

# Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

## Fokus auf... Affenpocken: falscher Name mit vielen Fragezeichen

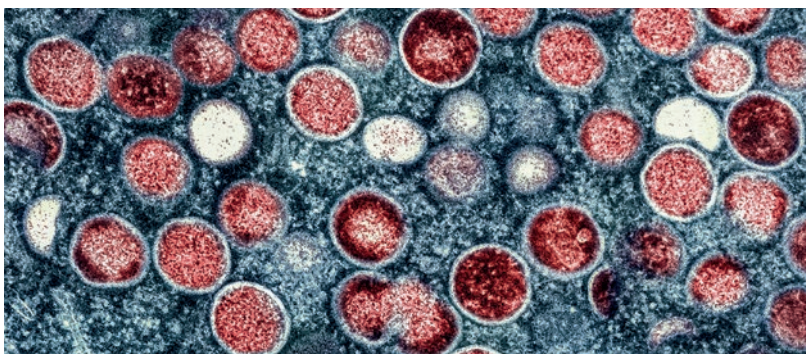
- Affen sind nicht die Hauptwirte, sondern vor allem Nager.
- DNA-Virus mit besserer Replikationskontrolle/-reparatur als jener von RNA-Viren wie SARS-CoV-2 oder HIV, somit wahrscheinlich weniger «mutationsanfällig».
- Erstentdeckung in Laboraffen 1958, erster humaner Fall 1970.
- Symptome: Fieber, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie, eitergefüllte Bläschen.
- Ungewöhnlich ist die weltweite Häufung der humanen Infekte in den letzten 2–3 Wochen und bei homosexuellen Männern.
- Da Spermien keine «Affenpocken» enthalten, ist ein Infekt bei homosexuellen Männern eher durch engen oder direkten Hautkontakt mit den Effloreszenzen oder Tröpfchen der Ausatemluft eines infizierten Menschen bedingt.
- Je nach Virusstamm, benannt nach den Ursprungsorten in Zentralafrika, soll die Mortalität 1 bis sogar 10% betragen.
- Bisherige genomische Analysen zeigen keine zu höherer Infektiosität/Pathogenität führenden Mutationen.
- Die klassische Pockenimpfung ist protektiv, wie wahrscheinlich auch ein neuerer, besser verträglicher Impfstoff [1].
- Tecovirimat (mit Zulassung der «Food and Drug Administration») ist bei dokumentierten Fällen wirksam und weist keine relevanten, bisher bekannten Nebenwirkungen auf.
- Die nächsten Wochen werden die unbekanntesten Fragen über Risikofaktoren und -gruppen, allfällige Infektiositäts- und Pathogenitätssteigerungen sowie Mortalitäten in einer europäischen Population wohl bald klären [2, 3].

1 <https://www.bavarian-nordic.com/investor/news/news.aspx?news=6578>.

2 *Science*. 2022. doi.org/10.1126/science.add1583.

3 *Lancet Infect Dis*. 2022. doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6.

Verfasst am 27.05.2022.



Koloriertes Transmissionselektronenmikroskopbild von Partikeln des Affenpockenvirus (rot). Courtesy: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; published under a CC BY 2.0 license, <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>.

## Praxisrelevant

### Hochgradige Karotisstenose und Schlaganfallrisiko

Die Interventionsindikationen für hochgradige, asymptomatische Karotisstenosen (70–99%) basieren auf einem Vergleich des spontanen Risikos, einen ipsilateralen Schlaganfall zu erleiden, mit dem Risiko eines perinterventionellen Schlaganfalles.

Eine retrospektive Kohortenstudie mit knapp 3800 Patientinnen und Patienten mit Karotisstenosen, die sich nicht operieren liessen, zeigt nun ein eindrücklich tiefes Schlaganfallrisiko von 4,7% über fünf Jahre. Dieses Risiko ist deutlich tiefer als historische Kontrollen suggeriert hatten. Gründe dafür könnten eine verbesserte medikamentöse Therapie oder eine frühere Erfassung wegen vermehrter Anwendung (genauerer) bildgebender Verfahren sein. Bislang wurde ein operatives Vorgehen befürwortet, wenn das perioperative Schlaganfall- und Todesrisiko unter 3% lag und auch entsprechend von den Zentren dokumentierbar war.

