

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

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Anabole androgene Steroide

- Gebrauch bei Kraftsportlern, Body-Buildern, als Doping im professionellen Sport
- Zunehmend häufig bei sportlich nicht speziell aktiven Männern, die muskulöser (jung bis mittelalterlich) erscheinen oder sich stärker fühlen (ab ca. 50 Jahren) wollen (oft sehr hohe Dosen)
- Nebenwirkungen: tiefes HDL, Hepatotoxizität (Peliosis, Tumoren, Cholestase, gilt *nicht* für Testosteron), Infertilität, Hodenschwund (Spermio-genese gehemmt), Östradiolmangel (bei synthetischen Anabolika: verminderte Libido/ erektile Funktion, Osteoporose), Polyglobulie
- Hohe assoziierte Prävalenz von Nikotin-, Cannabis- und Alkoholabusus, anderer Drogen und «Nutrizentika» (oft ungenügend kontrolliert)
- Nach Gebrauch von >1 Jahr langdauernde Suppression der Gonadotropin-Testosteron-Achse
- Häufigste Manifestation: Infertilität bei auffallend muskulösem Mann

Tabelle: Typische endokrinologische Konstellation bei anabolen, androgenen Steroiden.

Medikamente	Testosteron	luteotropes Hormon (LH)	follikelstimulierendes Hormon (FSH)
Endogene Anabolika (Testosteron, Dihydrotestosteron, Nandrolon)	Hoch	Tief	Tief
Synthetische anabole Steroide*	Tief	Tief	Tief

* Labormässig nicht bestimmbar ausser in Doping-Labors

JCEM 2019, doi:10.1210/jc.2018-01882, verfasst am 25.06.2019.

Praxisrelevant

Noch kein weibliches Äquivalent für die blaue Pille

Kurz und bündig waren wir überrascht, nachträglich zu erfahren, dass die «Food and Drug Administration» (FDA) 2016 eine Initiative lanciert hatte, die Medikamentenentwickler eine Behandlungsoption für eingeschränkte sexuelle Lust bei Frauen* erleichtern lassen sollte. Nun ist eines der Resultate schon da: ein subkutan 45 Minuten vor geplanter sexueller Aktivität zu injizierender Aktivator der Melanocortin-Rezeptoren. Auf einer Skala von 1 bis 6 stieg bei 25% der

Frauen die sexuelle Lust von tiefen 1,2 auf 2,4. Der Placeboeffekt war (wohl zu erwarten) eindrücklich: 17% verspürten den gleichen Effekt (d.h. Anstieg des Verlangens). Nausea war bei 40% der Initialanwendungen die Hauptnebenwirkung. Der Aktivator ist von der FDA nun zugelassen (Vyleesi®). Laut Zulassungsbestimmungen darf das Medikament maximal achtmal pro Monat angewendet werden. Vor allem aber die Applikationsumstände, die limitierte Zahl von «responders» und der grosse Placeboeffekt dürften zumindest teilweise verkaufshemmend sein.

* Die FDA reiht diese Störung unter die 20 wichtigsten Gesundheitsprobleme ein.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hypoactive-sexual-desire-disorder-premenopausal-women>
Verfasst am 24.06.2019.

Ein wichtiger Schritt in der Prävention des Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) wird gemäss heutigem Verständnis ausgelöst durch einen Umweltfaktor auf der Basis der geeigneten Gen-(HLA)-Konstellation. Pathophysiologisch ist eine Destruktion der Beta-Zellen durch CD-8-Lymphozyten zentral, die durch ein CD3 genanntes Oberflächenmolekül aktiviert werden. Hemmende Anti-CD3-Antikörper konnten die weitere Destruktion der Beta-Zellen bei Patient(inn)en mit T1DM verlangsamen, den Diabetes aber auch nicht entscheidend bremsen. Eine kleine Studie behandelte nun doppelblind und placebokontrolliert nicht-diabetische Angehörige (n = 76, zu ¾ unter 18 Jahren) von Patient(inn)en mit T1DM mit einem solchen Anti-CD3-Antikörper (Teplizumab). Die Proband(inn)en wiesen ein hohes Risiko (mindestens zwei Diabetes-assoziierte Auto-Antikörper und pathologische orale Glukosetoleranz) auf, selber einen T1DM zu entwickeln. Unter dem Anti-CD3-Antikörper trat der Diabetes mellitus etwa zwei Jahre später auf (p < 0,006). Lymphopenien und Hautausschläge waren die wichtigsten, aus anderen Studien bekannten Nebenwirkungen. Die Diabetolog(inn)en sind auf dem richtigen Weg!

