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

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf … Lungenerkrankung bei «Vaping» oder E-Zigaretten

- Vorkommen vorwiegend bei 17–20-jährigen, männlichen Erwachsenen.
- Bislang nur in den USA (dort aber fast flächendeckend) beschrieben, häufig bei konkomitierender Cannabinoid-Inhalation.
- Neben konstitutionellen Symptomen wie Abgeschlagenheit und Fieber sowie gastrointestinalen Symptomen dominieren respiratorische Symptome.
- Progrediente Entwicklung mit Husten und Dyspnoe über 3–5 Wochen.
- Radiologie: interstitielle Pneumonitis / organisierende Pneumonie, Aussparung des subpleuralen Raumes, kein Pleuraerguss.
- Labormässig Leukozytose im Blut mit Entzündungszeichen, in der Bronchiallavage Granulozytose ohne Eosinophilie.
- Ursachen noch unbekannt.
- Spekulationen: inhalierte Cannabinoide, ölige Lösungsmittel im «Vaping»-Konzentrat, Schwermetalle aus den verdampfenden Instrumenten, zugefügte Duftstoffe (Diacetyl, 2,3-Pentanediol), bakterielle Exotoxine/Pilz-Glukane.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1911614. Verfasst am 24.09.2019.

Praxisrelevant

Orale Desensibilisierung gegen Erdnussallergie

120 Patient(inn)en (7–51 Jahre) mit Erdnussallergie (doppelverblindete – ! – Diagnostik mit Hauttest, Erdnuss-spezifischen IgE-Konzentrationen und einer Testexposition) wurden doppelblind, plazebokontrolliert mit 4000 mg «Erdnusseiweiss» zwei Jahre lang desensibilisiert. Bei einer Mortalität von 0 waren die Hauptnebenwirkungen gastrointestinale Symptome. Eine Reduktion der Zufuhr des Erdnusseiweisses auf 300 mg oder gar 0 war von einer Reaktivierung der Allergie gefolgt. Die Konstellation der Resultate der Baseline-Untersuchung (höhere IgG4:IgE, höhere Erdnuss-spezifische IgE und höhere Basophilenaktivierung) sagten effektiv ein schlechteres Ansprechen bei einer kleinen Anzahl von Patient(inn)en voraus. Die Studie zeigt, dass bei der Mehrzahl der Patient(inn)en eine Desensibilisierung oral sicher und wirksam vorgenommen werden kann. Die Parameter zu Beginn der Studie könnten Basis einer individualisierten Indikation der Therapie werden.

© Andrey Maslakov | Dreamstime.com

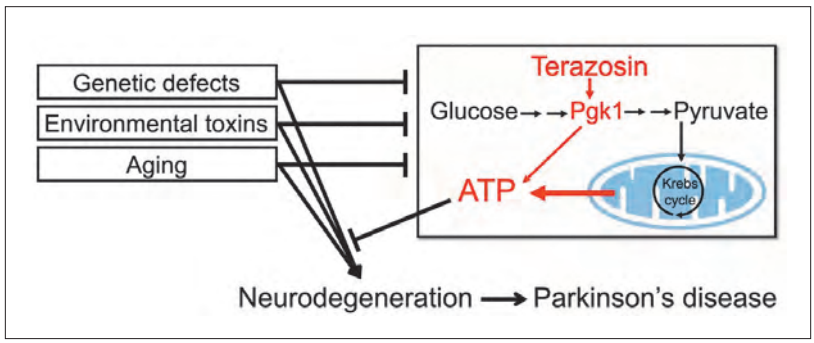
Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31793-3. Verfasst am 23.09.2019.