Die vorliegende Arbeit, aber auch andere Studien, die Schlaganfallsrisiken unter medikamentöser Therapie von weniger als 1% pro Jahr fanden, dürften zu Richtlinienänderungen Anlass geben. Es gibt viele Expertinnen und Experten, die nun die medikamentöse Option als Therapie der Wahl bei hochgradiger, asymptomatischer, extrakranieller Karotisstenose ansehen.

*JAMA*. 2022. doi.org/10.1001/jama.2022.4835.

Verfasst am 27.05.2022.

### Wie hilfreich ist die fraktionelle Natriumausscheidung in der Differentialdiagnose der akuten Niereninsuffizienz?

Nur 1–2% der glomerulär filtrierte Natriummengen werden wegen sehr effizienter tubulärer Natriumrückresorption im Endurin ausgeschieden. Normalerweise wird diese Menge als sogenannte fraktionelle Natriumexkretion angegeben ( $FE_{Na}$  in %). Wie gut ist dieser den Studierenden seit Jahrzehnten mit wahrscheinlich limitiertem Erfolg erklärte, aber in der Notfallkoje einfach zu berechnende Parameter in der Differentialdiagnose einer akuten Nierenfunktions-einschränkung?

Nicht so schlecht für einen isoliert angewendeten Messwert: Eine systematische Review findet, dass für

die Differentialdiagnose prärenale/intrarenale Insuffizienzursache die Sensitivität bei gut 90% und die Spezifität bei 82% lag. Die wahre Wertigkeit dürfte höher sein, wenn eine sorgfältige Anamnese und der klinische Untersuch, das heisst die Vortestwahrscheinlichkeit, miteinbezogen werden. Nicht überraschend fanden die Autoren niedrigere Sensitivitäten bei Vorbehandlung mit Saluretika und vorbestehender Niereninsuffizienz. In beiden Fällen ist der tubuläre Natriumtransport vorbestehend moduliert. Wieder sind nicht alle der gleichen Meinung: Aber kurz und bündig lieben wir die  $FE_{Na}$  und empfehlen ihren Wert durch eine sorgfältige mikroskopische Urinanalyse zu erhöhen und diese Kompetenz auch weiterhin zu vermitteln. Selbstverständlich kommen heute die sogenannten «point-of-care» Ultraschallmethoden (POCUS) zur Bestimmung des Volumenstatus und tubuläre Biomarker (z.B. Lipocalin = das «neutrophil gelatinase-associated lipocalin» [NGAL]) als hilfreiche Informationsquellen hinzu.

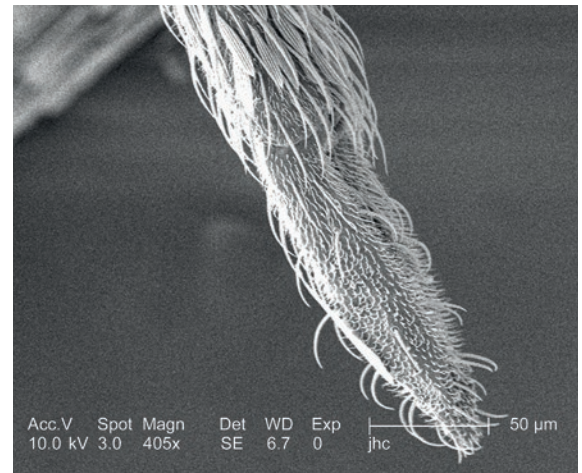
\* Siehe «Wussten Sie?».

*Clin J Am Soc Nephrol.* 2022, doi.org/10.2215/CJN.14561121.  
Verfasst am 26.05.2022.

### Anopheles-Stiche: nicht nur nachts!

Bettnetze und Insektizide sowie das abendliche Tragen chemisch vorbehandelter langbeiniger Hosen und langärmeliger Hemden werden als zentral und recht präventionssicher angesehen.

Eine Studie in einem Malaria-Endemiegebiet (Bangui, Zentralafrikanische Republik) zeigt aber, dass die Anophelesmücke sich ihre Mahlzeiten nicht so einfach verderben lässt: 20–30% der Stiche erfolgten unter Tage in Häusern/Wohnungen! Wichtig scheint auch die Beobachtung, dass sich die Indoor-Stiche nicht nur zu



Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahme (Vergrößerung 405x): Spitze des Stechrüssels einer *Anopheles-gambiae*-Mücke. Zu sehen ist die Scheide, die das Paar der eigentlichen Stechborsten bedeckt (CDC/ Dr. Paul Howell; Janice Carr; 2006).

