

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Differentialdiagnose der akuten Gichtattacke

- Muskuloskeletale Infekte (Zellulitis, Bursitis, septische Arthritis)
 - Wie Gicht: Fieber und Leukozytose.
 - Cave: Beide können zusammen vorkommen.
 - Gewebe-Synovialflüssigkeitsanalyse zentral (Gram-Färbung, Kultur).
- Kristall-Arthropathie («Pseudogicht»)
 - Kalzium-Pyrophosphat-Ablagerungen können Entzündungsschübe vor allem (im Gegensatz zur Gicht) im Handgelenk und den Knien auslösen.
 - Chondrokalzinose (Röntgenbild) ist indirekter Hinweis.
 - Kristallanalyse im Synovialpunktat wichtig (cave auch hier: Koexistenz von Kalzium-Pyrophosphat- und Uratkristallen).
- Psoriasis-Arthritis
 - Gemeinsamkeiten: Monarthritis, Zehengrundgelenk als typischer Befallsort, Hyperurikämie, Metabolisches Syndrom.
 - Ganzes Integument inklusive behaarte Kopfhaut und Rima ani untersuchen!
- Polyarthritis kleiner Gelenke bei Rheumatoider Arthritis.
 - Daran denken bei vermuteter polyartikulärer Gicht.

Lancet. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9.

Eine lesenswerte Zusammenfassung auch im Swiss Medical Forum 2017, doi.org/10.4414/smf.2017.02966.

Verfasst am 23.05.2021.

Praxisrelevant

SPRINT: Wie soll man die Resultate für die Praxis interpretieren?

SPRINT («Systolic Blood Pressure Intervention Trial») hatte gezeigt, dass eine intensivere Senkung des systolischen Blutdruckes <120 mm Hg (gegenüber <140 mm Hg) in einer durchschnittlich 68-jährigen Risikopopulation (u.a. Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen) zu einer signifikanten Senkung des primären, kombinierten Endpunktes (akutes Koronarsyndrom mit/ohne Infarkt, Schlaganfall, akute Dekompensation einer Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Mortalität) führte [1]. Der kommerzielle Studiensponsor hatte daraufhin die Studie gestoppt. SPRINT war unter anderem auch eindrucklich, weil es

die wahrscheinlich erste Hypertoniestudie war, bei der die (ehrgeizigen) Zielwerte auch anhaltend erreicht wurden und eine neue automatisierte Blutdruckselbstmessung (im Sitzen, allein in einem ruhigen Zimmer) verwendet wurde.

Jetzt wird – dank öffentlicher Ressourcen – über den einjährigen Verlauf nach Abschluss der Studie, das heisst Übernahme der Betreuung durch die gewohnten Gesundheitsfachleute, berichtet [2]. Der mittlere systolische Blutdruck stieg in der Interventionsgruppe von 120 auf 127, in der Standardgruppe von 134 auf 136,5 mm Hg an, die Blutdruckdifferenz zwischen den Gruppen sank daher von 13,9 auf 9,5 mm Hg. Leider waren in dieser Periode einer typischen, alltäglichen Betreuung die Vorteile nicht mehr nachweisbar. In der vormaligen Interventionsgruppe stiegen gar die Fälle von dekompensierter Herzinsuffizienz signifikant an ($p = 0,007$). Die Autorinnen und Autoren machen es sich wahrscheinlich zu einfach, wenn sie dies der geringeren Blutdruckdifferenz zuschreiben. Die vermehrten Nebenwirkungen in der intensiven Gruppe blieben signifikant höher (Hypotonie, Synkopen, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, akute Niereninsuffizienz). Gerade letztere und die Hypotonien mit sekundär erhöhter Flüssigkeitszufuhr kommen als Ursache der Herzinsuffizienz mindestens ebenso infrage. Die unangenehmen Nebenwirkungen (z.B. Schwindel wegen Hypotonien) könnten auch die Compliance (Diuretika) der Patientinnen und Patienten eingeschränkt haben.

