

Periskop

«**Wer gönne will, mues setze**»: In der Schweiz beträgt die Gesamtfertilität pro Frau zwischen 15 und 48 Jahren heute 1,37 Geburten. Zur Aufrechterhaltung der Bevölkerungszahl wären jedoch mindestens 2,1 vonnöten! Mit einer Gesamtfertilität von 2,3 Geburten rangiert Albanien in Europa an erster Stelle. Ohne Ausländer läge die Fertilität in der Schweiz sogar bei lediglich 1,21: Nur noch die Immigration (und auch diese voraussichtlich nur vorübergehend) rettet die Einwohnerzahl! Bei anhaltend niedrigen Geburtenziffern würde die Schweizer Bevölkerung ohne Zuwanderung innerhalb von 200 Jahren auf 2% der jetzigen Grösse schrumpfen. Schluss mit den Tellensöhnen und -töchtern! Die skandinavischen Länder geben im Vergleich zur Schweiz wesentlich mehr Geld für die Geburtenregelung aus – und ihre Fertilität liegt deutlich höher! Was tun? Zusehen? – *Tönz O. Stirbt die Schweiz aus? Gynaekol Geburtshilfliche Rundschau 2005;45:93–106.*


Nebenbei: 1980 wiesen die zehn «fruchtbarsten» Länder (Oman, Ruanda, Nigeria, Malawi, Jemen, Kenia, Burkina Faso, Eritrea, Syrien, Elfenbeinküste) 7,5–10 Geburten pro Frau auf. Familienplanung, Antikonzeption und Emanzipation haben diese Zahl 2001 auf 3,5–7 reduziert. – Die Weltbevölkerung wird in den nächsten Jahren von 6,378 auf 8,919 Milliarden steigen. Die Einwohnerzahlen der «entwickelteren» Länder stagnieren hierbei mit 1,22 Milliarden Menschen nahezu, während die Bevölkerung in den weniger entwickelten Ländern von 5,172 auf 7,699 (150%) und in den ärmsten Ländern von 0,736 auf 1,675 Milliarden (230%) ansteigen dürfte. Das ist die mutmassliche Umschichtung! – *Rosenfield A, Schwartz K. Population and development. Shifting paradigms, setting goals. N Engl J Med 2005;352:647–9.*


Sonja Grob – nie gehört? Geboren 1918 in Zürich, heiratete sie 1941 einen amerikanischen Pathologen namens Buckley, der in Zürich studierte. 1944 beendete sie das Studium, und die beiden verlegten ihren Wohnsitz in die USA. Buckley war Chief-Resident an der Johns Hopkins Universität in Baltimore, sie beschäftigte sich vermehrt mit Gewebekulturen und Viren und wurde schliesslich Virologin. 1957 kam sie an die Rockefeller Universität in New York, wo sie «für ihre Bedürfnisse» eine kleine Ecke in einem grossen Labor zugewiesen erhielt. An Yale entdeckte und züchtete sie 1965 – neben vielen anderen Projekten – erstmals das Lassa-Virus, den Erreger des Lassa-Fiebers. Mit 86 Jahren ist die Schweizerin Sonja Buckley-Grob letztes Jahr in Baltimore gestorben. – *Oransky I. Sonja Buckley. Lancet 2005;365:932.*


COX-2-Hemmer – und andere mehr! Drei Arbeiten in einem Heft: Celecoxib (Celebrex®) kann gemäss einer Studie, die 2035 Patienten umfasste, einen dosisabhängigen Anstieg von Todesfällen bei kardiovaskulären Problemen, Infarkt, Hirnschlag und Herzinsuffizienz bewirken. Parecoxib und Valdecoxib waren nach Bypass-Grafting bei 1671 Patienten assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. Und Rofecoxib (Vioxx®) führte bei 2586 Patienten mit kolorektalen Adenomen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Bestehen noch Zweifel, dass hier ein Klassenproblem besteht: selektive COX-2-Hemmer?! – *Solomon SD, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071–80; Nussmeier NA, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 2005;352:1081–91; Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092–102.*