Beginn oder gegen Ende des Tages ereigneten, sondern über den Tagesverlauf gleich verteilt waren.

Da die Übertragung der Plasmodien proportional zur Stichhäufigkeit ist, kommt dieser Beobachtung eine grosse Bedeutung zu und sollte, allerdings praktisch wohl nicht einfach umzusetzende, ganztägige Schutzmassnahmen zur Folge haben.

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022, doi.org/10.1073/pnas.2104282119.  
Verfasst am 27.05.2022.

## Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

### Metformin: verbesserte Prognose bei Sepsis und Diabetes mellitus Typ 2?

Metformin, das Erstlinientherapeutikum beim Diabetes mellitus Typ 2, weist verschiedene Blutzuckerunabhängige Effekte auf, die den Verlauf bei Sepsis verbessern könnten (antientzündliche Effekte, verminderte freie Radikalbildung u.a.m). Präklinische (tierische) Modelle zeigen ziemlich unisono, dass Metformin die sepsisassoziierten Organdysfunktionen, inklusive Niereninsuffizienz, sowie die Mortalität signifikant reduziert. Auch beim Menschen, wie es nun den Anschein hat:

Eine retrospektive Kohortenstudie untersuchte knapp 15 000 Sepsisepisoden bei Typ-2-Diabetes zwischen 2008 und 2014 (Pennsylvania, USA). Knapp 5% der Patientinnen und Patienten waren unter Metformin und wurden mit den gut 95% Sepsisfällen ohne Metforminexposition verglichen. Die Gruppe mit Metformin wies eine eindrücklich reduzierte 90-Tage-Mortalität auf, nämlich knapp 12% verglichen mit fast 23% (!) in der Gruppe ohne Metformin.

## Wussten Sie?

### Berechnung und Interpretation von $FE_{Na}$

Die  $FE_{Na}$  ist der Quotient aus ausgeschiedener geteilt durch die filtrierte Natriummenge. Die Multiplikation des Quotienten mit 100 ergibt die  $FE_{Na}$  in Prozent. Mit Verwendung eines vorwiegend glomerulären Markers wie Kreatinin kann man auf die in Notfallsituationen meist fehlende Information des Urinvolumens verzichten. So lautet die heute gebräuchliche und in vielen Apps oder bereits den Laborbefunden hinterlegte Formel:

$$FE_{Na} (\%) = (Na_{urin} : Na_{plasma} \times Cr_{plasma} : Cr_{urin}) \times 100$$

Natriumkonzentrationen (= Na) sind in mmol/l, Kreatininkonzentrationen (= Cr) in µmol/l anzugeben. In den meisten Laborberichten muss also der meist in mmol/l oder mmol pro Volumen angegebene Kreatininwert im Urin mit einem Faktor 1000 multipliziert werden.  $FE_{Na}$ -Werte unter 1% sprechen für eine prärenale, solche über 2% für eine intrarenale Ursache der akuten Niereninsuffizienz. Werte zwischen 1 und 2 kommen in beiden Situationen vor, so zum Beispiel bei gleichzeitiger Diuretika-/Saluretikatherapie, vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz oder wenn eine prärenale Ursache so lange persistierte, dass sie einen ischämischen Tubulusschaden zur Folge hatte.

Retrospektive Kohortenstudien können die Kausalität und die Effektgrösse nicht nachweisen oder genau definieren. Trotzdem scheint die Halbierung der Mortalität bei Sepsis und Diabetes mellitus Typ 2 so gross, dass sich eine prospektive Evaluation rechtfertigt. Für das Metformin bestehen mehr als 70 Jahre Sicherheitsdaten. Auch Leber- und Nierenfunktionsstörungen (häufig bei Sepsis) sind bei sorgfältigem Gebrauch keine absoluten Kontraindikationen (z.B. wegen Gefahr einer Laktatazidose) mehr.

*Crit Care Med.* 2022, doi.org/10.1097/CCM.0000000000005468.  
Verfasst am 28.05.2022.