Neues aus der Biologie

Neue Hoffnung für Patient(inn)en mit Morbus Parkinson

Eine Analyse von zwei klinischen Datenbasen zeigte, dass etwa 77-jährige Männer unter Therapie wegen Prostatahyperplasie eine geringere Chance für die Entwicklung eines Morbus (M.) Parkinson mit und ohne Lewy-Body-Demenz aufwiesen, wenn sie mit dem alpha-adrenergen Hemmer Terazosin (5 mg) oder den strukturverwandten Doxazosin und Alfuzosin, aber *nicht* mit dem nicht strukturverwandten alpha-adrenergen Inhibitor Tamsulosin behandelt wurden [1]. Retrospektiv war aufgrund der Aufzeichnungen der Neurologen auch evident, dass sich die Parkinsonsymptome über ein Jahr unter Terazosin deutlich verbessert hatten. Terazosin stimuliert die neuronale Glykolyse (siehe Abbildung) und hat einen starken Einfluss auf die mitochondriale Biogenese (nach Massgabe der Messung mitochondrialer DNA). Insgesamt führt Terazosin vor allem via Pyruvatakkumulation zu einer erhöhten ATP-Produktion entlang der inneren mitochondrialen Membran und damit zu einer verbesserten Energieversorgung extrapyramidaler Neurone. Auch in vitro erhöhte Terazosin die ATP-Produktion in Neuronen von Parkinson-Patient(inn)en und reduzierte – bemerkenswert – in Neuronen mit der häufigsten Mutante familiärer Parkinsonfälle (LRRK2) die

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



Ursachen und Progression der Neurodegeneration bei Morbus Parkinson (aus: Cai R, Zhang Y, Simmering JE, Schultz JL, Li Y, Fernandez-Carasa I, et al. Enhancing glycolysis attenuates Parkinson›s disease progression in models and clinical databases. J Clin Invest. 2019 Sep 16. pii: 129987. doi: 10.1172/JCI129987. Copyright © 2019 American Society for Clinical Investigation [ASCI]; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der ASCI). Diverse Faktoren hemmen die mitochondriale Energieproduktion, was zur Beschleunigung der neurodegenerativen Prozesse führt. Terazosin und strukturell verwandte alpha-adrenerge Inhibitoren (Doxazosin, Alfuzosin) stimulieren die mitochondriale ATP-Produktion, primär durch Stimulierung des glykolytischen Enzyms Phosphoglycerat-Kinase 1 (PGK1). Diese ATP-Versorgung soll den neurodegenerativen Prozess verlangsamen.

Akkumulation von Alpha-Synuklein, dem Hauptbestandteil der Lewy-Körper. Terazosin verbesserte auch die motorischen Funktionen in genetischen Tiermodellen des M. Parkinson (Maus, Drosophila). Falls diese Beobachtungen in anderen Datenbasen und Tierexperimenten reproduziert werden, ist der Weg offen für eine klinische Testung mit Glykolyse-Akzeleratoren, wozu unter anderem auch die Klasse der sogenannten HIF-Stabilisatoren (Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren gehören [2]). Für die Anwendung letzterer müsste man ihren Zell-energisierenden Effekt von der durch sie induzierten Polyzythämie trennen können.

1 *J Clin Invest 2019, doi.org/10.1172/JCI129987.*
2 *Swiss Med Forum 2019, doi.org/10.4414/smf.2019.08382.*
Verfasst am 23.09.2019.

Vaskuläre Malformationen im Gehirn: Antikoagulation ja oder nein?

Zerebrale kavernöse Malformationen kommen in 0,2% der Allgemeinbevölkerung vor und können fokale neurologische Defizite und Anfälle induzieren. Bei asymptomatischen Malformationen liegt das intrakranielle Blutungsrisiko zwischen 0,8 und 1,6%, bei symptomatischen zwischen 3,6 und 6,2% pro Jahr. Ist die klinische Praxis, antithrombotische Therapien (Acetylsalicylsäure oder Hemmer der plasmatischen Gerinnung) bei diesen Patienten wenn immer nur möglich zu vermeiden, auch gerechtfertigt? Kombinierte Beobachtungen aus einer Kohorte und die Analyse mittels systematischer Review sagen gerade das Gegenteil aus! Bei den 300 Individuen der Kohorte betrug das intrakranielle Blutungsrisiko unter Antithrombotika bei einer Beobachtungszeit von knapp 12 Jahren lediglich 2% im Vergleich zu den 12% der nicht behandelten Kontrollen (entsprechend einer Hazard Ratio von fast unglaublich tiefen 0,12!). Es wird nun sogar spekuliert, dass in den Kavernomen venöse Gefässschlingen mit niedrigem Blutfluss zu lokalen Thrombosen und sekundär zur Blutung prädisponieren, was durch eine Antikoagulation verhindert werden könnte. Die etwas undifferenzierte Behandlung von «Antithrombotika» in dieser Studie schwächen ihre Aussage für die konkrete klinische Situation. Eine Interventionsstudie kann auf ihrer Basis aber durchaus empfohlen werden.

