

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf ... Medikamentöse Therapie der Insomnie

- Die Erstlinientherapie ist kognitiver und verhaltenstherapeutischer Art.
- In der Praxis ist der Leidensdruck der Betroffenen meist so hoch (und die Zeit der Betreuenden so knapp), dass zumindest vorübergehend eine medikamentöse Therapie gewünscht/verordnet wird.
- Die billigen Benzodiazepine sind die wirksamsten Medikamente in der akuten Intervention (bis zu drei Monate); das Abhängigkeitspotenzial und die sogenannte «Rebound»-Insomnie sind problematisch.
- Auch die sogenannten Z-Medikamente (Zopiclon, Zolpidem und andere) sind wirksam; das Abhängigkeitspotenzial ist entgegen initialer Erwartungen etwa mit dem der Benzodiazepine vergleichbar.
- Die neue Klasse der Orexin-Rezeptor-Antagonisten (ihr chemischer Name endet in allen Fällen mit «-orexant») verbessert die Schlafqualität und scheint gegenüber Placebo keine relevant höheren Nebenwirkungen aufzuweisen.
- Die Datenlage über schlafanstossende Wirkungen von Antidepressiva und Antipsychotika scheint – entgegen der oft klinisch guten Erfahrungen – ungenügend.
- Insgesamt sind die Wirkungsvergleiche wegen der komplexen und unterschiedlichen Gründe für eine Insomnie sehr schwierig durchzuführen.

The Lancet, 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9.

Verfasst am 22.07.2022.

Praxisrelevant

Nutzen der pharmakogenetischen Abklärung vor Therapie am Beispiel der schweren depressiven Episoden

Pharmakogenetische Abklärungen können durchgeführt werden, um a priori die Wirkungs- oder Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten und das Potenzial für medikamentöse Interaktionen abzuklären. Bei je knapp 1000 Patientinnen und Patienten mit schwerer Depression («major depressive disorder», durchschnittlich 48 Jahre alt, 75% Männer) wurden der behandelnden Ärzteschaft die Resultate entweder vor oder erst 24 Wochen nach Beginn der Therapie mitgeteilt. Man verglich also die pharmakogenetische mit einer traditionellen Therapiewahl, wobei auch in der letzteren Gruppe die Ärzteschaft Zugang zu den Interaktionsinformationen in der Literatur und in Guidelines hatte. Die Wahrscheinlichkeit, ein Medikament ohne oder mit geringeren Interaktionen zu erhalten,

war in der pharmakogenetisch gesteuerten Therapiegruppe hochsignifikant höher ($p < 0.001$), wobei die Risikoveränderung bis zu einem Faktor 2,5 ging. Nach 24 Wochen waren auch signifikant mehr Patientinnen und Patienten in der pharmakogenetisch gesteuerten Therapiegruppe in Remission, dies wohl, weil keine oder weniger Therapieadaptation oder -wechsel vorgenommen werden mussten. Wichtig ist in diesen drängenden klinischen Situationen, dass die pharmakogenetischen Resultate schnell vorliegen. Die Kosten müssen ebenfalls im Vergleich zum Nutzen vertretbar sein (beispielsweise wie hier, schnellerer Eintritt einer Remission).

JAMA 2022, doi:10.1001/jama.2022.9805.

Verfasst am 23.07.2022.

Akute Niereninsuffizienzen, die keine solchen sind

Verschiedene Medikamente können mit dem Kreatinin-Metabolismus interferieren, wodurch ein Anstieg des Kreatinins und der eGFR («estimated» Glomeruläre Filtrationsrate), nicht aber der gemessenen GFR resultieren:

- *Medikamente können die tubuläre Kreatininsekretion hemmen*, zum Beispiel Trimethoprim, Dronedaron, Tyrosinkinase-Inhibitoren (die Wirkstoffnamen enden alle auf «-nib»).
- *Medikamente können selbst Kreatinin enthalten*, zum Beispiel Dexamethason.
- *Medikamente können die Kreatininproduktion erhöhen*, zum Beispiel Glukokortikoide, Fenofibrat.
- *Seltener sind zu erhöhtem Kreatinin führende Interferenzen bei den Analysemethoden*, zum Beispiel bei Cefoxitin, Flucytosin.

CJASN 2022, doi.org/10.2215/CJN.11290821.

Verfasst am 23.07.2022.

