Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Praxisrelevant

Fluoroquinolone und Aortenaneurysmen

Fluoroquinolone gehören zu den am häufigsten verschriebenen Antibiotika in der ambulanten Medizin. Von einem der Hauptvertreter dieser Stoffklasse (Ciprofloxacin) wurde in vitro an menschlichen, aortalen Muskelzellen gezeigt, dass er in als therapeutisch geltenden Konzentrationen die Aktivität der sogenannten Matrixmetalloproteinasen (namentlich Typ 2 und 9) verdoppelt.

Könnte diese erhöhte Aktivität in vivo durch Abbau kollagener Grundsubstanz das Risiko erhöhen, Aortenaneurysmen oder Aortendissektionen zu erleiden? Ein ähnlicher Mechanismus wird in der beobachteten Fluorquinolon-induzierten Häufung von (Achilles-)Sehnenrupturen und Netzhautablösungen inkriminiert.

Gemäss einer aktuellen Metaanalyse ist das Risiko, Aortenaneurysmen oder Aortendissektionen zu erleiden, durch Fluorquinolone (20 Tage kumulativer Exposition) um mindestens einen Faktor 2 erhöht. Die Autoren schätzen das Risikopotential so ein, dass bei 618 Verschreibungen bei über 65-Jährigen mit einer Erkrankung «zu rechnen» sei («number needed to harm»).

Am J Med. 2017;130(12):1449–57.e9.
doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.029.
Verfasst am 15.12.2017.

New use for Antabus(e)?

Letzte Woche berichteten wir über das Potential von Tavegyl® (Clemastinfumarat), die Remyelinisierung bei der Multiplen Sklerose zu stimulieren [1]. Nun könnte auch das Disulfiram, ein unter dem Namen Antabus® vermarktetes Aversionsmedikament (Alkohol), neue Aufgaben erhalten.

Daten aus dem nationalen Krebsregister in Dänemark zeigen, dass PatientInnen, welche nach der Krebsdiagnose Disulfiram weiter einnahmen, eine um einen Drittel tiefere Krebsmortalität aufwiesen als vergleichbare PatientInnen, die dann das Medikament abgesetzt hatten. In der gleichen Arbeit wird ein Metabolit des Disulfirams für die anscheinende tumorsuppressive Wirkung identifiziert. Die molekulare Wirkung entfaltet sich bei einem Enzym («valosin-containing protein» [VCP]), das für viele regulatorische und stress-induzierte zelluläre Reaktionen wichtig ist.

Nature. 2017;552(7684):194–9.
doi: 10.1038/nature25016.
Verfasst am 15.12.2017.

Fokus auf … Nicht-alkoholischer Steatohepatitis

Die 25%-Regel

- 25% aller Erwachsenen haben eine Lebersteatose (USA).
- Davon haben 25% (absolut 5–6%) eine Steatohepatitis.
- Davon entwickeln 25% (absolut 1–2%) eine Zirrhose und allenfalls ein hepatozelluläres Karzinom.

Ursachen

Diabetes mellitus, westliche Ernährungsgewohnheiten, Störungen des zirkadianen Rhythmus, genetische Faktoren und Einflüsse der intestinalen-hepatischen Achse (intestinales Mikrobiom).

Empfohlene Lebensstiländerungen

- Bei Übergewicht: Gewichtsreduktion von 7%
- Einschränkung fruktosehaltiger Getränke
- Einschränkung des Alkoholkonsums (1–2 Drinks pro Tag)
- 2 oder mehrere Tassen Kaffee

N Engl J Med. 2017;377:2063–72.
doi: 10.1056/NEJMra1503519.
Verfasst am 15.12.2017.