Jährlich treten in der EU 4500 **Neuralrohrdefekte** (Anencephalie, Spina bifida, Encephalocele) auf. Dass diese Zahl durch perikonzeptionelle Verabreichung von Folsäure gesenkt werden könnte, ist seit 1991 bekannt. In Grossbritannien reduzierte sich die Inzidenz von 45 Fällen 1980 auf 10 pro 10000 Geburten 2001, was dem Durchschnitt der EU mit Folsäuregabe entspricht. So weit, so gut. Was aber ist mit den verbleibenden 10 Fällen pro 10000 Geburten? Empfehlungen für Folsäuresupplementation allein genügen nicht, um den in Studien nachgewiesenen Effekt der Folsäure zu erzielen. Noch immer häufen sich die Vorkommnisse von Neuralrohrdefekten, die einzig durch die Beimengung von Folsäure zur Nahrung (Mehl) verhindert werden könnten. Bhüetis Gott vor z'grossem Glück! – *Botto LD, et al. International retrospective cohort study of neural tube defect to folic acid recommendation. BMJ 2005;330:571–3; Busby A, et al. Preventing neural tube defects in Europe. BMJ 2005;330:574–5.*


Verdacht auf Herzinfarkt: Zugang zu Katheterfacilities oder gewöhnliches Krankenhaus? 106 Spitäler in 14 Ländern mit 28825 Patienten haben sich an einer Studie beteiligt. Wo Katheter zur Verfügung standen, gelangten sie häufiger zur Anwendung: 41% vs. 3,9%. Und wo Bypass-Grafts möglich waren, wurden diese ebenfalls öfter eingesetzt: 7,1% vs. 0,7%. Was die Frühmortalität betrifft, zeigte sich hingegen kein Unterschied bei Spitälern mit oder ohne Kathetermöglichkeiten. Das Todesrisiko indessen war nach sechs Monaten mit einer «hazards ratio»


von 1,13, das Risiko von Blutungskomplikationen mit 1,94 und jenes für Schlaganfall mit 1,53 in Krankenhäusern mit Kathetermöglichkeit markant höher als in «gewöhnlichen» Spitälern. Patienten mit Verdacht auf Myokardinfarkt gehören ins nächste Spital – unabhängig davon, ob es Kathetermöglichkeiten besitzt oder nicht. Überraschend? Segen der invasiven Medizin? – *Van de Wert F, et al. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome. BMJ 2005;330:441-4.* 


Colon irritabile (CI) – was tun? Wenn eine einfache Therapie eingeleitet wird, dann empfiehlt sich ein Rezeptorantagonist des 5-Hydroxy-Tryptamins (5-HT). Alosetron und Cilansetron wurden wegen ischämischer Kolitis und Konstitution zurückgezogen. Die meisten verbleibenden Medikamente bewirken eine Besserung von nicht mehr als 12%. Ist das genug? Tegaserod (Zelmac®), ein partieller Rezeptoragonist, zeigt bis zu 20% Besserung bei Frauen mit Konstitution, mit «numbers needed to treat» von 14 bis 20! Die Assoziation von ischämischer Kolitis ist unklar. Was bleibt? Kognitive Verhaltenstherapie soll bis zu 33% (?) Besserung bewirken. Thompson vertritt die Meinung, dass ein CI (vorderhand) keiner Therapie bedarf, bis wirksamere Präparate auf den Markt kommen! – *Farthing MJG. Treatment of irritable bowel syndrome. BMJ 2005;330:429-30.* 

Die Anzahl neuer Fälle von **varianter Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung** (vCJD) betrug 1994 8, 1999 29 – und sie sinkt seither stetig; 2004 waren es noch 5. Alles schon vorbei? Kaum. Abnormes Prionprotein fand sich in einer retrospektiven Studie in 237 Fällen auf 1 Million in Tonsillen und Appendices – weit mehr, als alle klinisch manifesten Fälle erwarten lassen würden. Wie gross ist die Effizienz oraler Infektion? Zwei Makaken wurden mit je 5 g infiziertem bovinem Hirnhomogenat per os belastet. Nach 60 Monaten entwickelte einer davon eine vCJD-ähnliche neurologische Erkrankung mit abnormen Prionen, der andere blieb nach 76 Monaten frei von Erkrankung. Die Autoren errechnen eine infektiöse Dosis von 100 mg bis zu 1 g – wenn alle Annahmen zutreffen! – *Lasmézas CI, et al. Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates. Lancet 2005;365:781-3; Head MW, Ironside JW. Mad cows and monkey business: the end of vCJD? Lancet 2005;365:730-1.* 