Lancet Neurol. 2019, doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30280-7.
Verfasst am 23.09.2019.

Immer noch lesenswert

Non-A/Non-B wird zu C

Die Bezeichnung Non-A/Non-B-Hepatitis war viele Jahre lang ein deftiges Zeichen unserer Ignoranz über den verursachenden Erreger, der durch Bluttransfusionen und bei intravenösem Drogenkonsum übertragen werden konnte. Die Hepatitiden A und B waren schon in den 70er Jahren spezifisch diagnostizierbar. 1989, vor 30 Jahren, konnte die Gruppe von M. Houghton in Kalifornien im Blut von Patienten mit Non-A/Non-B-Hepatitis eine sogenannte komplementäre DNA isolieren, die von einer zirkulierenden, viralen RNA stammte. Der Grundstein für die Charakterisierung des Hepatitis-C-Virus und die spätere Entwicklung von viroziden Medikamenten war gelegt. Nur 30 Jahre später ist diese Erkrankung, Ressourcen vorausgesetzt, prinzipiell heilbar geworden.

Science 1989, doi.org/10.1126/science.2523562.
Verfasst am 24.09.2019.

Das hat uns weniger gefreut

Nebenwirkungen einer zu früh beendeten Studie

Die viel zitierte SPRINT-Studie [1] hatte gezeigt, dass bei Hypertoniepatient(inn)en eine Reduktion des systolischen Blutdruckes auf <120 mm Hg im Vergleich zur Standardtherapie (systolische Blutdrucke von <140 mm Hg) eine Reduktion von Mortalität und kardiovaskulären Ereignisses ergab. Der absoluten Risikoreduktion von 1–2% stand aber eine absolute, fast identische Zunahme von schweren Orthostasen, orthostatischen Synkopen und akuten Niereninsuffizienzen gegenüber. Zusammen mit den Daten beispielsweise der «Berlin Initiative Study» (erhöhte Mortalität

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

bei älteren Patient(inn)en bei systolischen Blutdrucken <140 mm Hg, [2, 3]) ergeben sich erhebliche Zweifel, ob bei älteren Patient(inn)en (z.B. >70 Jahre) das ehrgeizige SPRINT-Blutdruckziel zu erreichen auch erstrebenswert ist. Unter den fast 9400 randomisierten Patient(inn)en fand sich – wie dieses Jahr publiziert (SPRINT-MIND) – zudem kein Effekt der «schärferen» Blutdruckeinstellung auf die Demenzentwicklung [4]. Wegen des Mortalitätseffektes war die SPRINT-Studie vorzeitig nach 3,3 anstelle von 5 Jahren beendet worden und bedingt nun eine eingeschränkte Interpretation dieser Resultate.

1 *N Engl J Med. 2015, doi.org/10.1056/NEJMoa1511939.*
2 *Swiss Med Forum 2019, doi.org/10.4414/smf.2019.08345.*
3 *Eur Heart J. 2019, doi:10.1093/eurheartj/ehz071.*
4 *JAMA 2019, doi.org/10.1001/jama.2018.21442.*
Verfasst am 23.09.2019.

Aus Schweizer Feder

Systemische Komorbiditäten bei chronischer Niereninsuffizienz

Mit dem progredienten Abfall der Nierenfunktion ist auch eine Retention des Phosphates verbunden. In diesem Prozess vermag das in den Osteozyten gebildete Hormon FGF-23 («fibroblast growth factor») lange Zeit in dem Sinne korrigierend zu wirken, als es via seinen Korezeptor (Alpha-Klotho) in den überlebenden Nephronen die Phosphatausscheidung erhöht, aber auch die intestinale Aufnahme des diätetisch zugeführten Phosphates durch Suppression des $1,25(OH)_2D$ hemmt. Bislang war es aber schwierig gewesen zu zeigen, dass die FGF-23-Produktion durch Phosphatrestriktion (wie mit Diät und sog. Phosphatbindern) auch effektiv gehemmt werden kann. Egli und Mitarbeiter von der Universität Zürich haben nun gefunden, dass FGF-23 nicht nur durch Phosphat, sondern auch durch die bei chronischen Nierenerkrankungen universell präsente Entzündung, dabei namentlich den «tumor necrosis factor» (TNF), stimuliert wird. Interessanterweise übt der FGF-23 seinerseits einen stimulierenden Effekt auf die Sekretion des TNF und anderer Zytokine aus, was quasi einen Teufelskreis in Gang setzen könnte. Somit ergibt sich pathophysiologisch eine selbst unterhaltende systemische Entzündung, wobei FGF-23 eine potenzierende Rolle spielt und selber durch seine negativen Effekte auf Kardiomyozyten und glatte Gefässmuskelzellen zur linksventrikulären Hypertrophie und Progression der urämischen Arteriopathie beiträgt. Wichtige Resultate für bessere Therapieansätze!

