

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

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Medikamenteninduzierte Ösophagitis

Medikamente

- Orale Bisphosphonate
- Tetrazykline und Clindamycin
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Kaliumchlorid (KCl) und selten andere (Fallberichte)

Risikofaktoren

- Vorbestehende funktionelle und strukturelle Ösophagusveränderungen
- Einnahme in liegender Position
- Alter

Pathogenese

- Medikamente als Säuren
- Lokale Hyperosmolalität (KCl)
- Zellwandschäden (NSAR)

Ein eindrücklicher Fall einer Tetrazyklin-induzierten Ösophagitis in: *Lancet* 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32565-6. Verfasst am 11.11.2019.

Praxisrelevant

Antidepressiva in der Hausarztpraxis

Antidepressiva haben in ihrer Kernindikation einen schweren Stand. Sie bewirken einen statistisch signifikanten, wenn auch bescheidenen Effekt bei ausgeprägten depressiven Episoden. Leider wirken sie bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patient(inn)en gar nicht. Eine Personalisierung der antidepressiven Therapie ist also dringend. Was ist aber ihr Effekt bei weiterhin unselektierten Patient(inn)en in der Hausarztpraxis? Hausärztinnen und -ärzte (ohne Pharma-Sponsoring) behandelten in der PANDA-Studie Patient(inn)en mit Depression und Angststörungen plazebokontrolliert mit dem Antidepressivum Sertralin. Die Diagnose wurde im Wesentlichen mit einem Fragebogen (PHQ-9) gestellt. Nach sechs Wochen war die Depression unter Plazebo und Antidepressivum gleich unbeeinflusst, nach 12 Wochen unter letzterem leicht, aber signifikant besser. Allerdings waren die Angstsymptomatik sowie die subjektiv beurteilte «allgemeine Lebensqualität» und «geistige Gesundheit» deutlich und signifikant besser unter Sertralin.

Also Antidepressiva in der Hausarztpraxis häufiger verschreiben, wie die Autoren empfehlen? Auf je-

den Fall wirken sie mehr auf Angst- als auf Depressionssymptome und ein Effekt ist erst nach zwei bis drei Monaten abzuschätzen. Einmal verschrieben, müssen sie laut Empfehlungen sechs Monate über die Beschwerdefreiheit (-armut) hinaus weiter eingenommen werden. Viele Patient(inn)en führen die Therapie aber trotzdem weiter, unter anderem wegen des Absetz- oder Entzugseffektes. Also nach wie vor ein schwieriger und wörtlich weitreichender Entscheid ...

Lancet Psychiatry 2019, doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30366-9. Verfasst am 21.10.2019.

Nicht nur beim amerikanischen Fussball

Wie sähe er aus, wie interessant bliebe die englische Version dieses weltweit am häufigsten betriebenen Ballsports ohne Kopfballsport? Vielleicht werden wir das schon bald erfahren, denn laut Informationen aus dem Gesundheitsregister von knapp 8000 ehemaligen schottischen Fussballprofis (geboren vor 1977) hatten diese (im Vergleich zu dreimal mehr Kontrollindividuen) eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine zentralnervöse degenerative Erkrankung zu erleiden. Basis für die Analyse waren Todesursachen, ein Index der sozialen Isolierung und die Verschreibehäufigkeit von Demenzmedikamenten. Torhüter scheinen vor dieser Entwicklung relativ geschützt, was rezidivierende Traumata als Folge von Kopfballdößen als wahrscheinlichste Ursache nahelegt. Allerdings war die demenzbedingte Mortalität bei Torhütern nicht geringer. Insgesamt lag die Gesamtmortalität bis etwa zum 70. Altersjahr vor allem wegen geringerer kardiovaskulärer Ursachen bei Profifussballern tiefer, stieg danach aber – demenzbedingt – signifikant über jene der Kontrollgruppe an.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1908483. Verfasst am 08.11.2019.

«Vaping illness»: ein toxisches Vitamin?

Tocopherole (alpha, beta, gamma, «Vitamin E») werden in die doppelschichtige, aus Phospholipiden und Cholesterin bestehende Zellmembran eingebaut und erhöhen dort die sogenannte Gelpase auf Kosten der festen (soliden) Phase der Membran, induzieren also quasi eine Membranverflüssigung (gut bekannt von In-vitro-Tests bei humanen Thrombozyten [1]). In der

Flüssigkeit der Bronchiallavage von Patient(inn)en mit «vaping illness» wurde Vitamin-E-Acetat, aber nicht andere der auch inkriminierten Additiva (Pflanzenöle, Petrol, Terpene etc.) gefunden [2]. Vitamin E wurde in allen 29 untersuchten Proben von Erkrankten gefunden, wobei in 28 der 29 Fälle auch Tetrahydrocannabinol (THC) nachweisbar war, inklusive bei drei Patient(inn)en, die eine THC-Einnahme verneinten. Vitamin E wird dem THC zugesetzt, zumindest in den USA. Vitamin-E-Acetat könnte die Zellmembranen in den Alveolen oder die Surfactant-Flüssigkeit direkt schädigen. Eine Interventionsstudie wohl an einem Tiermodell wäre wichtig. Der offizielle, für das Auffinden weiterer Information wichtige Name für diese Krankheit ist übrigens: «e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury», einfacher EVALI. Bis zum 11. November 2019 sind gut 2100 EVALI-Fälle gemeldet, die Mortalität betrug etwa 2%.

