

Das «Kurz und bündig» noch aktueller lesen: «online first» unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

## Fokus auf... Normalwerte für Kreatinin in der Schwangerschaft

Eine Analyse von gut 240 000 normalen Schwangerschaften ergab folgende gemittelte Normalwerte:

Schwangerschaftsstadium	Kreatinin (µmol/l)
Vor Konzeption	60
Bis 16. Schwangerschaftswoche (SSW)	Abfall auf 45
12.–32. SSW	Stabiler Wert um 45
32. SSW bis Entbindung	Wiederanstieg auf knapp 60
Postpartal	Anstieg leicht überschüssend auf etwa 70, Normalisierung auf 60 bis spätestens 16 Wochen postpartal

Eine Niereninsuffizienz in der Schwangerschaft kann also schon vorliegen, wenn das Kreatinin gleich hoch wie davor ist!

*JAMA 2019, doi:10.1001/jama.2018.17948. Verfasst am 25.01.2019.*

## Praxisrelevant

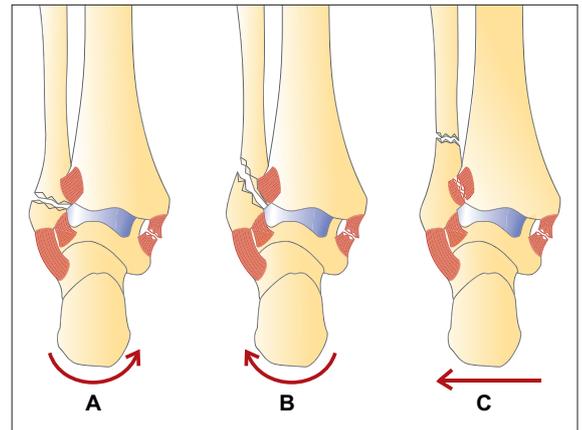
### Symptomatisch oder den Verlauf ändernd?

Eine frühere Studie von Levodopa hatte beim M. Parkinson die Frage aufgeworfen, dass durch einen frühzeitigen Therapiebeginn allenfalls die Progression verlangsamt werden könnte [1]. Zumindest dass dieser frühe Beginn nicht schädlich sei, denn bis dahin hatten auch Befürchtungen über eine klinisch relevante Neurotoxizität von Levodopa bestanden. Die aktuelle Studie [2] randomisierte plazebokontrolliert in eine Gruppe von 222 Patient(inn)en, die 3× 100 mg Levodopa / 25 mg Carbidopa pro Tag während 80 Wochen erhielten, und in eine Gruppe, die in den ersten 40 Wochen Plazebo und danach 40 Wochen lang auch die erwähnte Medikation erhielten. Die Arbeit bestätigt den primär symptomatischen Effekt von Levodopa/Carbidopa, dem kein verlangsamender und glücklicherweise auch kein beschleunigender Effekt über den Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden konnte. Die Therapieindikation stützt sich also auf die Symptome und den klinischen Nutzen. Gleichzeitig ist die Einführung verlaufsverändernder Medikamente nicht weniger dringlich geworden.

1 NEJM 2004, doi:10.1056/NEJMoa033447.

2 NEJM 2019, doi:10.1056/NEJMoa1809983.

Verfasst am 29.01.2019.



Weber-Klassifikation von Malleolarfrakturen (Typ A, B, C) (© DrFO.Tn [CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)], from Wikimedia Commons, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Weber\\_Classification\\_-\\_latin.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Weber_Classification_-_latin.svg)).

### Wie lange immobilisieren nach einer Malleolarfraktur?

Malleolarfrakturen sind mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 150 auf 100 000 Einwohner häufig, sie werden in der Schweiz nach der Lokalisation der Wadenbeinfraktur (nach Weber, siehe Abbildung) eingeteilt. Die häufigste davon ist die Typ-B-Fraktur, bei der die Syndesmose (zwischen Tibia und Fibula) verletzt sein kann, es also stabile und unstabilere Frakturen gibt. Weber-Typ-B-Frakturen (n = 247 randomisierte Patient[inn]en) wurden in dieser Studie aus zwei finnischen Trauzentren untersucht. Die Versorgung erfolgte durch einen Gips oder eine schuhähnliche Stabilisierungsmethode (Orthose). Bei stabilen Weber-Typ-B-Frakturen war der Verlauf innerhalb von 52 Wochen bei sechswöchiger Immobilisierung nicht besser als bei Beschränkung der Immobilisierung auf drei Wochen.