N Engl J Med. 2019, doi:10.1056/NEJMoa1902226.
Verfasst am 01.07.2019.

Neues aus der Biologie

L-DOPA-Resistenz beim Morbus Parkinson

Beim M. Parkinson spielt die progrediente Depletion an Dopamin eine wichtige Rolle. Weil Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, wird L-DOPA verwendet, das im Gehirn zu Dopamin decarboxyliert wird. Vor der Passage der Blut-Hirn-Schranke wird dies mit einem nur ausserhalb des Zentralnervensystems zirkulierenden Decarboxylase-Inhibitor (Carbidopa) verhindert. Vertreter des intestinalen Mikrobioms (namentlich *Enterococcus faecalis*, siehe Abbildung, aber auch Lactobazillen) können L-DOPA offensichtlich im Darmlumen zu Dopamin decarboxylieren (Tyrosin-Decarboxylase, der Decarboxylase-Inhibitor ist dabei unwirksam). Andere Bakterien können Dopamin dann zu Tyramin dehydroxylieren. Es ist somit möglich, dass die interindividuellen Schwankungen des Ansprechens auf das L-DOPA einer Mikrobiom-induzierten Modulation des präsystemischen L-DOPA-Stoffwechsels entsprechen. Bei L-DOPA-Resistenz könnte man den Stuhl auf Enterokokken, die das verantwortliche Gen (Tyrosin-Decarboxylase) exprimieren, testen. Interessant auch, dass es ein oral zuführbares Molekül gibt, das dieses Genprodukt signifikant hemmt (S-alpha-Fluoromethyltyrosin [1]), und potentiell das Ansprechen auf L-DOPA wiederherstellen könnte. Ist nicht der Dünndarm (= Resorptionsort des L-DOPA) normalerweise steril, die Befunde der Studie also irrelevant? Parkinson-assoziierte gastrointestinale Symptome wie verlängerte Transitzeit, verzögerte Magenentleerung, Obstipation und andere mehr können, wie schon länger bekannt [2], direkt und mittelbar zu einer bakteriellen Überwachsung führen. Es ist demnach so-

gar denkbar, dass das Nachlassen der L-DOPA-Wirkung im Verlauf der Therapie Folge dieser pathophysiologischen Sequenz ist. Ob das synthetisierte Tyramin ein Tyramin-Syndrom (u.a. Blutdruckerhöhungen) induzieren kann wie gewisse Käsesorten, ist unbekannt, Hypertonien aber bei behandelten Patient(inn)en mit M. Parkinson alles andere als selten.

1 *Science*. 2019, doi:10.1126/science.aau6323.

2 *Nature*. 1971, doi:10.1038/229414a0.

Verfasst am 01.07.2019.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Wie lange die Thrombozyten doppelt hemmen nach Stent-Einlage?

Die Kombination eines Cyclooxygenase-Hemmers (Acetylsalicylsäure) mit einem P2Y-Rezeptorhemmer (Clopidogrel et al.) wird als duale Thrombozytenhemmung bezeichnet und ist Standard nach perkutanen koronaren Interventionen und von Implantationen Medikamente freisetzender Stents neuerer Generation. Sie wird während ≥ 12 Monaten empfohlen [1]. Eine Synthese aus verschiedenen klinischen Studien findet nun aber, dass eine Dauer von lediglich sechs Monaten eine ähnliche Wirksamkeit, aber weniger (auch ernsthafter) Blutungsnebenwirkungen aufweist als längere (12 Monate) Therapien. Bei noch längeren Therapien (>18 Monate) war dann sogar die Gesamtmortalität erhöht. In der Regel kann man nun also eine deutliche Verkürzung der dualen Plättchenhemmung ins Auge fassen, ausser klinische und technische Gründe würden für ein individuell erhöhtes Ischämierisiko sprechen [2]. Eine kürzere Doppeltherapie erhält auch durch eine japanische Studie Unterstützung: Bei knapp 3000 Patient(inn)en war das Absetzen von Aspirin® (unter Fortführung des P2Y-Rezeptorantagonisten) nach einem Monat in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Verhinderung von Blutungen sogar besser als die 12-monatige Therapie [3].