- 1 *Biochem Biophys Res Com* 1982, doi.org/10.1016/0006-291X(82)91787-9.
- 2 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019, doi.org/10.15585/mmwr.mm6845e2. Verfasst am 11.11.2019.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Immunglobuline: ohne Nutzen bei Influenza A, dafür bei B?

In einer Studie über fünf Grippesaisons (2013/14–2017/18) in verschiedenen Ländern wurden über 18-jährige (im Falle von Frauen nicht schwangere) Patient(inn)en mit Influenza A oder B doppelblind, prospektiv, randomisiert entweder einmalig mit Immunglobulinen (0,25 g/kg Körpergewicht, n = 168) oder Plazebo (n = 161)

behandelt [1]. Die meisten Patient(inn)en erhielten zusätzlich den Neuraminidasehemmer Oseltamivir. Obwohl die Immunglobuline einen signifikant höheren Titeranstieg (gemessen mit der Hämagglutinationshemmung) induzierten, war ein klinischer Nutzen (Tod, Hospitalisationen, Sauerstoffbedarf, Intensivstationsbedürftigkeit) bei Influenza A nicht nachweisbar. Die Wahrscheinlichkeit solcher Endpunkte bei Infekt mit Influenza B war aber bei der Immuntherapie signifikant tiefer («odds ratio» um 3,2 für alle Endpunkte zusammen). Eine zweite Studie – fokussierend auf den Effekt bei Influenza A – kommt für diesen Infekt zum gleichen Schluss [2].

- 1 *Lancet Respir Med.* 2019, doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30253-X
- 2 *Lancet Respir Med.* 2019, doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30199-7. Verfasst am 08.11.2019.

Prävention der ventilatorassoziierten Pneumonie

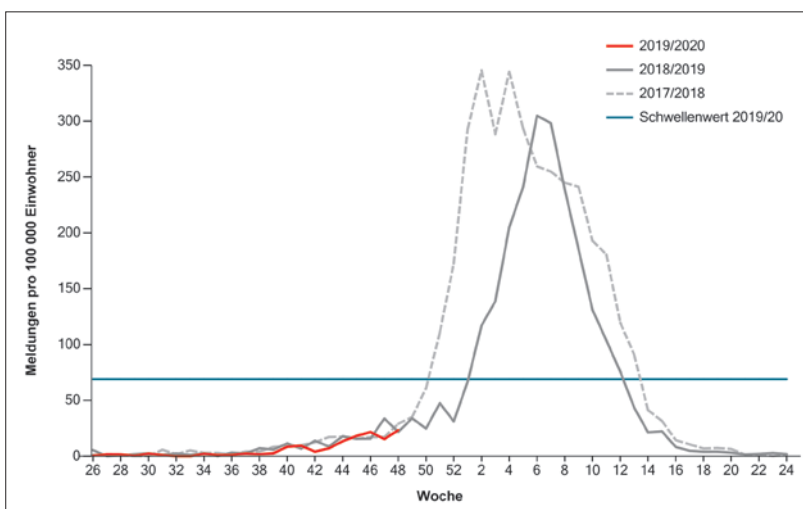
Im Gegensatz zu einer früheren, (zu) kleinen, unizentrischen Studie führte die plazebokontrollierte Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure (3× 1,2 g/Tag für 2 Tage) bei Patient(inn)en mit Reanimation nach Herz-Kreislaufstillstand ausserhalb des Spitals zu einer Reduktion der Inzidenz einer frühen (erste 7 Tage) ventilatorassoziierten Pneumonie um fast die Hälfte, bei allerdings bescheidener Signifikanz (p = 0,03). In dieser multizentrischen, französischen Studie gehörte eine artifizielle Hypothermie von 32–34 °C zum Protokoll beider Gruppen, die je 99 Patient(inn)en umfassten. Andere Infekte wie katheterassoziierte Infekte oder Harnwegsinfekte wurden nicht signifikant beeinflusst.

- 1 *N Engl J Med.* 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1812379. Verfasst am 08.11.2019.