Diese Nachuntersuchung zeigt: 1. Studienresultate können oft in der Praxis nicht 1:1 umgesetzt werden und 2. das systolische Blutdruckziel von <120 mm Hg ist (längerfristig) zu ehrgeizig.

1 N Engl J Med. 2015, doi.org/10.1056/NEJMoa1511939.

2 N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa1901281.

Verfasst am 21.05.2021.

Schwere Hepatoxizität durch Azetaminophen in therapeutischer Dosierung

Die Azetaminophentoxizität wegen Überdosierung ist eine der wichtigsten Ursachen eines akuten Leberversagens. Eine schwere Hepatoxizität kann aber auch bei therapeutischen oder fast therapeutischen Dosen (in dieser Studie <6 g pro Tag) auftreten [1]. Die wichtigsten, hochsignifikanten Risikofaktoren dabei sind

gleichzeitiges Fasten und exzessiver, chronischer Alkoholkonsum, beides Faktoren, die die Verfügbarkeit von Glutathion, dem wohl wichtigsten Antioxidans unseres Körpers, limitieren. Die Hepatotoxizität ist bei längerer Azetaminopheneinnahme wahrscheinlicher und ausgeprägter (4 Tage versus 1 Tag). Die als sicher angenommene Maximaldosis des Azetaminophens ist es also doch nicht immer. Fasten vermeiden (oder Azetaminophen absetzen) und keine Verschreibung an alkoholkrankte Patientinnen und Patienten. Ob es eine sichere, unter 4 g pro Tag liegende Dosislimite gibt, ist unbekannt. Bei kachektischen Frauen kann übrigens normal dosiertes Azetaminophen eine seltene, schwere metabolische Azidose mit hoher Anionenslücke und schlechter Prognose auslösen (5-Oxoprolin- oder Pyroglutamat-Azidose, [2]).

1 *Hepatology*. 2021, doi.org/10.1002/hep.31678.

2 *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006, doi.org/10.2215/CJN.01411005. Verfasst am 21.05.2021.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Rifaximin zur Primärprophylaxe der hepatischen Enzephalopathie

Rifaximin ist ein topisches, intestinal wirkendes breit-spektriges Antibiotikum, dessen therapeutische und sekundärprophylaktische Wirksamkeit bei der akuten Enzephalopathie respektive der Verhinderung von Rezidiven etabliert ist. Wegen der hohen Kosten (pro Monat ca. CHF 400) wird es häufig als Zweitlinientherapie bei ungenügender Wirkung der Laktulose gegeben, kann und soll aber auch mit dieser kombiniert werden.

Die Einlage eines transjugulären, interhepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) kann eine Enzephalopathie auslösen. In einer plazebokontrollierten, französischen Studie von knapp 200 Patientinnen und Patienten (vorwiegend mit äthylisch bedingter, dekompensierter Leberzirrhose) wurde Rifaximin 14 Tage vor dem Eingriff in einer Dosis von 1200 mg/Tag begonnen. Im Vergleich zur Plazebogruppe halbierte sich unter Rifaximin in den ersten sechs Monaten in etwa das Risiko, eine Enzephalopathie zu entwickeln: Odds Ratio 0,48, $p = 0,012$. Nebenwirkungen waren nicht signifikant unterschiedlich. Die Autorinnen und Autoren erklären die Diskrepanz zu zwei negativ ausgefallenen Vorläuferstudien mit der plausibel erscheinenden Tatsache, dass diese mit dem Rifaximin erst nach der Insertion eines TIPS und nicht wie in der vorliegenden Arbeit zwei Wochen vorher begonnen hatten.

Ann Intern Med. 2021, doi.org/10.7326/M20-0202.

Verfasst am 20.05.2021.