*BMJ 2019, doi.org/10.1136/bmj.k5432. Verfasst am 25.01.2019.*

## Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

### Sind Mindestfallzahlen pro Operateur die Lösung?

Der Gesundheitsdirektor des Kantons Zürich hat – sagen wir einmal – angeregt, dass nicht Mindestfallzahlen pro Institution, sondern pro Operateur als Basis für eine (weitere) Qualitätssteigerung in der Schweizer Medizin genommen werden. Keine schlechte Idee, oder? Kurz und bündig hat uns deshalb interessiert zu erfahren,

dass Operateure mit den höchsten Interventionsvolumina bei über 65-jährigen Patient(inn)en insgesamt einen *schlechteren* Verlauf erzielten im ersten Jahr nach einer perkutanen koronaren Intervention (PCI). Die Datenbasis waren mehr als 700 000 Interventionen, durchgeführt von fast 9000 Ärzt(inn)en. Einmal mehr auch hier: Viel arbeiten heisst noch lange nicht gut arbeiten. Allerdings hier die Korrektur: Operateure mit mehr Interventionen behandelten auch komplexere, risikoreichere Patient(inn)en. Nach Korrektur für diese Variable waren Spitalmortalität und Verlauf gleich, also eben auch nicht besser! Man kann sich auch fragen, ob Vieloperateure generell mehr Risiko eingehen und deshalb vielleicht selber ein Risiko darstellen.

*Circulation* 2019, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033325.  
Verfasst am 27.01.2019.

### Erste neue Therapieoption seit 20 Jahren!

Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura ist ein akuter, durch verschiedene Ursachen ausgelöster Autoimmunprozess, bei dem Antikörper eine Protease hemmen, die normalerweise den von-Willebrand-Faktor abbaut (ADAMTS13). Es kommt dann zu Aggregaten von Thrombozyten mit von-Willebrand-Molekülen (zum grossen Teil in multimerer Form) und daher Mikrothrombosen mit schweren Organischämien, mechanischer hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie. Gegenwärtige Behandlungsstrategien bestehen in Plasmaaustauschverfahren zur Entfernung der von-Willebrand-Multimere und der Autoantikörper sowie in der Produktionshemmung letzterer durch CD20-Antikörper (Rituximab) und Glukortikoide. Die einfache Zufuhr eines nur die variablen Antikörperregionen aufweisenden Immunglobulinfragmentes (Caplacizumab), das die Adhäsion von Plättchen an die von-Willebrand-Multimere hemmt, konnte den Akutverlauf in Bezug auf Überleben, Ischämien und Thrombozytopenie signifikant verbessern.

*NEJM* 2019, doi:10.1056/NEJMoa1806311. Verfasst am 30.01.2019.

## Neues aus der Biologie

### Es ist Zeit für die molekulare Klassifikation chronischer Erkrankungen

Eine chronische Nierenerkrankung betrifft im Verlauf des Lebens etwa 10% der Bevölkerung und die Mehrheit der Patient(inn)en entwickelt Niereninsuffizienzbedingte Morbiditäten (Arteriosklerose, Knochenerkrankung u.a.m) und stirbt in der Mehrzahl daran, bevor sie das Endstadium der Niereninsuffizienz erreicht hat. Eine viel genauere Ursachenklärung zur besseren Therapie dieser Folgeerkrankungen und zur Verlangsamung der Progression der Niereninsuffizienz

ist deshalb dringend. Bei gut 3000, meist über 20-jährigen Patient(inn)en (zwei Drittel von ihnen europäischer Herkunft) wurde bei jedem zehnten (!) Patienten mittels einer sogenannten Exom-Analyse (Analyse der in RNA und schliesslich Proteine übersetzten Geneanteile) eine genetische Ursache, oftmals unvermutet, gefunden. Solche Diagnosen fanden sich beispielsweise bei 17% der Patient(inn)en mit einer Nephropathie (bis dato) ungeklärter Ätiologie!

