

Das «Kurz und bündig» noch aktueller lesen: «online first» unter www.medicalforum.ch

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf...

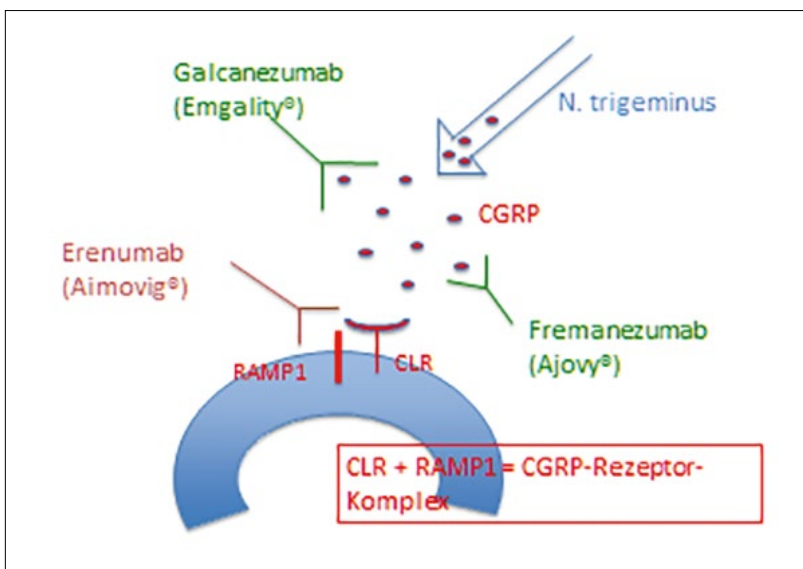
Antikörper gegen CGRP oder seinen Rezeptor als Prophylaxe gegen Migräne

- Globale Migräneprävalenz: Frauen 19%, Männer 10%.
- Monoklonale Antikörper hemmen entweder das «calcitonin gene-related peptide» (CGRP) oder seinen Rezeptor (siehe Abb. unten).
- Antagonisten zugelassen für chronische oder häufige episodische Migräne* bei >18-jährigen Patient(inn)en.
- Keine Penetration der Blut-Hirn-Schranke.
- Anatomischer Wirkungsort: trigemino-vaskuläres System.
- Dosierung: 1x/Monat bis Quartal s.c., Kosten ca. 700 CHF pro dosi.
- Häufigste Nebenwirkungen: am Injektionsort (Schmerzen, Juckreiz, Rötungen).

* Chronische Migräne = Kopfschmerzen an >15 Tagen/Monat (8 davon mit typischen Migränesymptomen) über mindestens 3 Monate; episodische Migräne = <15 Tage/Monat Migränekopfschmerzen (± Aura)

Cell 2018, doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.049.

Verfasst am 15.12.2018.



Praxisrelevant

Den Varizen auf der Spur

Varizen sind tortuöse Erweiterungen oberflächlicher Venen, haben multifaktorielle Ursachen, aber mit limitierten Informationen über die genetisch und exogen verursachte Pathogenese. In England wurden bei fast

500 000 Proband(inn)en mittels einer Computer-Analytik (sogenanntem «machine learning», siehe Erklärung am Schluss) epidemiologische und genetische Risikofaktoren für Varizen identifiziert. Zusätzlich wurde eine genomische Analyse (GWAS) von fast 340 000 nicht-verwandten, weisshäutigen Engländer/innen mit fast 10 000 von Varizen Betroffenen verglichen (Verwendung der Daten der UK-Biobank). In dieser Riesenstudie wurden traditionelle Risikofaktoren bestätigt (Alter, Geschlecht, Adipositas, Schwangerschaft und durchgemachte tiefe Venenthrombose). Zusätzlich wurde eine grössere Körperlänge als wichtiger Risikofaktor neu entdeckt. Die genetische Analyse zeigt mehr als 30 Gen-Orte, die zum Teil viele Grössenordnungen über der genetisch-statistischen Signifikanz lagen. Es handelt sich um Gene, die in der Blutgefässentwicklung, der Extremitätenbildung und der Tumorsuppression (CASZ1) wichtig sind. Der Tumorsuppressor CASZ1 ist interessanterweise auch in der Blutdruckregulation bedeutsam. Diese genetisch/genomische Analyse ist die Basis für ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und vielleicht Basis einer wirksamen medikamentösen Varizentherapie.

Circulation 2018, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584.

Verfasst am 18.12.2018.

Was ist maschinelles Lernen?