Neues aus der Biologie

Genetik von Krebsgenomen: Wirksamkeits-hinweise für bekannte Medikamente

Diese Studie macht wieder einmal auf die zu limitiert und zu wenig benutzte Möglichkeit der Tumorgenetik aufmerksam: Bei Analyse des gesamten Exoms (aller in RNA/Proteine übersetzten DNA-Abschnitte, sogenanntes «whole exome sequencing») von Zervixkarzinomen wurden eine Reihe von Mutationen in verschiedenen zellulären Prozessen (Wachstumsregulierung, Apoptose, Zellzyklusmechanismen etc.) gefunden. Der mTOR-Weg erwies sich als speziell erfolgversprechend für eine Intervention, und Mutationen in ihm erklären mindestens 70% der Zervixkarzinomentstehung. Medikamente, die den mutierten Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (HER, bekannt vom Mamma-karzinom) irreversibel hemmen, in Kombination mit



Grippeverlauf 2019/2020 in der Schweiz: Anzahl wöchentlicher Konsultationen aufgrund grippeähnlicher Erkrankungen, hochgerechnet auf 100 000 Einwohner (Woche 48/2019). Quelle: Bundesamt für Gesundheit (BAG). Saisonale Grippe – Lagebericht Schweiz 48/2019, © BAG. www.bag.admin.ch/rapport-grippe.

Ein «neues» Antibiotikum für die ambulant erworbene Pneumonie

Pleuromutilin ist ein seit den 1950er Jahren bekanntes Antibiotikum aus dem Pilz *Pleurotus mutilus* (daher sein Name), das via Bindung an die ribosomale RNA die bakterielle Proteinsynthese hemmt. Semisynthetische Derivate von Pleuromutilin wurden bislang in der Tiermedizin und in topischer Applikation für die Impetigo (Retapamulin 1% [Altargo®]) angewendet. Ein anderes Derivat, Lefamulin (Zulassung durch die «Food and Drug Administration» im August 2019), wurde per os im Vergleich mit Moxifloxacin für die Behandlung ambulant erworbener Pneumonien evaluiert (LEAP2-Studie) und zeigte eine vergleichbare Wirkung (sog. «non-inferiority»). Allerdings traten Diarrhoe mit 12% etwa zehnmal und Nausea mit gut 5% fast dreimal häufiger auf als unter Moxifloxacin. In den USA wird das in der Schweiz noch nicht zugelassene Lefalumin (Xenleta™) intravenös oder oral zu Tagesbehandlungskosten von über 200 US-Dollars vermarktet. Somit dürfte diesem Antibiotikum vorerst Reservestatus vorbehalten sein.

JAMA 2019, doi.org/10.1001/jama.2019.15468.
Verfasst am 08.11.2019.

In arbeitsreicher Vorweihnachtszeit: Noch kürzer als bündig!

Vestibularistraining online

Für die Erholung der Vestibularisfunktionen ist ein monatelanges Training wichtig. Mit einem Internetbasierten Training konnten in Holland dank einfachem Zugang für die Patient(inn)en das Training verbessert und die offensichtlich zu wenig verschriebene Therapie auch appliziert werden.

BMJ 2019, doi.org/10.1136/bmj.l5922. Die relevante Website für das Training ist: <https://balance.lifeguidehealth.org>.
Verfasst am 11.11.2019.

Zweiter Anlauf für monoklonalen Antikörper bei Morbus Alzheimer

Der in der Schweiz entwickelte Antikörper (Aducanumab) gegen das humane Beta-Amyloid wird von der Firma Biogen nach einer als negativ beurteilten klinischen Studie (Aktienpreis fiel von 320 auf 220 US-Dollars) nun doch der «Food and Drug Administration»

unterbreitet (Aktienpreis wieder plus 80 US-Dollars). Bei längerer und hochdosierter (daher wohl auch teurerer) Anwendung sollen gewisse Patient(inn)en (Daten nicht separat publiziert, nachträgliche Subgruppen-Analyse) einen langsameren Verlauf aufweisen.

Nature 2019, doi.org/10.1038/d41586-019-03261-5.
Verfasst am 11.11.2019.

Zytomegalie als Wegbereiter für Tuberkulose bei Kindern

Die Immunantwort auf einen Zytomegalie Primoinfekt kann zu einer erhöhten Anfälligkeiten von Kindern auf Tuberkulose führen. Die Aktivität sogenannter «natural killer cells» und die zelluläre Immunantwort (CD3-CD4-CD8) werden durch den Zytomegalie-Infekt unterdrückt und könnten einen Teil der Tuberkulose-Infekte erklären.

JCI Insight. 2019, doi.org/10.1172/jci.insight.130090.
Verfasst am 12.11.2019.

Wussten Sie?

Ein 78-jähriger Mann mit multiplem Myelom (IgG-kappa) weist ein Kalzium von 2,23 mmol/l, ein normales Kreatinin und eine schwere Hyperphosphatämie von 12,9 mmol/l auf.

Die wahrscheinlichste Ursache der Hyperphosphatämie ist:

- A) Sekundärer Hypoparathyreoidismus (im Rahmen eines sog. POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient, Hautveränderungen)
- B) Hämolytische Anämie
- C) Pseudohyperphosphatämie

Antwort

Die richtige Antwort ist C. Die monoklonalen Myelom-Proteine können (selten) Phosphat- (wie auch Kalzium-) bindende Eigenschaften aufweisen. In der Routinediagnostik wird das Gesamt-Phosphat bestimmt. Der Patient war von seiten der Hyperphosphatämie symptomlos. Nach Deproteinisierung war das Phosphat normalisiert.

Am J Med 2019, doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.022.
Verfasst am 12.11.2019.