Kidney Int. 2019, doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.009.
Verfasst am 24.09.2019.

Auch noch aufgefallen

«Liquid biopsy» besser als Tumorhistologie

Der Terminus «liquid biopsy» wurde zunächst auf die zytologischen Präparate angewendet, die in einer Flüssigkeitsuspension und nicht als Ausstriche auf einem Objektträger asserviert wurden. Heute versteht man darunter den Nachweis zirkulierender, sogenannter zellfreier DNA. Bei 42 Patient(inn)en mit molekular gut charakterisierten kolorektalen Karzinomen und einer erworbenen Resistenz auf spezifische Tumortherapien wurde die diagnostische Aussagekraft von zirkulierender, zellfreier DNA («liquid biopsy») mit der molekularen Analyse im Tumorgewebe verglichen. Die «liquid biopsy» war der molekularen Analyse im isolierten Tumorgewebe bezüglich der Natur klinisch relevanter, molekularer Resistenzmechanismen deutlich überlegen. Diese Resultate sind für die erworbenen Tumorresistenzen, zumindest bei diesen Tumoren, und der Entwicklung neuer Medikamente von Relevanz. Die Überlegenheit der «liquid biopsy» könnte unter anderem damit zusammenhängen, dass erworbene Resistenzen zu Aggressivitätssteigerungen der Zellen und damit einer wahrscheinlicheren Absonderung ins Blutsystem führen.

Nat Med. 2019, doi.org/10.1038/s41591-019-0561-9.
Verfasst am 24.09.2019.