*NEJM* 2018, doi:10.1056/NEJMoa1806891. Verfasst am 02.01.2019  
auf Hinweis von Prof. Michael Morris (Lausanne).

### Darm-Gehirn-Achse: nicht direkt ein Mikrobiom-Effekt!

Als negative Überraschung hatte eine Therapie mit einem monoklonalen Antikörper, der die B-Zell-Differenzierung und Proliferation hemmt (in diesem Fall via die Wachstumsfaktoren BAFF und APRIL), zu einer erhöhten Schubrate bei der Multiplen Sklerose (MS) geführt [1]. Die durch diese Therapie auch supprimierten Plasmazellen, namentlich die IgA-produzierenden Plasmazellen respektive Plasmablasten des Gastrointestinaltraktes, sind eben, wie eine neue Studie [2] zeigt, ein Schutzfaktor gegen Neuroinflammation. Die experimentelle autoimmune Enzephalitis (EAE) der Maus ist ein wichtiges Modell entzündlicher Demyelinisierungskrankheiten. Wohl als Folge einer systemischen Reaktion auf einen EAE-Schub (Mechanismus noch zu klären) vermindert sich die gastrointestinale Barrierefunktion, die normalerweise einen Übertritt der IgA-produzierenden Plasmazellen in die Zirkulation limitiert. Bei einer aktiven EAE siedeln sich diese Zellen aus dem Darm in den Entzündungsherden des Zentralnervensystems (ZNS) an und üben dort via Sekretion von Interleukin 10 einen starken entzündungshemmenden Effekt aus. Die Arbeit klärt zumindest teilweise die Herkunft und Funktion der in MS-Plaques nachweisbaren Plasmazellen und auch die Beobachtung, dass bei der MS Anti-CD20-Antikörper, die die IgA-positiven Plasmazellen «in Ruhe lassen», so schnell und gut wirksam sind.

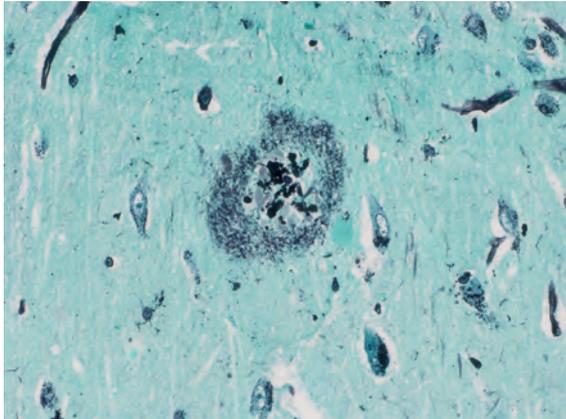
1 *The Lancet Neurology* 2014, doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70028-6.

2 *Cell* 2019, doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.035.

Verfasst am 26.01.2018.

### Keine demente Vorstellung: Bakterien im Gehirn!

*Porphyromonas gingivalis* ist ein anaerobes Gramnegatives Bakterium und ein zentraler Verursacher der chronischen Peridontitis. Diese wiederum wird als Risikofaktor für Demenz, namentlich den M. Alzheimer angesehen. Die den Alzheimer begleitende oder verursachende Neuroinflammation erinnert an infek-



Beta-Amyloid-Ablagerungen im Gehirn in der sogenannten Methenamin-Versilberung. Wir danken Herrn Dr. Jürgen Hench, Abteilung für Neuropathologie des Universitätsspitals Basel, herzlich für dieses Bild.