Immer noch lesenswert

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Eriksson und Mitarbeiter beschrieben 1963 erstmals die Assoziation zwischen einer COPD («panlobuläres Lungenemphysem») und dem Mangel an einem alpha-1-Globulin, dem alpha-1-Antitrypsin im Serum [1]. Vor 50 Jahren erhielt dann diese Entdeckung das Gütesiegel des *New England Journal of Medicine* und wurde klinisches Allgemeingut [2]. Die Autoren etablierten den autosomal-rezessiven Vererbungstypus und stellten fest, dass sich aufgrund der klinischen Präsentation, ausser der Familienanamnese, diese Krankheit nicht vermuten liesse. Heute kennen wir eine Reihe von verschiedenen Genotypen, wissen, dass die Krankheit nicht selten ist (1:2000 bis 1:5000) und dass der Gewebeschaden vor allem durch erhöhte Proteasenaktivität (Trypsin und Elastase) – aus Leukozyten stammend – entsteht.

1 *Scand J Lab Clin Med. 1963;15:132–40. doi.org/10.1080/00365516309051324.*
2 *N Engl J Med. 1968;278:345–51. DOI: 10.1056/NEJM196802152780701.*

Verfasst am 16.12.2017.

Das hat uns gar nicht gefreut

Folgenschwere Katastrophenmeldungen

Im Dezember 2012 starben 20 Kinder und 6 Erwachsene als Opfer einer Amok-Tat in der Sandy Hook School (Newtown, Connecticut).

Im Gefolge davon stiegen die «Google searches» nach käuflichen Waffen und Reparaturmöglichkeiten von Waffen sprunghaft an. Indirekte Hinweise sprechen dafür, dass der folgende Anstieg von Waffenverkäufen auf 3 Millionen (!) mit durch diese Tat verursacht wurde.

Ebenso gab es 60 mehr Todesfälle (davon 20 Kinder) durch Manipulations- und Schiessunfälle («unintentional firearm related deaths»).

Science. 2017;358(6368):1324–8.
DOI: 10.1126/science.aan8179.
Verfasst am 14.12.2017.

Das hat uns auch nicht gerade gefreut

Wissen um Krankheitsmechanismen eine zweite Priorität?

Unsere, hoffentlich auch vorgelebte, Überzeugung, dass klinisches, individualisiertes Denken (in mindestens partiellem Gegensatz zum Richtlinien-diktierten klinischen Vorgehen) umso besser wird, je mehr wir über die pathogenen Mechanismen wissen und diese auch verstehen, hat einen Dämpfer bekommen: In der anderweitig lesenswerten Übersicht «Nekrotisierende Weichteilinfekte» wird die ganze Abhandlung darüber, wie es zu diesen häufig dramatischen Krankheiten kommt, in den Appendix des «supplemental material» verbannt!

N Engl J Med. 2017;377:2253–65.
doi: 10.1056/NEJMra1600673.
Verfasst am 15.12.2017.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Neues aus der Biologie

Segnungen des intermittierenden Fastens

Kalorienrestriktion aktiviert die Autophagieaktivität (siehe erklärenden Text im Anschluss und Abb. 1) und verlängert gemäss den meisten Studien die Lebenserwartung. Allerdings führt eine generelle Kalorienrestriktion zu einem Abbau der Muskelmasse und ist bekanntermassen schwierig, auch anhaltend zu implementieren.

Als alternative Strategie bietet sich gemäss dieser Studie das intermittierende Fasten (Reduktion der Anzahl Mahlzeiten oder «meal skipping» und Fastenperioden zwischen den Mahlzeiten) an. Zwei Gruppen von Mäusen wurden untersucht: a) normaler ad libitum Zugang zu Nahrung und b) Limitierung der Nahrungsaufnahme auf zwei Mahlzeiten ohne Kalorienrestriktion. Resultate: Aktivierung der Autophagieaktivität und damit zusammenhängend systemische Effekte wie Abnahme der Fettmasse und Zunahme der Muskelmasse, Hemmung der Glukoneogenese, Abnahme der Blutfette [1], wobei ein Teil der Effekte insulinabhängig (in den Fastenperioden supprimiert) sein dürfte.