Keine Routinetestung auf Vitamin-D-Spiegel

Die behördlich verordneten Einschränkungen der vor allem präventiv vorgenommenen Vitamin-D-Spiegel-Bestimmungen werden rege diskutiert. Dabei geht unter, dass es eine ganze Reihe von unbestrittenen und für viele Patientinnen und Patienten wichtige und unverzichtbare Indikationen zur Vitamin-D-Bestimmung gibt und zwar sowohl bezüglich eines Vitamin-D-Mangels als auch einer Hypervitaminose D. Diese

Tabellen 1a und 1b: Wichtigste Indikationen für die Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels (25-OH-D).

1a: Verdacht auf Mangelzustände.

Ursachen/Mechanismen	Klinische Präsentationen
Ungenügende Zufuhr oder Resorption	Diät Dünndarmerkrankungen inkl. Sprue Maldigestion bei Pankreasinsuffizienz Malabsorption Magen-Bypass-Operationen
Verminderte Synthese in der Haut	Ethnisch bedingte, dunkle Hautfarbe Zu wenig Sonnenexposition (intensiver Gebrauch von Sonnencremes, ältere Leute in Heimen etc.) Kleiderbedeckung (z. B. Frauen aus nahem und mittlerem Osten)
Verminderte 25-Hydroxylierung in der Leber	Chronische Hepatopathien (inkl. NASH, Zirrhose)
Verlust des Vitamin-D-bindenden Proteins	Proteinurie inkl. Nephrotisches Syndrom
Verminderte Bioaktivierung (1-alpha-Hydroxylierung)	Chronische Niereninsuffizienz (eGFR <60 ml/min)
Beschleunigter Vitamin-D-Abbau	Antiepileptika
Proximale («Hüftgürtel») Myopathie/Muskelschwäche/Fragilität	Stürze und Sturzneigung
Multiple Mechanismen	Osteopenie und Osteoporose (Diagnose mit klinischen Risiko-Scores wie FRAX- oder T-Score <-1,0 in der DEXA-Knochendichtemessung)
Verdacht auf Osteomalazie/Rachitis	Knochenschmerzen, Myopathien, Muskelschmerzen, Hypokalzurie oder tiefer Kalzium/Kreatinin-Quotient im Urin Hypokalzämie, Hypophosphatämie, erhöhte (knochenspezifische) alkalische Phosphatase

DEXA: dual energy X-ray absorptiometry; eGFR: geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate; FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; NASH: Nicht alkoholische Steatohepatitis

1b: Verdacht auf Vitamin-D-Überschuss.

Ursachen/Mechanismen	Klinische Präsentationen
Zu hohe Zufuhr	>2000 U Vitamin D3 (arbiträr und kurz und bündig definiert) Nephrolithiasis
Endogene Überproduktion	Hyperkalzämie Primärer Hyperparathyreoidismus Granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose Lymphoproliferative Erkrankungen



Die Einschränkungen der Vitamin-D-Spiegel-Bestimmung werden rege diskutiert. © Jarun011 | Dreamstime.com

Indikationen mit garantierter Kostenübernahme sind in den Tabellen 1 a und b geordnet nach den Mechanismen zusammengefasst.

Eine offene Frage bleibt aber: Ist es gute Medizin, zu warten, bis klinische Zeichen eines möglichen Vitamin-D-Mangels oder Überschusses auftreten oder wäre es nicht besser, diese, gestützt auf eine Vitamin-D-Bestimmung, zu verhindern?

BMJ 2022, doi.org/10.1136/bmj-2022-070270. Verfasst am 22.07.2022.

Sekundärprophylaxe mit Lipidsenkern: Kombinationstherapie wie bei der Hypertonie?