Intrapleurale fibrinolytische Agenzien (Streptokinase) erleichtern die Kollektion infizierter Pleuraflüssigkeit. Wirklich? Diese Empfehlung beruht auf den Daten von weniger als 100 Patienten aus

drei kontrollierten Studien. In einer neuen klinischen Studie wurden jetzt 427 Patienten mit Pleuraempyem untersucht. Sie erhielten während dreier Tage zweimal täglich 250 000 IU Streptokinase bzw. ein Placebo. Endpunkt der Behandlung war der Tod oder eine chirurgische Drainage. 64 von 206 Patienten der Streptokinasegruppe und 60 von 221 Patienten der Placebogruppe starben oder bedurften einer chirurgischen Drainage: Streptokinase verbesserte weder die Mortalität noch die Notwendigkeit einer chirurgischen Drainage noch die Dauer des Spitalaufenthaltes der Patienten. Das Alte stürzt, es ändert sich die Zeit! – *Maskell N, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med 2005;352:865-74.* 

Rattenbissfieber. Zwei Frauen wurden als Notfall eingewiesen. Die eine, 52jährig, Angestellte eines «pet store» (Kleintierladens), mit Kopfweh, abdominalen Schmerzen, Diarrhoe, Lethargie, Lymphadenopathie, Myalgien, Schmerzen in den distalen Extremitäten, anämisch, thromboopenisch und hypoxisch, war zwei Tage zuvor von einer Ratte gebissen worden und starb innerhalb von 12 Stunden nach ihrer Einlieferung ins Krankenhaus. Die andere, 19jährig, Hundepflegerin, Besitzerin von neun Hausratten, von denen zwei «krank» waren, starb noch während der Spitalaufnahme. In beiden Fällen konnte der *Streptococcus moniliformis* als Ursache einer gravierenden Sepsis nachgewiesen werden. Der Keim gehört zur normalen Flora der Luftwege der Ratte. Die Übertragung erfolgt durch Bisse, Kratzer oder Konsum von kontaminierter Nahrung bzw. kontaminiertem Wasser. – *Pollock WJ, et al. Fatal rat-bite fever. JAMA 2005;293:1054-6 (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Fatal rat-bite fever. MMWR 2005;53:1198-202).* 

Assoziation: Sherlock Holmes! Eine 26jährige Inderin klagt über Nausea, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Hämaturie und Schleimhautblutungen (Gaumen). Anamnese und klinischer Befund sind unauffällig. Sie lebt mit vier gesunden Freundinnen in einer Wohngemeinschaft. Die Abklärung ergibt eine Prothrombinzeit von >150 s (Norm 9-12) und eine aktivierte partielle Prothrombinzeit von 92 s (Norm 22-32), die sich, vermischt mit normalem Plasma 50:50, völlig normalisiert. Die Vitamin-K-abhängigen Faktoren X betragen: 1,3 U/dl (Norm 50-200), Faktor VII: 3,5 U/dl (Norm 50-150); Faktor V ist normal. Vitamin K, anfänglich 10 mg i.v., später 10 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen vermag nicht, die Werte zu normalisieren; erst mit 100 mg per os täglich normalisieren sich die Gerinnungsfaktoren. Was ist los? (Lösung auf Seite 785) 

Périscope

Qui veut gagner doit investir. En Suisse, la fertilité globale est actuellement de 1,37 par femme de 15 à 48 ans. Pour stabiliser la population, il faudrait qu'elle soit au moins à 2,1! Avec 2,3, l'Albanie est en tête en Europe. Sans les étrangers, nous ne serions même qu'à 1,21: il n'y a que l'immigration (et encore, probablement que transitoire) qui sauve le nombre d'habitants! Avec un nombre de naissances toujours aussi bas, la population suisse sans immigration chuterait à 2% de ce qu'elle est actuellement en l'espace de 200 ans. La fin des fils et filles de Guillaume Tell! Les pays scandinaves accordent un soutien financier nettement plus important que la Suisse – et leur fertilité est nettement plus élevée! Que faire? Voir venir? – *Tönz O. Stirbt die Schweiz aus? Gynaekol Geburtshilfliche Rundschau 2005;45:93-106.*



Cela mis à part: en 1980, les dix pays les plus «fertiles» (Oman, Ruanda, Nigeria, Malawi, Yémen, Kenya, Burkina Faso, Erythrée, Syrie, Côte d'Ivoire) comptaient 7,5-10 naissances par femme. Planning familial, contraception, émancipation ont abaissé ces chiffres à 3,5-7. La population mondiale passera de 6,378 à 8,919 milliards au cours de ces prochaines années. Dans les pays «développés», elle stagne à pratiquement 1,22 milliards, dans les pays moins développés elle augmente de 5,172 à 7,699 milliards (150%) et, parmi ceux-ci, les pays les plus pauvres augmentent de 0,736 à 1,675 milliards (230%). Tel est le remaniement présumé! – *Rosenfield A, Schwartz K. Population and development. Shifting paradigms, setting goals. N Engl J Med 2005;352:647-9.*