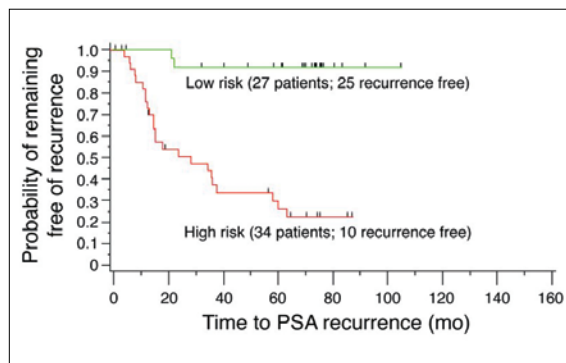
Um in der Flut riesiger Informationsmengen über einen Patienten oder eine Krankheit (Umfeld, Genetik, Epigenetik, Medikamente oder Klima) sinnvolle, neue Aussagen zum Beispiel über Risikofaktoren oder therapeutisches Ansprechen zu erhalten, werden diese Informationen mit gewissen komplexen Handlungsanweisungen (Algorithmen) zur Bearbeitung an leistungsfähige Computer übergeben. Schlagworte dazu sind: «Big data» und Künstliche Intelligenz. Ein kleines, einfaches Beispiel für die Anwendung: Durch computergestützte Analyse von klinischen, klassisch-pathologischen Daten, genetischen Informationen, bildgebend unbefangener Analyse des Gewebebildes und der Zelleigenschaften sowie Analyse einer Reihe von Biomarkern konnte beim Prostatakarzinom mit viel höherer Genauigkeit vorausgesagt werden, welcher Patient nach der Operation ein Rezidiv (initial als PSA-Anstieg) entwickeln wird, als wenn die klassischen Prognosen-Scores angewendet wurden (siehe Abb. auf der nächsten Seite). Auch wenn wir keine kurz und bündigen Experten des maschinellen Lernens sind, dürfte ein Knackpunkt sein, dass die (in den Artikeln meist nur summarisch beschriebenen) Algorithmen per se die Analyse beeinflussen können und dass es unklar ist, was die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des computergestützten Erfassens ist.

Totale Prostatektomie im Vorteil bei lokalisiertem Prostatakarzinom

695 Patienten (im Mittel 65-jährig) mit lokalisiertem, meist in der Rektaluntersuchung (88% der Männer) palpierbarem Prostatakarzinom wurden zwischen 1989 und 1999 in zwei Gruppen eingeteilt: sogenanntes «watchful waiting» und totale Prostatektomie. In den ersten zwei Jahren nach der Diagnose/Operation wurde alle sechs Monate nachkontrolliert und danach alle zwölf Monate. Nach im Durchschnitt 23 Jahren lag die direkt mit dem Prostatakarzinom erklärbare Mortalität in der konservativen Gruppe um absolut fast 12% höher, was einer «number needed to operate» von 8,4 entspricht. In der operierten Gruppe stieg die Mortalität bei extrakapsulärem Wachstum (5×) und bei Gleason-Scores >7 (10×) massiv an. Die Resultate sind eindrücklich und bei einem guten Teil der heutigen Patienten anwendbar. Bei Patienten mit einer PSA-basierten Diagnostik und nicht palpablen Tumoren aber wohl noch nicht. Auch wiederholt diese Arbeit die Beobachtung, dass eine Risikostratifizierung zum Zeitpunkt der Diagnose zur Wahl des besten Vorgehens wichtig ist.

NEJM 2018, doi:10.1056/NEJMoa1807801.

Verfasst am 16.12.2018 auf Hinweis von PD Dr. F. Birkhäuser (Luzern).



Aus: J Clin Invest. 2007;117(7):1876-1883. doi.org/10.1172/JCI31399. Copyright © 2007 American Society for Clinical Investigation, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Traumatische Blutung unter NOAK: was nun?

Seit 2016 steht in der Schweiz zur Antagonisierung des oralen Thrombininhibitors Dabigatran (Pradaxa®) ein neutralisierender Antikörper (Idarucizumab [Praxbind®], 2 × 2,5 g oder 5 g per infusionem) zur Verfügung. Im Mai 2018 bekam das Andexanet alpha die Zulassung der U. S. «Food and Drug Administration» (FDA); das Zulassungsprozedere in der Schweiz und der EU ist noch im Gange. Andexanet ist eine katalytisch inaktive Form des Faktors Xa und bindet und hemmt somit die

