

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Praxisrelevant

Interstitielle Pneumopathie bei sog. «immune checkpoint inhibitors»: Spektakuläre Erfolge, aber auch neue Nebenwirkungen

PD-1 (programmed cell death 1) ist ein Oberflächeneiweiss auf den T-Zellen, das – wenn gebunden an den PD-1-Liganden (das Rezeptormolekül auf der Tumorzelle oder einer Antigen-präsentierenden Zelle) – die T-Zellen an einer weiteren Attacke, z.B. auf Krebszellen, hindert. Viele Krebszellen exprimieren grosse Mengen von PD-1-Liganden, welche nach Bindung an den PD-1 der T-Zellen die körpereigene Immunabwehr von Tumoren also ausschalten oder schwächen. Die Hemmung dieses «immune checkpoints» durch monoklonale Antikörper entweder gegen PD-1 selber oder PD-1-Liganden (Abb. 1) kann diese körpereigene Tumorabwehr wieder aktivieren. Die Blockade erwies sich bei einer Reihe von Tumoren, namentlich malignem Melanom, nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinomen, Nieren- und Blasen Tumoren, HNO-Tumoren oder dem M. Hodgkin bislang als enorm wirksam.

Die Reaktivierung des Immunsystems kann aber – meist nach 4 bis 12 Wochen – zu einer Reihe charakteristischer Nebenwirkungen wie juckende Dermatosen, Hypophysitis, Kolitis und Hepatotoxizität/Hepatitis führen. In einer retrospektiven Analyse fand man kürzlich bei 3,5% der PatientInnen eine Pneumonitis (Dyspnoe, Anstrengungsintoleranz) mit den radiologischen Charakteristika von Lungenkonsolidationen (53%), organisierender Pneumonie (ca. 23%) und Hypersensitivitätspneumonitis (ca. 16%). Die Lungennebenwirkung trat beim Bronchuskarzinom früher (ca. 2 Monate) als beim malignen Melanom (ca. 5 Monate) nach Behandlungsbeginn auf. *Eur Respir J.* 2017;50:1700050. <http://erj.ersjournals.com/content/50/2/1700050> Verfasst am 3.10.2017 auf Hinweis von Herrn PD Dr. D. Franzen (Zürich).

Warum verdoppelte sich die Prävalenz der Gonarthrose seit Mitte des 20. Jahrhunderts?

Arthrosen sind die häufigste Gelenkerkrankung und die Knie die am meisten betroffenen Gelenke. Bekannt ist die Krankheit seit der Vorgeschichte. Mindestens jede fünfte

PatientIn im Alter zwischen 60 und 64 Jahren weist eine Gonarthrose auf, aber nur Männer haben eine Seitenprädisposition (23% rechts, 16% links). Akzeptierte Risikofaktoren sind bislang: BMI, Langlebigkeit, harte körperliche Belastung (Grubenarbeiter, Sport), systemische Entzündung. Nun zeigt ein alterskorrigierter (autoptischer) Vergleich bei gut 50-jährigen Menschen (prähistorisch, 19. und frühes 20. Jahrhundert sowie postindustriell), dass die Zunahme des mittleren Körpergewichtes und der Langlebigkeit die Verdoppelung seit 1950 nicht erklären kann. Welche weiteren, unbekannt Risikofaktoren existieren in der modernen Welt? Kann man die Gonarthrose durch deren Beeinflussung verhindern? *Proc Nat Acad Sci.* 2017;114(35):9332–6. <http://www.pnas.org/content/114/35/9332.full> Verfasst am 4.10.2017.

Fokus auf ... Nahrungsmittelallergien

- Ca. 500000 PatientInnen, oft Kinder/Adoleszente in der Schweiz
- Erdnüsse, aber auch Baumnüsse und Meeresfrüchte können schwerwiegende Anaphylaxien nach sich ziehen
- Bei frühkindlicher Exposition (erstes Lebensjahr) ist eine Toleranzentwicklung wahrscheinlich
- Risikofaktoren für schwere Allergiereaktionen sind u.a. Adolenz, Asthma, Medikamente (Alpha- und Beta-Blocker, ACE-Hemmer), chronische Herz-Lungen-Erkrankungen bei Älteren.