Sonja Grob – jamais entendu ce nom? Née en 1918 à Zurich, elle épouse en 1941 un pathologiste américain du nom de Buckley qui étudiait à Zurich. C'est en 1944 qu'elle termine ses études et qu'elle part s'installer aux Etats-Unis avec son mari. Il est Chief-Resident à l'Université Johns Hopkins à Baltimore, elle s'occupe toujours plus de cultures tissulaires et de virus avant de devenir virologue. En 1957, elle déménage à l'Université Rockefeller à New York où elle reçoit un coin dans un grand laboratoire «pour ses besoins». Elle est à Yale en 1965 où elle est la première à découvrir et cultiver – en plus de nombreux autres projets – le virus de Lassa, pathogène de la fièvre de Lassa. Notre compatriote est décédée à l'âge de 86 ans à Baltimore sous le nom de Sonja Buckley-Grob. – *Oransky I. Sonja Buckley. Lancet 2005;365:932.*



Inhibiteurs de la COX-2 – et bien d'autres! Trois travaux dans un numéro: dans une étude, le célécoxibe (Celebrex®) a fait preuve d'une augmen-


tation dose-dépendante des décès sur problèmes cardiovasculaires, infarctus, accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque. Le parécoxibe et le valdécoxibe ont été associés à une incidence accrue d'accidents cardiovasculaires chez 1671 patients après pontage. Et le rofécoxibe (Vioxx®) a accru le risque cardiovasculaire chez 2586 patients ayant des adénomes colorectaux. Est-il encore permis de douter qu'il y ait un problème de classe: inhibiteurs sélectifs de la COX-2?! – *Solomon SD, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071-80; Nussmeier NA, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 2005;352:1081-91; Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-102.*





Dans l'UE, il y a chaque année 4500 **malformations du tube neural** (anencéphalie, spina bifida, encéphalocèle). Nous savons depuis 1991 que ce chiffre peut être abaissé par l'administration périconceptionnelle d'acide folique. Au Royaume-Uni, l'incidence a pu chuter de 45 cas en 1980 à 10 de 10000 naissances en 2001 (la moyenne de l'UE avec administration d'acide folique). Bien. Mais qu'en est-il des 10 de 10000 naissances? Les recommandations pour la supplémentation d'acide folique ne suffisent pas pour atteindre l'effet de l'acide folique démontré dans les études. Les malformations du tube neural continuent à s'accumuler et la seule prévention consisterait à ajouter de l'acide folique à la nourriture (farine). – *Botto LD, et al. International retrospective cohort study of neural tube defect to folic acid recommendation. BMJ 2005;330:571-3; Busby A, et al. Preventing neural tube defects in Europe. BMJ 2005;330:574-5.*




Suspicion d'infarctus du myocarde: accès aux techniques de cathétérisme ou hôpital habituel? 106 hôpitaux de 14 pays ont participé à une étude ayant porté sur 28825 patients. Là où les cathétérismes sont possibles, ils sont plus fréquemment pratiqués: 41% contre 3,9%. Et là où les pontages sont pratiqués, ils sont plus fréquents: 7,1% contre 0,7%. La mortalité précoce ne montre aucune différence entre les hôpitaux avec ou sans cathétérisme. Le risque de décès par contre a été calculé avec un «hazards ratio» de 1,13 à six mois, 1,94 pour le risque de complications hémorragiques et 1,53 pour celui des accidents vasculaires cérébraux dans les hôpitaux avec cathétérisme, soit plus élevé que dans les hôpitaux «classiques»! Les patients ayant une


suspicion d'infarctus du myocarde doivent être adressés à l'hôpital le plus proche – et pas dans celui disposant du cathétérisme. Surprenant? Bénédiction de la médecine invasive? – *Van de Wert F, et al. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome. Multinational registry study. BMJ 2005; 330:441-4.* 