Wieder einmal etwas Chirurgisches – diesmal zur Adenotonsillektomie

Mit kurz und bündiger Sorge ist zuzugeben, dass in dieser Rubrik die chirurgischen Disziplinen aus verschiedenen Gründen etwas untervertreten sind. Heute dafür etwas aus der Kinderchirurgie.

Gemäss der Europäischen Krankenhausmorbidity-Datenbank haben Tonsillektomien in den letzten 20 Jahren kontinuierlich abgenommen. Die Schweiz führt die wenigsten Eingriffe durch (4 auf 1000 1–4-jährige Kinder), dreimal weniger als Deutschland, fünfmal weniger als Österreich*. Der Eingriff kann aber traumatisch wirken, postoperative Halsschmerzen und beginnende Delirien sind als Gründe zu nennen.

In einer prospektiv randomisierenden Studie bei unter 15-Jährigen reduzierte die intraoperativ via Kopfhörer angebotene Musik die Intensität und Häufigkeit dieser Operationsfolgen hochsignifikant auf etwa die Hälfte. Reiner Lärm hatte einen ähnlichen Effekt ... Selbst Ohrstöpsel waren noch wirksam, wenn auch die Effektgrösse klein war. Die akustischen Signale (Musik oder Lärm) wurden in konstanten 45 dB angeboten, als Musik Symphonien von Mozart.

Wie gross wäre wohl der Effekt gewesen, wenn die Kinder und Jugendlichen ihre Lieblingsstücke hätten wählen dürfen, oder hätte sie das gar «aufgedreht» und den Anästhesisten Sorge bereitet?

* Bekommen Kinderkliniken einen Dankesbrief der Krankenkassen oder von den Gesundheitsdepartementen?

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021,

doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0870.

Verfasst am 24.05.2021.

Neues aus der Biologie

Explosive Stoffe (Blausee-Mitholz, Waffenplätze und Schiesstände) inaktivieren durch Phytomediation

Die routinemässige Verwendung von traditioneller Munition (oder im Falle von Blausee-Mitholz: akzidentelle Explosionen) führt zur Freisetzung von RDX (= Hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazin). Dieser Stoff ist karzinogen und – wenn inhaliert oder oral aufgenommen – neurotoxisch. Gräser und andere Pflanzen nehmen zwar diesen Stoff auf, degradieren ihn aber nicht, sodass beim Absterben der Pflanzen der Stoff einfach lokal vorhanden bleibt und temporär freigesetzt wird. Eine grosse Befürchtung (oder Tatsache?) dabei ist der Übertritt ins Grund- und Trinkwasser.

In einer 20-jährigen Arbeitsphase wurde eine Gräserart mit einem bakteriellen Gen transfektiert, dessen Enzymprodukt das RDX degradieren und damit un-



Können Schweizer Seen durch Phytomediation saniert werden?

Bild: Blausee © Nexus7 | Dreamstime.com.

schädlich machen kann. Von 2016 an wurde ein 3-jähriger Feldtest auf einem Waffenplatz in den USA durchgeführt. Er zeigte, dass diese Gräser in einem Phytomediation genannten Prozess das RDX-Karzinogen sehr effektiv abbauen.

Diese Methode wäre eine willkommene Alternative für Orte, wo das Abtragen der Humusschicht nicht möglich oder sehr teuer ist. Vielleicht in Blausee-Mittholz im Zuge der geplanten Sanierung des Munitionsdepots und der durch die Explosionen vom 19.–20. Dezember 1947 kontaminierten Erdschichten?

Und bezüglich Schweizer Seen, in denen Munition «entsorgt» wurde: Könnte man diese Methode auf Süßwasserpflanzen adaptieren?

Nat Biotechnol. 2021, doi.org/10.1038/s41587-021-00909-4.

Verfasst am 21.05.2021.

Das hat uns (partiell) gefreut

mRNA-Impfstoffe wirksam gegen die «indische» Variante (B.1.617.1)?