N Engl J Med. 2017;377:1168–76. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1611971> Verfasst am 4.10.2017.

Neues aus der Biologie

Ist CANTOS ein Schlager? Weniger Herzinfarkte, weniger Lungenkrebs!

Während wir die langsame Progredienz vom Auftreten lipidreicher Makrophagen in der Arterien-Intima bis zur verkalkten arteriosklerotischen Plaque und die dazu begünstigenden Progressionsfaktoren relativ gut verstehen, sind Zeitpunkt, Ort und Auslöser für einen akuten arteriellen Verschluss meist unbekannt. Entzündungsphänomene stehen seit längerer Zeit oben auf der Liste der Pathogenese der instabilen Plaque, der Plaque-Ruptur bzw. der konsekutiven Thrombosierung. In den 1990er Jahren versuchte man ohne Erfolg Antibiotika in der Annahme einer bakteriellen (z.B. Chlamydien) Ätiologie. Ebenfalls zeigten unspezifisch wirkende Entzündungshemmer wie Glukokortikoide keinen oder im Fall der nicht-

steroidalen Antirheumatika sogar einen negativen Effekt auf neue arterielle Verschlüsse (Vioxx®). Was man nun aber als «proof of principle» ansehen darf, wurde im Rahmen der sog. CANTOS-Studie gezeigt: Placebo-kontrollierte, 4-mal jährliche Infusionen eines hemmenden monoklonalen Antikörpers (Canakinumab) gegen ein Entzündungsmolekül, das Interleukin 1b, bei PatientInnen (n = 10061) nach akutem koronarem Syndrom und erhöhtem CRP (hsCRP >2 g/l). Die Wahrscheinlichkeit, eine neue Herzattacke zu erleiden, reduzierte sich ohne Einfluss auf die Mortalität nach 3,7 Jahren absolut um ca. 4% (leider werden in der Arbeit nur relative Risikoreduktionen quantifiziert). Ebenfalls reduzierte sich die Zahl der Angioplastien und der Bypass-Operationen [1]. Bei den gleichen PatientInnen wurden 50% weniger neue Lungenkrebsdiagnosen gestellt (2% in der Placebo-, 1% in der Behandlungsgruppe, [2]), ein Resultat, das auf Grund der Studienanlage – wohl als sehr interessant – aber nur als exploratorisch gelten darf. Nebenwirkungen von Canakinumab: Jahreskosten von 16000 Dollars (das Medikament ist für die Juvenile Rheumatoide Arthritis zugelassen), erhöhte Infektionsraten mit Mortalität von 1% in der Behandlungsgruppe. Faszinierende Ergebnisse in diesem Initialstadium der Entwicklung eines neuen therapeutischen Prinzips.

1 *N Engl J Med.* 2017;377:1119–31. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1707914>
2 *The Lancet.* 2017. 390(10105):1833–42. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32247-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32247-X/fulltext) Verfasst am 4.10.2017 auf Hinweis von Frau Prof. M. Christ-Crain (Basel).

Das hat uns gefreut

Ratschläge eines Nobelpreisträgers für den akademischen Nachwuchs

Joseph L. Goldstein, zusammen mit Michael Brown Nobelpreisträger für Physiologie oder Medizin für seine Forschungen zum LDL-Cholesterin-Rezeptor, rät Medizinern am Anfang ihrer wissenschaftlichen Ausbildung: «Wähle Dir den richtigen Mentor aus. Du willst keinen, der die Zahl von Publikationen oder den «impact factor» zählt oder gerne an Medienkonferenzen auftritt. Aber einen, der Dir hilft, die richtigen, experimentell auch angehbaren Fragen zu stellen und korrekt zu formulieren. Der