Côlon irritable (CI) – que faire? Lorsqu'un traitement simple est mis en route, un antagoniste du récepteur de la 5-hydroxy-tryptamine (5-HT) est recommandé. L'alosétron et le cilansétron ont été retirés à cause de la colite ischémique et de la constipation. La plupart des médicaments restants ne donne qu'un bénéfice atteignant à peine 12%. Est-ce suffisant? Le tégasérod (Zelmac®), agoniste partiel, donne une amélioration atteignant 20% chez les femmes souffrant de constipation, avec des «numbers needed to treat» de 14 à 20! Son association à la colite ischémique n'est pas claire. Que reste-t-il? La thérapie cognitivo-comportementale est censée donner jusqu'à 33% (?) d'améliorations. Thompson est d'avis qu'un IC n'a (pour le moment) besoin d'aucun traitement, en attendant que quelque chose de meilleur vienne sur le marché! – *Farthing MJG. Treatment of irritable bowel syndrome. BMJ 2005;330:429-30.* 

Le nombre de nouveaux cas de **variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob** (vCJD) a été de 8 en 1994, 29 en 1999 – et il a chuté constamment depuis lors jusqu'à 5 en 2004. Est-ce déjà fini? A peine. Une étude rétrospective a trouvé une protéine prion anormale dans 237 cas sur 1 million d'amygdales et d'appendices – bien plus que tous les cas cliniquement manifestes permettait de le penser. Quel est le résultat d'une infection orale? Deux macaques ont été infectés par voie orale par 5 g d'homogénat de cerveau bovin infecté. Après 60 mois, l'un a développé une maladie neurologique type vCJD avec prions anormaux, et l'autre est resté libre de toute maladie après 76 mois. Les auteurs calculent une dose infectieuse de 100 mg à 1 g – si toutes les exceptions confirment la règle! – *Lasmézas CI, et al. Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates. Lancet 2005;365:781-3; Head MW, Ironside JW. Mad cows and monkey business: the end of vCJD? Lancet 2005;365:730-1.* 

Les agents fibrinolytiques intrapleuraux (streptokinase) favorisent la collection de liquide pleural infecté. Vraiment? Cette recommandation repose sur moins de 100 patients dans trois études contrôlées. Une étude clinique a maintenant étudié 427 patients porteurs d'un empyème

pleural. Ils ont reçu 250 000 UI de streptokinase ou un placebo deux fois par jour pendant trois jours. Le paramètre était décès ou drainage chirurgical. 64 patients sur les 206 du groupe streptokinase et 60 sur les 221 du groupe placebo sont décédés ou ont eu besoin d'un drainage chirurgical: La streptokinase n'améliore ni la mortalité ni le besoin d'un drainage chirurgical, pas plus que la durée d'hospitalisation des patients. Ce qui est ancien tombe, les temps changent! – *Maskell N, et al. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med 2005;352:865-74.* 

Fièvre après morsure de rat. Deux femmes ont été hospitalisées en urgence. L'une, âgée de 52 ans, employée d'un «pet store» (magasin de petits animaux), souffrant de céphalées, douleurs abdominales, diarrhée, léthargie, lymphadénopathies, myalgies, douleurs des extrémités distales, anémique, thrombopénique et hypoxique, a été mordue par un rat et est décédée dans les 12 heures suivant son admission. L'autre, âgée de 19 ans, travaillait dans un institut de beauté canine et possédait neuf rats domestiques, dont deux étaient «malades»; elle est décédée à son admission. Dans ces deux cas, il a été possible de mettre en évidence *Streptococcus moniliformis* comme cause d'une septicémie grave. Ce germe fait partie de la flore normale des voies respiratoires du rat. La transmission se fait par morsure, grattage et absorption de nourriture ou d'eau contaminée. – *Pollock WJ, et al. Fatal rat-bite fever. JAMA 2005;293:1054-6 (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Fatal rat-bite fever. MMWR 2005;53: 1198-202).* 

Existe-t-il une association? Sherlock Homes! Une Indienne de 26 ans se présente avec nausée, vomissement, douleurs abdominales, hématurie et hémorragies muqueuses (palais). Son anamnèse et son status clinique sont sans particularité. Elle vit avec quatre amies en bonne santé. Les examens montrent un temps de prothrombine >150 s (n 9-12 s), un temps partiel de prothrombine activée de 92 s (n 22-32 s), qui se normalise totalement après adjonction de plasma normal 50:50. Les facteurs dépendant de la vitamine K sont de 1,3 U/dl pour le facteur X (n 50-200) et de 3,5 U/dl pour le facteur VII (n 50-150); le facteur V est normal. La vitamine K, initialement 10 mg i.v. et ensuite 10 mg par jour pendant trois jours n'est pas parvenue à normaliser ces valeurs; avec 100 mg par jour *per os*, les facteurs de coagulation se sont normalisés. De quoi s'agit-il? (Pour la solution voir page 786) 