1 *Nat Rev Cardiol*. 2016, doi:10.1038/nrcardio.2015.113.

2 *BMJ*. 2019, doi:10.1136/bmj.l2222.

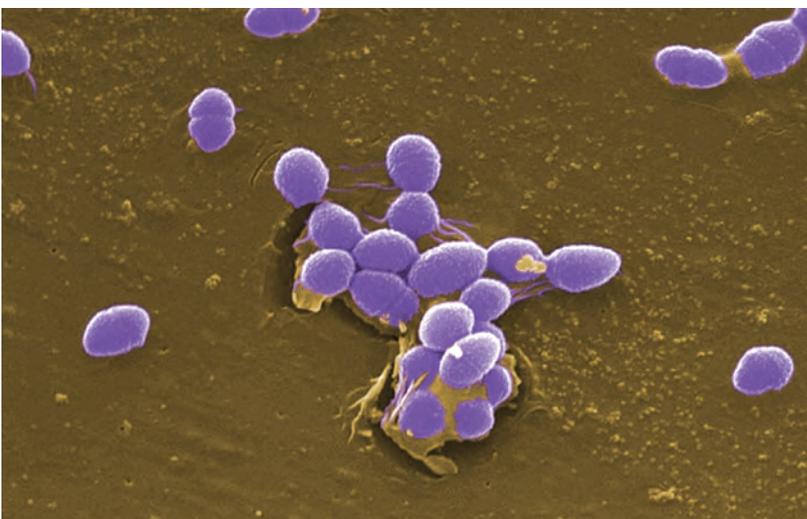
3 *JAMA*. 2019, doi:10.1001/jama.2019.8145.

Verfasst am 01.07.2019.

Immer noch lesenswert

Mechanismen der Akklimatisierung an Hitzeperioden

Im Rahmen eines 14-tägigen (!) Experimentes wurde bei fünf jungen, gesunden Männern in metabolischen Kammern untersucht, welches die Effekte des Aufenthaltes und der Arbeit bei etwa 45 °C (12 Stunden) über



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme («scanning electron microscope» [SEM]) von *Enterococcus faecalis* (© CDC / Pete Wardell).

den Tag und etwa 37 °C in der Nacht waren. Alle Probanden steigerten in diesen etwas heroischen Experimenten ihre Belastungs- und Arbeitskapazität innerhalb einer Woche, danach war keine zusätzliche Adaptation zu beobachten. Die Nieren retinierten mehr Natrium und Chlorid als zur Kompensation der schweissbedingten Verluste nötig gewesen wäre. Als Folge konstatierten die Forscher – kontraintuitiv – eine Expansion des Plasma- und des interstitiellen Volumens, wohl als Reserve für noch unwirtlichere Umweltbedingungen.

Medicine (Baltimore). 1955, doi:10.1097/00005792-195509000-00002. Verfasst am 01.07.2019 (bei 34 °C im Schatten).

Das hat uns nachdenklich gestimmt

Prävention sexueller Belästigungen am Arbeitsplatz

Es gibt viele Spitäler und auch Firmen, die Schulungen zur Prävention sexueller Belästigungen durchführen. Sind sie auch wirksam und haben sie allenfalls Nebenwirkungen? In Programmen in Israel, die sich praktisch ausschliesslich mit dem Phänomen sexueller Belästigung von Frauen beschäftigen, sind diejenigen Programme, welche die Vorgesetzten darin bestärken, Alliierte oder Helfer für die betroffenen Frauen zu sein, erfolgreicher und führen zu einem höheren Frauenanteil in den höheren Hierarchiestufen. Programme andererseits, welche die zu schulenden Teilnehmer auch als potenziell einmal zu Verdächtigende (indirekt Täter) darstellen und de facto jedem Mann dieses Potenzial zutrauen, weisen als Nebenwirkung ein Absinken des Frauenanteils als Vorgesetzte auf. Frauen nehmen Klagen über sexuelle Belästigung ernster und sind eher bereit, sich auf diesem Gebiet der betrieblichen Prävention schulen zu lassen. Unerfreulicherweise wird in Firmen mit einem höheren Frauenanteil auf Vorgesetztenstufe (und grösserer Wahrscheinlichkeit, im Fall einer Belästigung auch zu handeln) diese Gruppe als Bedrohung angesehen. Die Studie leidet – wie andere auf diesem Gebiet – an der Konzentration auf eines der Geschlechter und an der Definition von Belästigung durch die betroffenen Frauen (welche einer enormen Variation von Land zu Land und einem Wandel über die Zeit unterliegt).