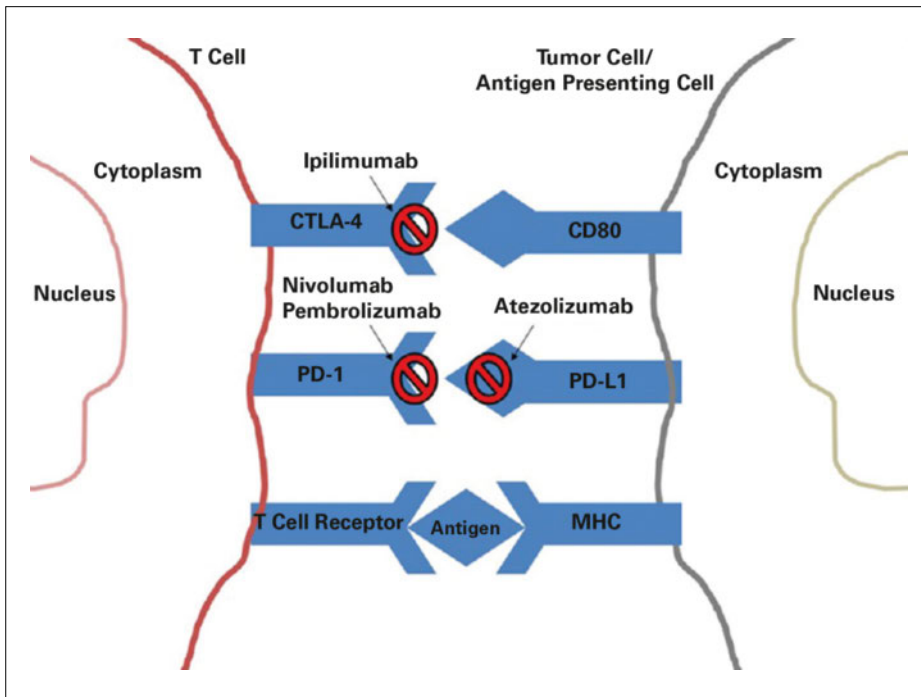


Abbildung 1: Interaktionen und therapeutische Beeinflussung der T-Zell-Angriffe auf Tumorzellen. Sobald Tumorzellen via die Oberflächeneiweiße CD-80 oder PD-L1 T-Zellen binden, wird die körpereigene Immunantwort, zum Beispiel auf das Maligne Melanom, gehemmt. Durch Blockade dieser interzellulären Signalwege (siehe eine Auswahl der aktuell zur Verfügung stehenden Antikörper) kann die Immunantwort auf die Krebszellen mit eindrucksvollen klinischen Erfolgen wiederhergestellt werden. Aus: Dine J, et al. Immune checkpoint inhibitors: an innovation in immunotherapy for the treatment and management of patients with cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017;4:127–35. doi:10.4103/apjon.apjon_4_17. Available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share-Alike License (CC BY-NC-SA), <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

wichtigste Fehler, den angehende Wissenschaftler machen, ist, mit dem Strom zu schwimmen.» Zu hoffen bleibt, dass der Schweizerische Nationalfonds dies (auch weiterhin) in der Nachwuchsförderung gebührend berücksichtigt. *J Clin Invest.* 2017;127(10):3576. <https://www.jci.org/articles/view/97405> Verfasst am 3.10.2017.