Die SARS-CoV-2-Mutante B.1.617.1 ist für die auch auf andere Länder überschwappende, zu massiven Fallzahlen führende zweite Infektionswelle in Indien verantwortlich. Sowohl nach mRNA-Impfungen als auch nach einem Primoinfekt mit anderen SARS-CoV-2-Varianten entwickelten die Individuen wirksame neutralisierende antivirale Antikörper. Allerdings war diese «indische» Mutante um einen Faktor 7 resistenter gegen die Neutralisierungskapazität.

Der weiteren Entwicklung (z.B. nach weiteren Mutationen im S1-Spike-Protein) ist grosse Aufmerksamkeit zu widmen und folgende Fragen sind zu klären: Bleibt die neutralisierende Kapazität auch in vivo erhalten? Wie verändern sich die Transmissionsraten? Wie gross bleibt die Schutzwirkung der Impfungen und die therapeutische Wirksamkeit der in Evaluation befindlichen Therapeutika?

bioRxiv. 2021, doi.org/10.1101/2021.05.09.443299.

Verfasst am 20.05.2021.

Aus Schweizer Feder

Frakturgefährdung nach Absetzen von Denosumab: Gibt es Risikofaktoren?

Wird Denosumab bei Patientinnen mit Osteoporose oder solchen unter Aromatasehemmern (Mammakarzinom) abgesetzt, folgt eine als Rebound bezeichnete Erhöhung der osteoklastären Aktivität mit erhöhter Wirbelfrakturaneigung.

Im Rahmen der «Swiss Denosumab Study Group» wurden fast 800 Fälle retrospektiv analysiert. Die Beobachtungen zeigen, dass es zum Zeitpunkt des Entschlusses zur Verschreibung von Denosumab keine signifikanten Risikofaktoren gibt. Allerdings sind erhöhte Knochenresorptionsmarker, eine unterdurchschnittliche Zunahme (in der Tat bleibt sie oft gleich) der Knochendichte unter einer aktuellen Denosumabtherapie sowie vorbestehende Wirbelkörperfrakturen signifikant prädiktiv für weitere, zum Teil multiple Wirbelfrakturen. Die Arbeit bestätigt den protektiven Effekt einer nachfolgenden Bisphosphonattherapie auf diesen Rebound.

Als verschreibender Laie darf man sich wohl fragen, ob ein Verlass auf diese Risikofaktoren sicher ist oder ob man nicht routinemässig Bisphosphonate als Folge-therapie verordnen soll. Man kann auch folgender Frage nicht aus dem Weg gehen: Welches ist der Stellenwert von Denosumab, wenn ich nach Absetzen noch korrigierend eingreifen muss?

J Bone Miner Res. 2021, doi.org/10.1002/jbmr.4335.

Verfasst am 23.05.2021.

Auch noch aufgefallen

Der Wert archivierten Gewebes: 1918er Pandemie

Nicht nur sind die Autopsieraten massiv zurückgegangen, auch die Archivierung von Gewebe wurde bis zur Etablierung von diversen sogenannten Biobanken nur noch selten vorgenommen.

Forschern des Robert-Koch-Institutes gelang es nun, aus archiviertem Lungengewebe von zwei Soldaten aus

Berlin und einer jungen Münchnerin das Genom des RNA-Virus Influenza A, Variante H1N1, vollständig oder in grossen Teilen zu sequenzieren [1]. Die Daten stammen von Opfern der ersten, milderer Welle der Pandemie von 1918 und können zu Daten der genomischen Sequenzierung von Viren respektive deren Polymerase aus Nordamerika (Alaska) in Beziehung gesetzt werden [2]. Letztere Informationen hatten die Bedeutung eines Vogelreservoirs für die Influenza A etabliert. Die in vitro rekonstituierte virale Polymerase-Aktivität des «Alaska»-Virus erwies sich als etwa doppelt so aktiv wie jene bei der Münchner Frau.