bedingte Veränderungen wie reaktive Gliaveränderungen, Complement- und Inflammation-Aktivierung u.a.m. *Porphyromonas gingivalis* wurde nun im Gehirn und Liquor von Alzheimer-Patienten gefunden und die von ihm sezernierten Neurotoxine, die sogenannten Gingipaine (= Zystin-Proteasen), korrelieren konzentrationsmässig im Wesentlichen mit histologischen Charakteristika des Alzheimer (Pathologien des Tau-Proteins). Die orale Infestation von Mäusen mit diesem Erreger führte zu einer Steigerung der ZNS-Amyloid-Produktion (A $\beta_{1-42}$ ), eine Entwicklung, die mit Hemmsubstanzen gegen die genannten Neurotoxine (Gingipaine) verhindert werden konnte. Neben Prävention/Behandlung der Periodontitis wäre vielleicht eine Impfung nicht gegen Amyloid, sondern *Porphyromonas* erfolgsversprechend? Oder Mundspülungen mit Hemmsubstanzen der Gingipaine? Das Amyloid (siehe Abbildung) hat – nebenbei bemerkt – auch eigens bakterizide Eigenschaften, es könnte also im Sinne einer aktiven Abwehrreaktion auf die Bakterieninvasion induziert werden und nicht nur schädlich sein...

*Science Advances* 2019, doi:10.1126/sciadv.aau3333.  
Verfasst am 29.01.2019.

## Highlights zur ...

### Reisediarrhoe

- Inzidenz rückläufig wegen verbesserter Hygiene an den touristischen Destinationen.
- «Boil it, cook it, peel it or forget it!» ist anscheinend ohne Evidenzbasis.
- Prophylaxe: Bismuthsubsalicylat (PeptoBismol™, in England bestellen lassen), Händedesinfektion, Antibiotika nur für wichtige Missionen (z.B. Bundesrätin

für Vertragsabschluss in Ägypten), dann Rifaximin (Xifaxan®) und nicht mehr Fluoroquinolone.

- Therapie: Flüssigkeit (alle 3–5 Minuten ein Schluck), Bismuth, Loperamid, bei schwereren Fällen Antibiotika: Rifaximin (Xifaxan®), ein Derivat des in der Schweiz nicht erhältlichen Rifamycins (beide intestinal sind nicht wesentlich absorbierbar), bei invasiven Infekten deshalb Azithromycin.

*Gastroenterology and Hepatology*, volume 14, issue 12, Suppl. 8.  
Verfasst am 02.01.2018.

## Immer noch lesenswert

### 50-jährige Behandlungsempfehlung für die Salmonellen-Enteritis

Die damals noch üblichen Chloramphenicol- und Ampicillin-Therapien führte bei 185 Patient(inn)en mit *Salmonella-typhimurium*-Infekten zu einer signifikant längeren fäkalen Ausscheidung des Erregers und damit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Sekundärinfektion bei Personen mit engem Kontakt zum Patienten zu verursachen. Zusätzlich führte die Antibiose bei zu Behandlungsbeginn sensiblen Salmonellen auch zu einer hohen in vivo erworbenen Multiresistenz (10%), während bei nicht antibiotisch behandelten Kontrollen keine Resistenzen beobachtet wurden. Schlusssatz der Arbeit: «For these reasons, antibiotic therapy in uncomplicated salmonella gastroenteritis is not recommended».

*NEJM* 1969, doi:10.1056/NEJM196909182811202.  
Verfasst am 30.01.2019.

## Das hat uns gefreut

### Künstliche Intelligenz mit «deep learning»-Methoden

1988 gab es im Inselspital keinen einzigen PC und eine einzige Fax-Maschine am Hauptempfang, mit der wir Manuskripte «in real time» austauschen konnten. Was für ein Hochgefühl! 30 Jahre später haben wir enorme Rechnerleistungen am Pult und in Form vernetzter Computer («clouds»). «Dr. Watson» schlägt schon seit einigen Jahren u.a. auch die distinguiertesten Tumorboards. Diese Computer beginnen jetzt – entlang vorgegebener Arbeitsinstruktionen – mitzudenken und komplettieren damit die menschlich-ärztliche Intelligenz. Unter «deep learning», der künstlichen Intelligentsia (sozusagen), versteht man die digitalisierte Aufnahme und Analyse von Befunden, z.B. Gewebeschnitten, MRI-Bildern vom Gehirn, und die iterative Auswertung (mittels eines sog. «deep learning neural networks» [DNN]) bis charakteristische und diagnostische Einzelmuster reproduzierbar erkannt werden