direkt wirkenden FXa-Inhibitoren wie Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®), aber auch die indirekt (via Antithrombin) wirkenden niedermolekularen Heparine und das Fondaparinux (Arixtra®). Andexanet wird nach Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität dosiert und intravenös verabreicht. Bis zum Erhalt soll empirisch mit Blutprodukten (Erythrozyten, Thrombozyten, «fresh frozen plasma» [FFP]) und Tranexamsäure (1 g i.v. alle acht Stunden) vorgegangen werden. Während Idarucizumab für eine Indikation etwas mehr als 3000 Schweizer Franken kostet, wird Andexanet in der höchsten Dosis in den USA für etwa 55 000 US-Dollar verkauft. Eine aktuelle Übersicht kommt zum Schluss, dass bis zur Klärung der genauen Indikationen für Andexanet und der Preisfrage ein 4-Faktoren-Prothrombinkomplex (25–50 IU/kg) eine valable Option ist, wenn auch im Verlauf dann in 8% ein relevantes thromboembolisches Ereignis droht.

Blood 2018, doi:10.1182/blood-2018-06-850396.

Verfasst am 17.12.2018.

Neues aus der Biologie

Wie wirkt Metformin?

Seit 60 Jahren brauchen wir Metformin (mit Erfolg bei Patient(inn)en mit GFR von mindestens 30 ml/min) in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM). Metformin hemmt in der Leber die Glukoneogenese (durch Modulation der sogenannten AMP-Kinase-Aktivität und durch Hemmung der Glycerol-3-P-Dehydrogenase). Kürzlich wurde gezeigt, dass Metformin auch die Zusammensetzung des enteralen Mikrobioms verändern kann. Letzteres beeinflusst seinerseits die Entwicklung eines T2DM und einer nicht-alkoholischen Fettleber bei Adipositas. Unter den Metaboliten (oder Mediatoren der systemischen Mikrobiomeinflüsse) spielen (speziesabhängig) eine Reihe von sekundären Gallensäuren, die durch Mikrobiom-abhängige Umwandlung aus den primären Gallensäuren entstehen, eine wichtige Rolle. Sekundäre Gallensäuren vermitteln ihre Rollen dann via sogenannte nukleäre Rezeptoren (Vitamin-D[VDR]- und Farnesol-Rezeptor [FXR] sowie weitere). Zum Metformin: Es hemmt *Bacteroides fragilis*, der ein Gallensalz-spaltendes Enzym besitzt. Der Gallensäurenabbau wird also gehemmt und es kommt zu einem Anstieg einer bestimmten Gallensäure (Glycoursodeoxy-Cholsäure [GUDCA]), die eben einen dieser nukleären Rezeptoren (den FXR) blockiert. Metabolische Folgen sind Gewichtsabnahme, gesteigerter Energieumsatz, erhöhte Insulinsensitivität und Rückgang der Transaminasen bei muriner Adipositas. Die erwähnte Gallensäure (GUDCA) oder neu entwi-

ckelte Hemmsubstanzen des FXR könnten also wichtige Therapeutika zur Behandlung des «metabolischen Syndroms» werden.

Nature Medicine 2018, doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4.

Verfasst am 15.12.2018.

Warum haben Diabetespatienten mehr Harnwegsinfekte?

Spezialisierte Zellen der Sammelrohre der Nieren (interkalierte Zellen) sind wichtig in der Azidifizierung oder Alkalinisierung des Urins. Eine Überraschung der letzten Jahre war die Erkenntnis, dass diese Zellen uropathogene Bakterien erkennen und als Antwort darauf, sogenannte antimikrobielle Peptide (AMPs, «endogene Antibiotika») sezernieren. Die dabei ebenfalls stimulierte Azidifizierung schafft optimale Bedingungen für die Aktivierung dieser AMPs. Zu den AMPs gehören Defensine, Cathelicidin (LL37) und verschiedene Ribonukleasen, welche die bakterielle Zellmembran zerstören, sowie sogenannte Lipocaline, welche den Bakterien das für ihr Wachstum wichtige Eisen durch

Sequestration entziehen [1]. Diabetespatienten sind aber den Harnwegsinfekten nicht – wie sich intuitiv vermuten liesse – einfach wegen allfälliger Glukosurie unterworfen, sondern durch mangelnde Insulinwirkung (siehe Abbildung). Insulin stimuliert nämlich die Synthese und Sekretion eines Teils dieser AMPs in den Sammelrohrzellen. Bei Diabetikern ist also die Urinkonzentration der AMPs wegen Insulinmangel/Insulinresistenz reduziert, eine erhöhte Infektanfälligkeit ist die Folge [2]. Im Gegensatz zu diesen Mechanismen scheint die Glukosurie direkt verantwortlich für Pilzinfekte bei chronischer, auch therapeutisch induzierter Glukosurie zu sein.