Hinweise, dass das auch beim Menschen wirken könnte: zwei Mahlzeiten (isokalorisch) im Vergleich zu sechs Mahlzeiten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verbesserten die Blutzuckerkontrolle und die Gewichtsabnahme signifiikant [2].

1 *Cell Metab. 2017;26(6):856–71.e5. doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.020.*

2 *Diabetologia. 2014;57(8):1552–60. doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5.*

Verfasst am 15.12.2017.

Autophagie

Unter Autophagie versteht man den geordneten Prozess, wie Zellen eigene Zellbestandteile abbauen und dann im Sinne des internen Recycling wiederverwenden. Man unterscheidet vier Formen der Autophagie:

- *Markoautophagie (Abb. 1): Abbau von Zellorganellen oder hochmolekularen Proteinen, auch zum Beispiel fehlgefaltete Proteine;*
- *Mikroautophagie: direkte Aufnahme von zytoplasmatischem Material in die Lysosomen;*
- *Chaperone-induzierte Autophagie: Abbau in den Lysomen nach Bildung eines Komplexes des Zielmoleküls mit einem sogenannten «heat-shock-protein» (hs70);*
- *Mitophagie: Abbau von Mitochondrien durch Autophagie nach zellulärem Schaden oder Stressoren verschiedener Art.*

Man geht davon aus, dass die Autophagie ein essentieller Vorgang zur Erhaltung der Integrität eines Zellverbandes ist, dass ihre Effizienz aber altersabhängig abnimmt, was (Mit-) Ursache chronischer Krankheiten wird. Kalorienrestriktion und physische Aktivitäten gehören zu den praktisch wichtigen Faktoren, welche die Autophagieaktivität steigern.

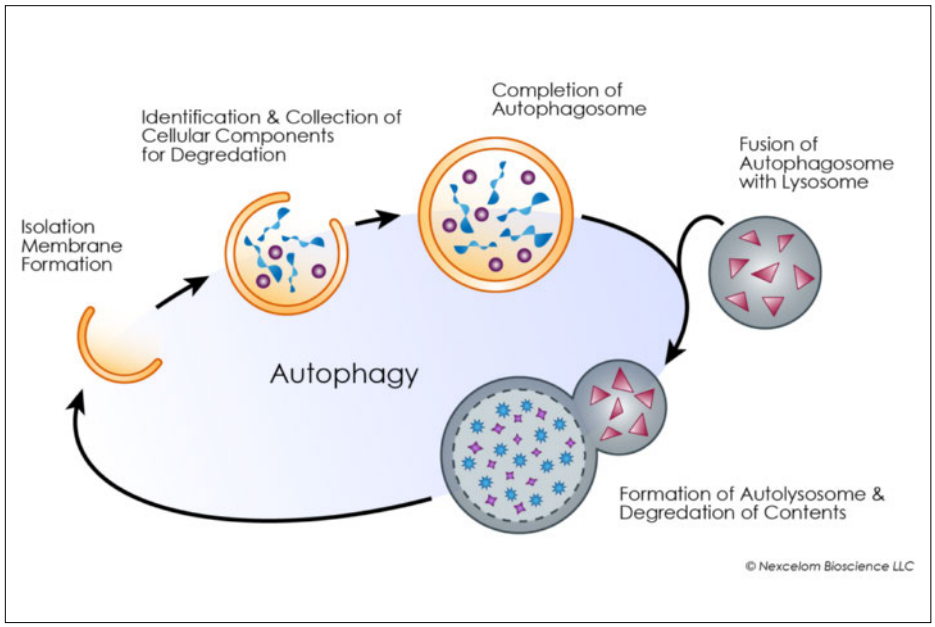

Abbildung 1: Mechanismus der Makro-Autophagie (© Nexcelom Bioscience LLC, Abdruck mit freundlicher Genehmigung).

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html