können. Ein wichtiger Schritt dafür war die Google-Analyse mit «google brain» von 10 Millionen «YouTube»-Videos, die zur eindeutigen Erkennung jeder Katze führten, auch wenn im Video nur winzige Teile davon erschienen oder fürs menschliche Auge gar nicht erkennbar waren. Heute werden diese Methoden in der Radiologie (z.B. viel schnellere Erkennung einer Hirnischämie), der Pathologie (Diagnose und Klassifikation neoplastischer Krankheiten, Erkennen von Metastasen), der Dermatologie (Hautkrebs, siehe Schlaglicht Dermatologie 2018 von Prof. A. Navarini [1]), Ophthalmologie (Interpretation von Fundusbefunden: Diabetes, Makulaveränderungen), Gastroenterologie (Polypendetektion), Kardiologie (Interpretation von Echokardiographie und EKG) eingesetzt [2]. Viele weitere werden folgen!

1 *Swiss Med Forum* 2019, doi.org/10.4414/smf.2019.03456.

2 *Nature Med* 2019, doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7.

Verfasst am 28.01.2019.

## Auch noch aufgefallen

### Ein weiterer Fokus auf... FOCUS

Wieder einmal: Vorsicht mit systematischen Reviews (und Metaanalysen)! Eine Cochrane-Review (Analyse von 52 randomisierten Studien) hatte gefunden, dass Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die neurologischen Funktionsstörungen nach einem Schlaganfall reduzieren können [1]. Eine multizentrische Studie (FOCUS, 103 Spitäler in Grossbritannien, mehr als 3000 Patient[inn]en), doppelblind und plazebo kontrolliert durchgeführt, fand – bei akzeptabler Compliance – keinen Effekt von 20 mg Fluoxetin pro Tag auf die neurologischen Funktionen sechs Monate nach einem Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) [2]. Allerdings traten in der Fluoxetingruppe weniger Neudiagnosen von Depressionen auf und die Patient[inn]en wiesen

gemäss Fragebogen auch eine bessere Stimmungslage auf. In absolut 1,4% traten in der Fluoxetingruppe Frakturen auf («number needed to harm» ca. 70), wenn auch die Sturzhäufigkeit (bekannte Nebenwirkung der SSRI) nicht verschieden war. Dies galt auch für andere Nebenwirkungen wie Hyponatriämie (ebenfalls ein Risikofaktor für Osteoporose/Frakturen) und Krampfanfälle.

1 *Cochrane Database of Syst Rev* 2012,

doi: 10.1002/14651858.CD009286.pub2.

2 *Lancet* 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X.

Verfasst am 25.01.2019.

### Verbesserte Risikoabschätzung osteoporotischer Frakturen

Die weitherum verfügbare Densitometrie hat eine ziemlich limitierte Sensitivität zur Abschätzung des realen Frakturrisikos. Vor allem bei älteren Menschen werden mit der Densitometrie, selbst in Kombination mit klinischen Risiko-Scores (z.B. sog. FRAX), sehr oft keine adäquaten Frakturprognosen gestellt. Mittels Bestimmung der sogenannten Mikroarchitektur (computertomographisch) und komplizierter Berechnungsmethoden der Knochenbrüchigkeit (sog. «finite element analysis») an den distalen Enden von Radius und Tibia wurde bei mehr als 7000 Patient[inn]en (etwa 70-jährig, 92% davon hatten bei Beginn der Studie im Femurhals gemäss Densitometrie keine Osteoporose!) Folgendes gefunden: Die volumetrische Knochendichte der Knochentrabekel und der Kortikalis erlaubte unabhängig von der klassischen Densitometrie und von FRAX eine stark verbesserten Risikoabschätzung für osteoporotische Frakturen (sog. «hazard ratio» deutlich über 2 pro Standardabweichung!). Leider wird diese CT-Methode in der Schweiz von den Kassen nicht übernommen und nur vereinzelte Institute bieten die Technologie überhaupt an.

*Lancet Diabetes Endocrinol* 2019,

doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30308-5. Verfasst am 24.01.2019.