Proc Natl Acad Sci USA. 2019, doi:10.1073/pnas.1818477116. Verfasst am 02.07.2019.

Das hat uns weniger gefreut

Eine Sommergeschichte

Der 2016 durch Suizid verstorbene Yoshihiro Sato hatte einen traurigen Rekord zu verbuchen: In seinem

Leben als Knochenforscher hat er die bislang grösste Zahl gefälschter Manuskripte über einen Zeitraum von mehreren Dekaden publiziert (60 zurückgezogene Manuskripte). Die gefälschten Resultate waren toxisch in dem Sinne, dass sie nachweislich Richtlinien und Behandlungsmethoden einer Vielzahl von Patient(inn)en falsch beeinflussten. Bei Verdacht auf Fälschung wird in der Regel die Institution des Forschers mit einer Untersuchung beauftragt. Eine aktuelle Studie findet nun aber, dass diese Heiminstitutionen dabei keine sehr gute Aufarbeitung machen [1], und empfiehlt die Anwendung an sich bereits publizierter Kriterien [2]. In Bestätigung dieser Studie suchte *Nature* [3] bei den Institutionen von Sato nach Auskunft über die durchgeführten Untersuchungen. Eine Universität antwortete gar nicht, eine zweite sah sich ausserstande, fast die Hälfte der inkriminierten Manuskripte noch zu untersuchen (z.B. wegen fehlender Forschungsprotokolle).

1 Res Integr Peer Rev. 2019, doi:10.1186/s41073-019-0062-x.

2 JAMA. 2018, doi:10.1001/jama.2018.0358.

3 Nature. 2019, doi: 10.1038/d41586-019-01884-2.

Verfasst am 20.06.2019.

Aus teilweise Schweizer Feder

Prävention der Lungenfibrose bei Sklerodermie

Ein sogenannter Tyrosinkinasehemmer, Nintedanib, hat antiinflammatorische und antifibrosierende Eigenschaften und ist in der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose wirksam und zugelassen. Die interstitielle Lungenerkrankung bei der systemischen Sklerose ist mit hoher Beeinträchtigung von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität assoziiert und eine häufige Todesursache bei dieser Grunderkrankung. Nintedanib im Vergleich zu Placebo (je 288 Patient[in]en in jeder Gruppe) vermochte über 52 Wochen den Abfall der Vitalkapazität von 95 ml auf 51 ml pro Jahr knapp signifikant ($p = 0,04$) zu verlangsamen. Die anderen Sklerodermiemanifestationen wurden durch die Substanz nicht signifikant beeinflusst. Eine positive Studie, die noch durch Langzeitdaten bestätigt werden muss.

N Engl J Med. 2019, doi:10.1056/NEJMoa1903076.

Verfasst am 27.06.2019.

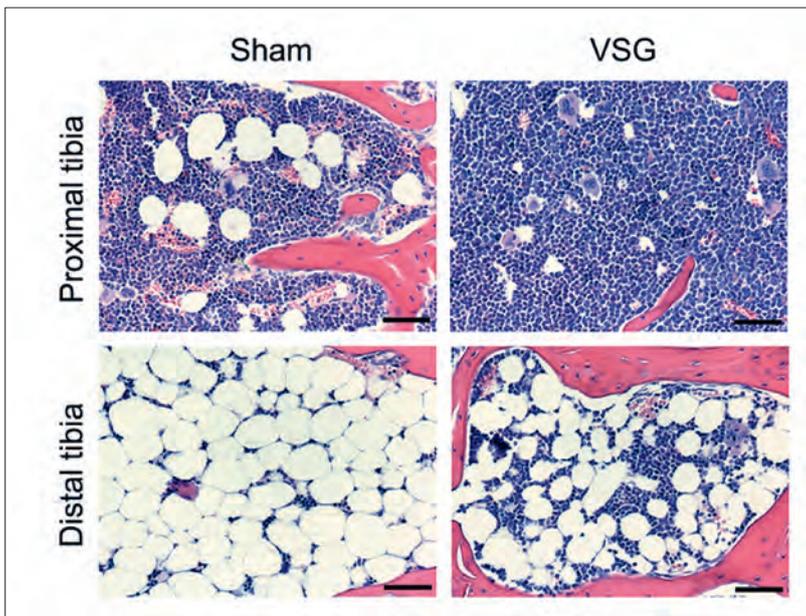
Verfeinerte Diagnose und Vorhersage von Myokardinfarkten