1 *SMF 2014, doi.org/10.4414/smf.2014.02033.*

2 *J Clin Invest 2018, doi.org/10.1172/JCI98595.*

Verfasst am 18.12.2018.

Immer noch lesenswert

Woher stammt das T3?

1952 beschrieben Gross und Pitt-Rivers im *Lancet* das Vorkommen von T3 (Trijodthyronin) im menschlichen Plasma. Aufgrund der Tatsache, dass T3 im venösen Blut aus der Schilddrüse höher konzentriert war und eine Arbeit, welche eine T3-Bildung aus T4 (periphere Konversion) beschrieb, zurückgezogen werden musste (schon damals!), ging man davon aus, dass die periphere Konversion quantitativ unbedeutend zur T3-Konzentration beiträgt. In sorgfältigen quantitativen Untersuchungen des Metabolismus von radioaktiv markiertem T4 bei der Ratte wurde dann aber gefunden, dass etwa 20% des sezernierten T4 im peripheren Gewebe in T3 konvertiert wurde. Da geschätzt wurde, dass T3 etwa 4–5 × stärker wirksam sei als T4, folgerten die Autoren, dass die endokrine Aktivität des T4 (oder des Medikamentes Eltroxin®) fast ausschliesslich auf der Konversion ins T3 beruhe. Auch zurückgezogene Arbeiten können Wahrheiten enthalten ...

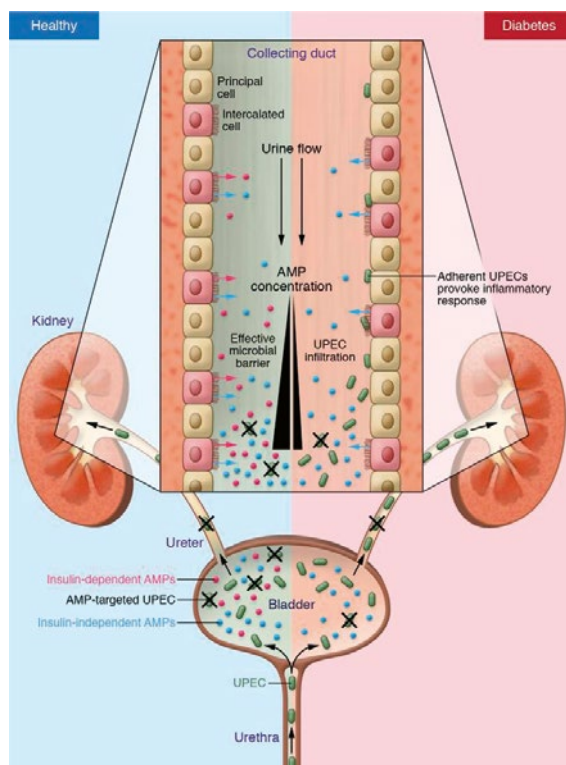
J Clin Invest 1971, doi.org/10.1172/JCI106584.

Verfasst am 17.12.2018.

Das hat uns gefreut

Körperliche Untersuchung so gut wie Ultraschall

Taschengeräte für die Ultraschalluntersuchungen machen nun in den Spitälern die Runde und es sei zu gegeben, dass deren bildliche Auflösung und die diagnostische Ausbeute in geübten Händen bemerkenswert sind. Aber Sie müssen nicht gleich ein solches Gerät kaufen, zumindest wenn es um die Bestimmung der Lebergrösse geht! Die perkutorisch in der Medio-klavikularlinie bestimmte Lebergrösse (multipliziert



Im linken Bildanteil (blau) werden uropathogene *E. coli* (UPEC) durch interkalierte Zellen entdeckt, AMPs und Protonen (Säure) werden sezerniert, wodurch die AMP-Konzentration im Urin steigt und eine effiziente Mikrobizidie ausgelöst wird. Rechts im Bild die Verhältnisse bei Diabetes: Die Insulin-abhängigen AMPs fehlen oder sind reduziert, wodurch sich die Infektanfälligkeit erhöht. Aus: *J Clin Invest. 2018;128(12):5213–5215. https://doi.org/10.1172/JCI124922.* Copyright © 2018 American Society for Clinical Investigation, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

mit einem konstanten Faktor von 1,6) ergibt ziemlich genau die sonographisch bestimmte Lebergrösse.