## Neues aus der Biologie

### Neue Antidiabetika

Das Enzym Glukokinase (auch Hexokinase IV) phosphoryliert Glukose zu Glukose-6-Phosphat. In der Leber führt dies dann zur Bildung von Glykogen, im Pankreas zur Insulinausschüttung. Die Glukokinase ist also ein Glukosesensor, der die Insulinproduktion reguliert, ein endogenes Closed-Loop-System quasi. Seit vielen Jahren werden medikamentöse Aktivatoren der Glukokinase gesucht und getestet, meist ohne Erfolg wegen zu häufiger Nebenwirkungen (Hypoglykämien und Hyperlipoproteinämien).

Ein neuer Aktivator, Dorzagliatin, wurde in zwei chinesischen Studien bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [1] und solchen unter Metformin [2] evaluiert. Das Nebenwirkungsprofil scheint besser als bei den früheren Glukokinaseaktivatoren, mit nur wenigen erfassten Hypoglykämien und einer Triglyzeriderhöhung von etwa plus 20%. Die HbA<sub>1c</sub>-Senkung war ihrerseits eher moderat (0,2–0,6% nach sechs Monaten).

Der Stellenwert dieses neuen Medikamentes oder Vertreters einer neuen Antidiabetikaklasse ist also noch offen. Ein Plus für Dorzagliatin könnte die Tatsache sein, dass Nierenfunktionseinschränkungen keine Kontraindikation darstellen respektive keine Dosisadaptation erfordern.

1 *Nature Med.* 2022, doi.org/10.1038/s41591-022-01802-6.

2 *Nature Med.* 2022, doi.org/10.1038/s41591-022-01803-5.

Verfasst am 27.05.2022.

## Das hat uns nicht gefreut

### Ursprung des SARS-CoV-2

Immer noch ist die Hauptfrage nach dem Ursprung des Virus, das verantwortlich für angeblich 15 Mio. Todesfälle und enorme volkswirtschaftliche Kosten weltweit ist, ungeklärt. Zwei Hypothesen bleiben im Zentrum:

1. Exposition zu einem tierischen Reservoir oder
2. Folge eines Laborunfalls in Wuhan.

Zwar wurde eine Untersuchung dieser Frage von der US-Regierung 2021 in Auftrag geben und es wird allgemein beklagt, dass dazu die Kooperation der chinesischen Regierung fehle. Dies wird realistischerweise auch so bleiben und dieses Faktum spricht damit für sich. Es scheint möglich, dass die betraute US-Kommission die Informationen der engen Kooperation und durch US-Forschungsfonds (!) unterstützte Projekte des Virologielabors in Wuhan bisher nicht im Detail und vor allem nicht unabhängig von Regierungsstellen untersuchte (ein Teil der Daten dürften in den USA selber gespeichert sein). Gibt es auch auf US-Seite Dinge zu verbergen?

Dabei ist atemberaubend, dass 2018 ein kollaboratives Forschungsgesuch eingereicht wurde, das die Einführung einer neuen Schnittstelle (sogenannte «*furin-binding site*») in ein SARS-ähnliches Coronavirus zum Ziel hatte. Diese Schnittstelle (nun in SARS-CoV-2 vorhanden!) ist der zentrale Faktor, der zu einer erhöhten Infektiosität/Pathogenität des Coronavirus- geführt hatte.

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022, doi.org/10.1073/pnas.2202769119.

Verfasst am 27.05.2022.

## Auch noch aufgefallen

### Fortschritte in der medikamentösen Therapie des Morbus Crohn

Zentrale Vermittler der intestinalen Entzündungsreaktion sind das Interleukin-(IL-)23 und seine Halbschwester, das IL-12 (beide Interleukine haben eine Untereinheit gemeinsam, nämlich das IL-12B). Beim Morbus (M.) Crohn hatte es ein monoklonaler Antikörper gegen IL-12 (Ustekinumab) jedoch verfehlt, die therapeutische Wirksamkeit einer generellen Tumornekrosefaktor-(TNF-)Blockade (Adalimumab) zu über treffen.

Eine Blockade des IL-23 könnte aber besser wirken: In drei relativ grossen Populationen von Patientinnen und Patienten mit M. Crohn und vorheriger Intoleranz auf eine klassische Immunsuppression und/oder etablierte Biologika oder Unwirksamkeit derselben wurden die Remissionsrate einerseits und die Erhaltung der Remission andererseits untersucht [1–3]. Der Anti-IL-23-Antikörper (Risankizumab) war in beiden klinischen Situationen dem Placebo bei guter Verträglichkeit deutlich überlegen. Die Remissionen waren klinisch und endoskopisch definiert. Ein willkommener Fortschritt!