Das hat uns weniger gefreut

Rindertuberkulose wieder unter uns
 Als Sohn eines Tierarztes hat der Kurz und Bündige noch den weitflächigen Befall der Rinder mit *Mycobacterium bovis* in lebhafter Erinnerung. Als Student / junger Assistent sah er noch Fälle von Skrofulose und häufig verkalkte Mesenteriallymphknoten (welche in einem Fall Anlass zu einem mechanischen Ileus gaben). Seit mindestens 2011 gibt es in der Schweiz auch wieder vereinzelte Fälle von Rindertuberkulose, wobei meist die Infektion durch Importtiere und Wildtiere (Ostschweiz) eine Rolle spielt. Immerhin werden dem BAG jährlich etwa 1% aller Tuberkulosefälle beim Menschen als durch *M. bovis* verursacht gemeldet (5–7 Fälle/Jahr, [1]). In England ist die epidemiologische Situation gravierender: Seit Jahrzehnten sind Dachse als wichtiges Wildreservoir bekannt und 2016 mussten nicht weniger als 29 000 (!) Kühe wegen *M. bovis*-Infektion abgetan werden. Die Dachse sollen nun systematisch gejagt werden, eine umstrittene Massnahme. Man befürchtet u.a. eine weitere Verbreitung der Rindertuberkulose durch fliehende, sich andernorts ansiedelnde, infizierte Dachse [2].
 1 <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/suche.html#Rindertuberkulose>
 2 <http://scim.ag/UKBadger>
 Verfasst am 4.10.2017.

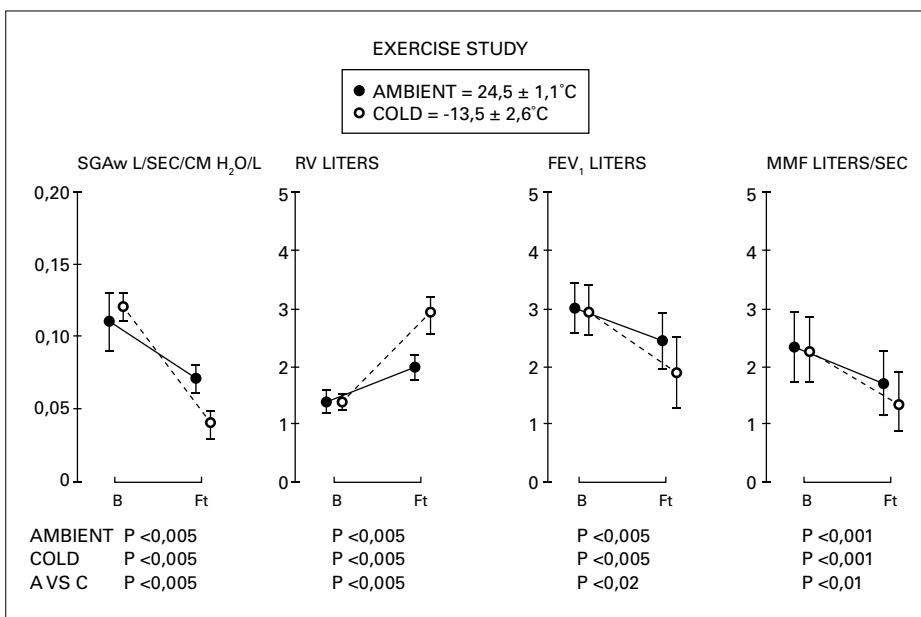


Abbildung 2: Relevante Lungenparameter vor (B) und nach (Ft) Belastung aus der 50-jährigen Arbeit. Gefüllte Kreise sind Experimente bei normaler Temperatur, offene Kreise in Kälte. SGAw = Mass für die bronchiale Leitfähigkeit; RV = Residualvolumen; FEV1 = forciertes 1-Sekunden-Expirationsvolumen; MMF = maximale midexpiratorische Flussrate. Aus: Strauss RH, et al. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med.* 1977;297:743–7. © MMS. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Immer noch lesenswert

Kälte verschlechtert das anstrengungsinduzierte Asthma bronchiale
 Eine identische körperliche Belastung bei PatientInnen mit anstrengungsinduziertem Asthma zeigte, dass sich die Lungenparameter unter Belastung bei kalter Umgebungsluft (ca. -14 °C) signifikant stärker verschlechterten als bei normaler Temperatur (ca. +25 °C). Abbildung 2 (aus der 50-jährigen Arbeit) zeigt die relevanten Lungenparameter vor (B) und nach (Ft) Belastung. Gefüllte Kreise sind Experimente bei normaler Temperatur, offene Kreise in Kälte. *N Engl J Med.* 1977;297:743–6. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197710062971402> Verfasst am 3.10.2017.