In dieser multizentrisch-multinationalen Studie betrug die Prävalenz von Myokardinfarkten bei Patient(inn)en ($n = 22\,651$), die wegen entsprechendem klinischen Verdacht auf eine Notfallstation eingewiesen

wurden, gut 15%. Eine Konzentration des hochsensitiven Troponin I von <6 ng/ml und ein absoluter Anstieg von <4 ng/ml in der Zweituntersuchung (nach 45 bis 120 Minuten) schloss einen Myokardinfarkt effektiv aus (negativer prädiktiver Wert von 99,5%). Ebenso ist bei diesen Werten ein Infarkt oder ein Todesfall innerhalb der folgenden 30 Tage unwahrscheinlich (0,2%).

N Engl J Med. 2019, doi:10.1056/NEJMoa1803377.

Verfasst am 27.06.2019.



Knochenschnitte aus der murinen proximalen (oben) und distalen (unten) Tibia nach einem Scheineingriff (links) und nach Schlauchmagenoperation («vertical sleeve gastrectomy» [VSG], rechts). Das verminderte Knochenvolumen und – entsprechend der G-CSF-Wirkung – die stimulierte Myelopoese sind evident. G-CSF reduziert auch die Knochenmarkadipozyten (siehe Unterschiede in den Fettzellen), welche eine wichtige anabole Rolle in der Regulation der Osteoblasten haben. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Li Z, Hardij J, Evers SS, Hutch CR, Choi SM, Shao Y, et al. G-CSF partially mediates effects of sleeve gastrectomy on the bone marrow niche. *J Clin Invest.* 2019;130:2404–16. Copyright © 2019 American Society for Clinical Investigation.

Auch noch aufgefallen

Adipositas-Chirurgie: Osteoporose und gestörte Knochenmineralisation

Ein Mausmodell (Schlauchmagenoperation) dupliziert die humane Beobachtung der komplexen Folgen der bariatrischen Chirurgie auf die Integrität der Knochen. Dabei treten ein Knochenvolumenverlust (Osteoporose) und eine Mineralisierungsstörung (osteomalatische Komponente) auf. Erhöhte Spiegel und Aktivität des granulozytären Wachstumsfaktors (G-CSF) sind dafür zu einem grossen Teil verantwortlich (siehe Abbildung 1E aus dieser Arbeit). Die Gründe für die erhöhte G-CSF-Aktivität sind noch unbekannt.

J Clin Invest. 2019, doi:10.1172/JCI126173.

Verfasst am 29.06.2019.

Psychosen und ADHS: Entwarnung?

Gibt es vermehrt Psychosen durch die respektive unter medikamentöse(r) Behandlung des Syndroms des Aufmerksamkeitsdefizites beziehungsweise Hyperaktivitätsstörung (ADHS)? Nein, laut Daten des nationalen schwedischen Registers. Von fast 24 000 Schwed(inn)en im Alter zwischen 12 und 30 Jahren waren Erhebungen zugänglich 12 Wochen vor und 12 Wochen nach Beginn einer Therapie mit Methylphenidat (Ritalin®). Zusätzlich wurde die Häufigkeit einer Psychosediagnose in den 12 Wochen vor Therapiebeginn mit einer 12-Wochen-Periode ein Jahr danach verglichen. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 17 Jahre, bei 2% war zumindest einmal eine psychotische Episode diagnostiziert worden. Die Diagnose einer Psychose wurde weder bei früher schon bekannten Psychoseepisoden noch bei deren Fehlen im Verlaufe der Therapie häufiger gestellt.

Lancet Psychiatry. 2019, doi:10.1016/S2215-0366(19)30189-0.

Verfasst am 29.06.2019.

Der neue «Kurz und bündig»-Newsletter ist da! Abonnieren Sie diesen unter medicalforum.ch/newsletter.