1 *Lancet.* 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00628-6.

2 *Lancet.* 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00467-6.

3 *Lancet.* 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00466-4.

Verfasst am 25.05.2022.

### Weniger TV, Smartphones et al. im Kindesalter

Manchmal findet man Studien, deren Resultate schon vorher klar waren. Sie können aber wichtig für die Begründung von Interventionen und allenfalls Informationskampagnen sein.

So auch diese dänische Studie: Kinder mit einer Exposition zu einer flimmernden, rechteckigen Oberfläche (irgendwelcher Art) und einer Screen-Zeit von mehr als 2,4 Stunden pro Tag wurden angehalten, letztere für zwei Wochen auf maximal drei Stunden pro Woche zu limitieren und sich mit gleichaltrigen Kontrollpersonen mit uneingeschränkter Screen-Zeit vergleichen zu lassen. Dies wurde mit einer hohen Compliance von 97%! auch erreicht. Die eingeschränkte Screen-Zeit erhöhte die Zeit physischer Aktivität relativ eindrucklich um fast eine Stunde pro Tag, in der Kontrollgruppe blieb diese unverändert.

Die hohe Compliance lässt erhoffen, dass – zumindest kurzfristig – der Verzicht auf Screen-Zeit nicht so schwierig sein könnte. Angebote an Alternativprogrammen wären dabei sicher hilfreich.

*JAMA Pediatr. 2022, doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1519.  
Verfasst am 29.05.2022.*

---

### Welche Diagnose würden Sie stellen?

Ein 14-jähriger Adoleszenter hatte einen Motorradunfall mit einem stumpfen Thoraxtrauma erlitten, wovon er sich ohne klinische Probleme erholte. Zwei Jahre später wird er mit Anstrengungsdyspnoe NYHA II–III zur kardiopulmonalen Abklärung zugewiesen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren fehlten. Echokardiographisch liegt eine massive Dilatation des linken Ventrikels mit Akinesien im Apex und der Vorwand vor. Die Auswurfraction beträgt 25%, Klappenabornitäten liegen keine vor.

Meine favorisierte Diagnose ist:

- A) Idiopathische dilatative Kardiomyopathie
- B) Chronische, ischämische Herzkrankheit
- C) Virale oder autoimmune Myokarditis
- D) Rezidivierende Lungenembolien

---

#### Antwort:

Eine Herzmuskelbiopsie ergibt keine Anhaltspunkte für eine Myokarditis. Echokardiographisch fehlen Zeichen einer Rechts-herzüberlastung, sodass Lungenembolien unwahrscheinlich scheinen. Ein Blick in die alten Daten zeigt, dass nach dem stumpfen Thoraxtrauma eine massive Hypertroponinämie mit Thoraxschmerzen aufgetreten war (die dem Trauma zugeschrieben wurden). Tage danach zeigten sich im EKG diskrete ST-Hebungen in V1/V2 und «Q's» in V1–V3. Damals erfolgten keine weiteren Abklärungen. Aktuell zeigt die Koronarangiographie ein grosses Pseudoaneurysma im linken Hauptstamm ohne Anhaltspunkte für eine koronare Atheromatose. Der Patient erlitt somit wahrscheinlich ein Scherkräftetrauma des linken Hauptstamms. Die Echokardiographie mit den regionalen Wandbewegungsstörungen im Versorgungsgebiet ist mit einer koronaren Ätiologie vereinbar. Der Patient könnte also im Gefolge des Traumas einen grossen Vorderwandinfarkt erlitten haben. Alternativ wären rezidivierende arterio-arterielle Mikroembolien aus dem Pseudoaneurysma möglich.

Der Fall illustriert, dass die Schmerzen bei stumpfen Thoraxtraumata nicht nur letzteren zugeschrieben werden dürfen, ein Schaden an der Aorta, den Koronararterien oder dem Ventrikel direkt (Kontusion) müssen auch in Betracht gezogen und abgeklärt werden. Richtig ist die Antwort B.

*Chest. 2022, doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.672.  
Verfasst am 28.05.2022.*

---

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