*Am J Med 2018, doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.012.
Verfasst am 18.12.2018.*

Ungelöstes

Die akute schlaffe Parese

Diese akute, seltene Erkrankung (englisch: «acute flaccid myelitis») tritt bei Kindern oft nach einem oberen Luftwegsinfekt auf und am häufigsten in den Monaten August bis Oktober, wobei eine Häufung jedes zweite Jahr (gerade Jahreszahlen – also auch im 2018!) auffällt. Die Krankheit manifestiert sich mit einer schlaffen, motorischen Parese der oberen oder unteren Extremität und motorischen Paresen von Hirnnerven. Diagnostisch sind die MRI-Befunde in der grauen Rückenmarksubstanz (Vorderhörner) über eines oder mehrere spinale Segmente. Leider führt die Krankheit – trotz generellen Besserungen – zu substantiellen und langzeitigen Funktionseinbußen. Eine Ätiologie ist nicht bekannt, Coxsackie-/Enteroviren werden als Ursache vermutet, eine spezifische Therapie gibt es leider nicht. In der Schweiz gab es bislang 250 gesicherte Fälle seit 1995, im 2017 acht Fälle. Die «Swiss Pediatric Surveillance Unit» (SPSU) beobachtet und studiert diese Fälle. Wichtig ist, dass es sich bei dieser eindrücklichen Krankheit nicht um eine Poliomyelitis handelt, diese Differentialdiagnose aber immer ausgeschlossen werden muss!

*CDC 2018, doi.org/10.15585/mmwr.mm6745e1.
Verfasst mit fachlichen Hinweisen von Prof. C. Rudin (Basel)
am 18.12.2018.*

Auch noch aufgefallen

Laktoferrin und/oder Calprotectin im Stuhl?

Laktoferrin, stabil im Stuhl für mehrere Tage und messbar mit einem sogenannten ELISA, ist ein eisenbindendes Protein in den Neutrophilen, wird während einer granulozytären Entzündung freigesetzt und seine Stuhlmenge korreliert mit dem Schweregrad dieser Entzündungsaktivität. Es hat seinen Wert auch im *Ausschluss* entzündlicher Ursachen (Argument für das Vorliegen einer funktionellen Erkrankung) und scheint schon vor Auftreten von klinischen Symptomen einen Schub einer entzündlichen Darmerkrankung anzeigen

zu können. Calprotectin, ein Dimer eines kalziumbindenden Proteins, überlappt diagnostisch mit dem fäkalen Laktoferrin, sodass man sich bis auf Weiteres auf den einen oder den anderen Parameter beschränken kann. Die Verwendung der Tests in den verschiedenen Ländern ist mehr Folge der spezifischen Regelung der Kostenübernahme als von spezifischen Vor- oder Nachteilen.

*Gastroenterology and Hepatology. 2018;14:713–6.
Verfasst am 18.12.2018.*

Wussten Sie?

Welche Aussagen treffen auf das Takotsubo-Syndrom zu (mehr als eine Aussage kann richtig sein)?

- A) Zur Diagnose darf keine koronare Herzkrankheit vorliegen.
- B) Ein Stress-induzierter Hyperglukokortikoidismus ist zentral in der Pathogenese.
- C) Die Langzeitprognose ist generell gut.
- D) Ein Rezidiv kann in bis zu 20%, vorwiegend bei Frauen, auftreten.
- E) In der Akutphase ist der Einsatz der ACE-Hemmer mit Diuretika von erwiesenem Nutzen, während der Langzeiteffekt von Betablockern unklar ist.

Antwort

Zur Diagnostik des Takotsubo-Syndroms kann eine koronare Herzkrankheit vorliegen, aber die generell indizierte Angiographie sollte keine mögliche «Culprit»-Läsion zeigen (inkl. Fehlen von Plaque-Rupturen, Thrombusbildungen, Dissektionen). Ebenfalls soll differentialdiagnostisch eine hypertrophe Kardiomyopathie und eine virale Myokarditis ausgeschlossen werden. In der Pathogenese sind ein physisch-emotional ausgelöster «Katecholamin-Sturm» und eine endotheliale Dysfunktion wichtig. Die Langzeitprognose ist noch unklar, ein Teil der Patienten hat auch fast zwei Jahre nach der Diagnose noch Herzinsuffizienzsymptome, wenngleich keine objektiven Zeichen einer Herzinsuffizienz (Biomarker, Echokardiographie) vorhanden sind. Rezidive sind bei Frauen häufiger und insgesamt mit bis zu einem Fünftel nicht selten. ACE-Hemmer, Diuretika und Beta-Blocker werden in der Akutphase empfohlen. Mortalitätsverminderung erreichbar durch ACE-Hemmer, nicht aber durch Beta-Blocker im Langzeitverlauf.

Richtig sind also die Antworten D und E.

*Am J Med 2019, doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.07.007.
Verfasst am 18.12.2018.*