dass sich die in der
Warteliste eingetragenen Ärzte ebenfalls
um den Vertragsarztsitz bewerben müssen.

hemmer Apremilast²⁸. Die aktuellen Daten aus dem nationalen Rheumaregister zeigen den Fortschritt in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen in vielfacher Hinsicht. So ließ sich die mittlere Krankheitsaktivität aller dokumentierten Patienten mit rheumatoider Arthritis um 30 % senken. Die Anzahl der krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeitstage sank, die stationären Behandlungstage wurden deutlich reduziert.

Nephrologie

Auch Prof. P. R. Mertens (Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, OvGU) ging auf Neuerungen in seinen Disziplinen ein.

In der Diabetologie gibt es eine große Zahl an neuen Medikamenten, die in die klinische Praxis eingeführt werden, gleichzeitig ist die Renaissance des Metformins beachtlich. Provokant stellt sich die Frage, ob man mit Diabetes und Metformin länger lebt als ohne beides, so wie eine englische Studie es anhand von mehr als 150k Patienten nachweist und suggeriert²⁹. Die SGLT-2 Hemmer weisen in einer großen Studie Überlebensvorteile bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten auf^{30,31}. Harnsäure und niedrige Vitamin-D-Spiegel fördern die Insulinresistenz³²⁻³⁴.

In der Hypertensiologie weisen Studien auf einen stärkeren blutdrucksenkenden Effekt von Aldosteronantagonisten gegenüber zentral wirkenden Alpha-Agonisten und Betablockern hin, gerade bei therapieresistenter Hypertonie³⁵. Abschließend wurden Studien vorgestellt, die das Thema Flüssigkeitssubstitution zum Thema haben. Hierbei ergeben sich Änderungen des Säure-Basenhaushalts bei Infusion von 0,9 %iger Kochsalzlösung, daher sind andere kristalloide Lösungen mit physiologischen Chloridbeimengungen unbedingt vorzuziehen³⁶. Ansonsten drohen hyperchlorämische Azidosen, die häufiger mit akutem Nierenversagen einhergehen. Abschließend wurden neue Erkenntnisse zu glomerulären Erkrankungen vorgestellt, wie die Ergebnisse der STOP-IgA Studie³⁷.



Online-Referenzen unter:
www.t1p.de/GC-I3

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Rüdiger C. Braun-Dullaes

Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie

Universitätsklinikum Magdeburg

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Tel.: 0391-67 13203, Fax.: 0391-67 13202