Weitere Sequenzierungen archivierten Gewebes könnten wichtig Hinweise auf die Evolution des Virus (zweite Welle) und seine geographische Verbreitung geben. Es wird geschätzt, dass die damalige Pandemie mindestens 50 Millionen Todesopfer forderte.

1 *bioRxiv*. 2021, doi.org/10.1101/2021.05.14.444134.

2 *Nature*. 2005, doi.org/10.1038/nature04230.

Verfasst am 20.05.2021.

Wie könnte das funktionieren? Die kurz und bündige Hypothesenrubrik

Eisenüberlastung im Zentralnervensystem bei Gelenkimplantaten?

In Gelenkimplantaten sind Eisen und Eisenverbindungen die wichtigsten Metalle. Die postoperativen Kontrollen fokussieren naturgemäss auf den früheren und späteren Verlauf wie Infekte, funktionelle Resultate und die Implantatsüberlebenszeit, aber selten auf neurologische Spätfolgen. Eisen kann aber aus den Implantaten freigesetzt werden, zirkulieren (Eisen und Ferritin steigen an) und die Blut-Hirn-Schranke freidurchqueren.

500 durchschnittlich 68-jährige Menschen mit Parkinson-Erkrankung wurden mit 700 gesunden, gleichaltrigen Kontrollpersonen verglichen. Die Rate an Implantationen war bei den Parkinson-Erkrankten etwa dreimal höher (3,6 versus 1,4%) und diese lagen länger zurück (18 versus 8 Jahre). Tierversuche zeigten eine Akkumulation von Eisen in Gliazellen mit sekundärer Astro- und Mikrogliose. Die Tiere schienen einen kognitiven Schaden, Bewegungsstörungen und Stimmungseinschränkungen davonzutragen.

Eine gewagte Hypothese, aber doch Nachfolgestudien würdig. Eine Parkinson-Erkrankung könnte per se natürlich zu vermehrten Gelenkimplantationen Anlass geben. Ähnliches wurde schon zum Effekt aluminiumhaltiger Implantate ohne nachhaltige Klärung berichtet, wobei Gewebeatuminium die Eisentoxizität verstärken könnte.

Function. 2021, doi.org/10.1093/function/zqab003.

Eine nicht ganz neue Übersicht zum Thema der potentiellen Metalltoxizität bei Arthroplastiken ist immer noch instruktiv: *J Bone Joint Surg Br*. 2007, doi.org/10.1302/0301-620X.89B5.18903.

Verfasst am 24.05.2021.

Und ganz zum Schluss

Effekt von Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptor-Blockern auf Progression von Lungenemphysem/COPD

Angiotensin II stimuliert via den Angiotensin-I-Rezeptor die Freisetzung des «transforming growth factor»-(TGF-)beta, der mittelbar für die kardiale Hypertrophie und eine zunehmende Lungenfibrosierung bei vorbestehenden Lungenerkrankungen verantwortlich gemacht wird. Nun zeigt eine Studie, dass die Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACEI) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) (welche also den TGF-Beta supprimieren) bei vormaligen und aktuellen Rauchern mit spirometrischer und bildgebender Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) respektive eines Lungenemphysems einen protektiven Effekt hat: Bei einer Verlaufsbeobachtung von 5 Jahren hatte die kontinuierliche ACEI- oder ARB-Therapie einen signifikant bremsenden Effekt auf die Emphysempression und den weiteren Abfall der Lungenfunktion, dies im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne ACEI/ARB.

Eine interessante Beobachtung, die pathophysiologisch und kraft vorbestehender indirekter Evidenz in Tiermodellen und beim Menschen plausibel erscheint.

Chest. 2021, doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.007.

Verfasst am 24.05.2021.

Das «Kurz und bündig» finden Sie auch als Podcast unter emh.ch/podcast oder in Ihrer Podcast-App unter «EMH Journal Club»!