Ein kurz und bündiger Fall

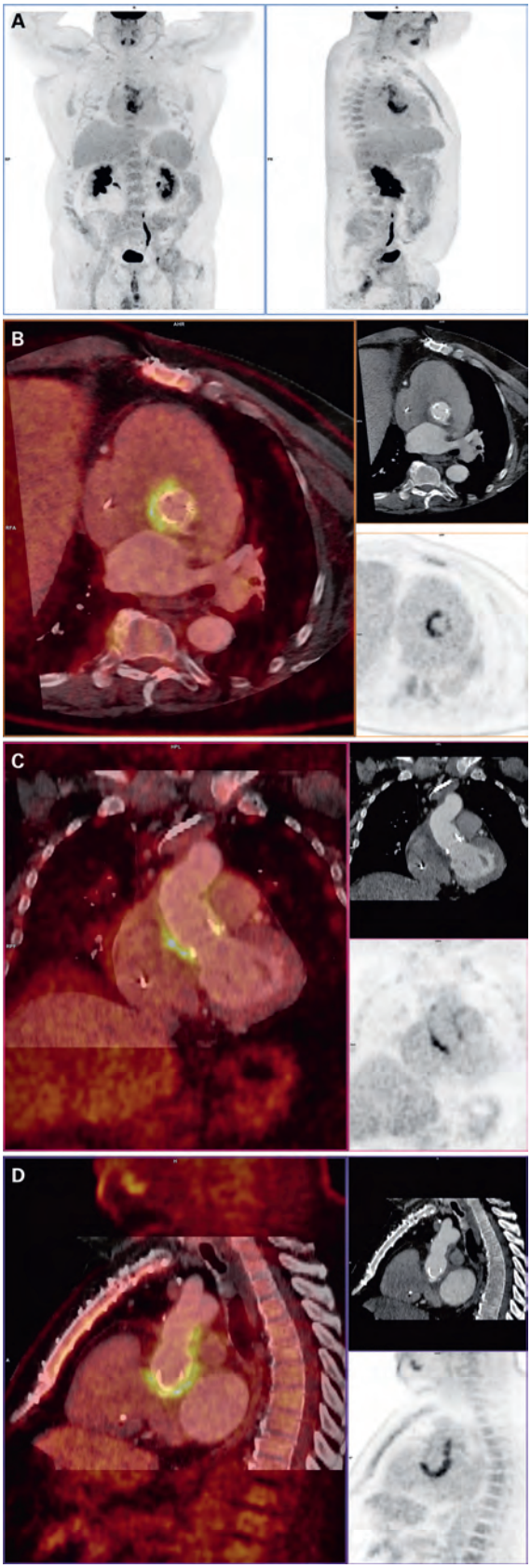
Kunstklappen-Endokarditis im PET/CT

Aus zeitlichen Gründen konnten wir leider diese eindrückliche Demonstration einer PET-CT-Untersuchung einer Kunstklappen-Endokarditis nicht mit dem dazu gehörenden Hinweis aus der Literatur und dem makroskopisch-pathologischen Bild der Endokarditis einer nativen Aortenklappe publizieren (s. «Kurz und bündig», SMF 39/40, «Für Ärztinnen und Ärzte am Spital: Bildgebung bei infektiöser Endokarditis der Klappenprothesen» [1]). Wir möchten Ihnen diese instruktiven PET-CT-Befunde an dieser Stelle nachliefern. Für den Fall und die Bilder bedanken wir uns ganz herzlich bei Herrn Prof. A. Rominger, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Inselspital, Bern.

Der Fall:

PET-CT (2019) bei Status nach Aortenwurzel-Ersatz mit einem biologischen Composite-Graft (27 mm) bei bikuspider Aortenklappe 2013 sowie Status nach mehrfachen Bakteriämien bei jeweils unklarem Fokus. Aktuell Sepsis mit beta-hämolysierenden Streptokokken Gruppe C mit Differenzialdiagnose (DD) Endokarditis

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



A) PET in koronarer und seitlicher Projektion. **B–D**) PET/CT: **B**) Klappenebene Aorta paraaxial, **C**) Klappenebene Aorta paracoronal, **D**) Bulbus aortae sagittal; Matrix 400 × 400, PSF+TOF 4i5s, Gauss 2 mm.

lenta bei Status nach Bio-Aortenklappenersatz / Composite und Verdacht auf paravalulären Abszess; DD Kunstklappen-Endokarditis Graft-Infekt.

1 *Swiss Med Forum 2019, doi.org/10.4414/smf.2019.08388.*

Medizinische Depeschenagentur

Welche Intervention bei Varizen?

Die Lebensqualität in den fünf Jahren nach einer – falls indizierten – interventionellen Varizenbehandlung war besser nach Laserablation und Chirurgie als nach der Sklerotherapie. Bedingung (in Schottland) ist, dass man bereit ist, pro QALY («quality adjusted life year») mindestens 20 000 Pfund auszulegen.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1805186.
Verfasst am 24.09.2019.

Pathogenere Streptkokken unter uns

Wir hatten schon auf die Zunahme von Infekten mit *Streptococcus pyogenes* invasiverer Art und die Zunahme von Scharlachfällen (seit 2014) vor allem in den Monaten März bis Mai (betroffen insbesondere Kinder im Vorschulalter) hingewiesen («Scharlach wieder unter uns» [1]). Genotypische Analysen in Grossbritannien [2] zeigen nun, dass eine Reihe von genetischen Alterationen in diesen Streptokokken aufgetreten sind, die insgesamt die Expression und Produktion des Exotoxins SpeA erhöhen und somit die höhere Invasionskraft erklären könnten.

1 *Swiss Med Forum 2018, doi.org/10.4414/smf.2018.03252.*
2 *Lancet Infect Dis. 2019, doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30446-3.*
Verfasst am 24.09.2019.

Nicht ganz ernst gemeint

Zu alt, um Präsident zu werden?

Sollte Donald Trump (aktuell – im September 2019 – 73,4 Jahre alt) wiedergewählt werden, hätte er ab dem Inaugurationstag im Januar 2021 eine Chance von 15%, während der zweiten Amtszeit zu versterben. Im Sinne positiven Denkens, was sich hier nicht unbedingt spontan einstellt, wäre die Überlebenswahrscheinlichkeit dann 85%. Solche und ähnliche Fragen stellt sich die «American Federation for Aging Research».

JAMA 2019, doi.org/10.1001/jama.2019.14329.
Verfasst am 23.09.2019.

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