Bei der essenziellen Hypertonie hat es sich gezeigt, dass Kombinationen von kleineren bis mittleren Medikamentendosen oftmals besser wirken als Maximaldosen einer Einzelsubstanz. Empfehlungen, gleich zu Beginn mit einer fixen Kombinationstherapie zu beginnen, sind Bestandteil einiger Richtlinien. Auch in der sekundärprophylaktischen lipidsenkenden Therapie nach einem relevanten kardiovaskulären Ereignis könnte dies bald Praxis sein: Knapp 3800 südkoreanische Patientinnen und Patienten wurden in einer 1:1-Verteilung entweder mit einer hohen Dosis von Rosuvastatin (20 mg pro Tag) oder mit einer Kombination von Rosuvastatin (10 mg) und Ezetimib (10 mg) behandelt. Kardiovaskuläre Ereignisse nach 3 Jahren waren in beiden Gruppen gleich (um 9%, sog. «non-inferior»). Allerdings war die mittlere LDL-Konzentration in der Kombinationstherapie tiefer (1,5 vs. 1,7 mmol/l) und anscheinend besser verträglich (signifikant weniger Therapieabbrüche). Die LDL-Senkung unter der Kombination Rosuvastatin/Ezetemib war kleiner als in anderen Vergleichsstudien. Aber aufgrund der Tatsache, dass die LDL-Konzentration der wichtigste negative Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse ist, könnte dieser stärkere Effekt der Kombination den Krankheitsverlauf jenseits von 3 Jahren (also länger als in dieser Studie) positiv beeinflussen.

The Lancet 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3. Verfasst am 22.07.2022.

Neues aus der Biologie

Verlust des Y-Chromosom

Das Y-Chromosom beinhaltet gerade mal 71 Gene und geht im Verlaufe des Alterungsprozesses bei Männern aus vielen Zellen verloren. Ist dieser Verlust ein Epiphänomen des Alterns oder ursächlich an Erkrankungen/Todesursachen mit höherer männlicher Prävalenz beteiligt? Zwei Gruppen von je zirka 40 gleichaltrigen Mäusen wurden mit Knochenmarkstransplantationen

behandelt, wobei in der experimentellen Gruppe vor der Transplantation das Y-Chromosom inaktiviert/zerstört wurde. Die Mäuse ohne Y-Chromosom hatten nach 600 Tagen eine deutlich erhöhte Mortalität, man fand bei ihnen – als Korrelat zum menschlichen Altersherz – eine kardiale Fibrose. Zusätzlich wiesen die Männer unter 15 000 Individuen der schon hier mehrmals zitierten UK Biobank Kohorte, eine um ein Drittel erhöhte Mortalität auf, wenn mehr als 40% der peripher zirkulierenden Leukozyten ohne Y-Chromosom unterwegs waren. Die Daten sprechen für eine kausale Wirkung des Verlustes an Y-Chromosomen. Allerdings ist unklar, ob die Mortalität wirklich «nur» kardiovaskulär bedingt ist, denn im Mausexperiment schien der Fibrosegrad nicht exzessiv.

Science 2022, DOI: 10.1126/science.abn3100.
Verfasst am 18.07.2022.

Das hat uns gefreut

Antibiotikverschreibung: Eigenes Urteil ebenso gut wie ein interaktives, Computergestütztes Verordnungssystem

In einer in den Kantonsspitalern Bellinzona und Lugano sowie den Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) durchgeführten Studie führte ein computerisiertes Interaktionsmodell («antibiotic stewardship») nicht zu einer signifikant geringeren Rate von Antibiotikverschreibungen. Könnte es also sein, dass die heute klinisch tätigen Kolleginnen und Kollegen auch in dieser Hinsicht viel hinzugelernt haben und sich die Indikationen für eine Antibiotikatherapie – sozusagen – zweimal überlegen?

The Lancet Infectious Diseases 2022, doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00308-5.
Verfasst am 22.07.2022.

Auch noch aufgefallen

Welche Kinder mit familiärer Belastung entwickeln eine Zöliakie/Sprue?

Kinder von Verwandten ersten Grades mit Sprue haben ein deutlich erhöhtes Risiko ebenfalls zu erkranken, weshalb eine repetitive Testung auf das Auftreten von Autoantikörpern (Serokonversion) vielerorts empfohlen wird. Aber: Ab wann und wie oft soll getestet werden? Die langfristig prospektiv erhobenen Follow-up-Daten aus der PreventCD-Studie* (944 genetisch prädisponierte Kinder, im Mittel 8,3 Jahre nachverfolgt) zeigt, dass das Risiko vom Geschlecht (Mädchen), Alter und vom HLA-DQ-Phänotyp (HLA: humanes Leukozyten-Antigen) abhängt. Das Risiko einer Sprue ist

laut dieser Studie deutlich höher als bisher angenommen. Beispielsweise entwickelt jedes dritte Mädchen, das homozygot für den HLA-DQ2-Lokus ist, innerhalb von 8 Jahren eine Sprue. Die Arbeit hat auch zur Entwicklung eines Prognosemodells geführt, das zur Planung und dem Timing regelmässiger Kontrollen (klinisch, anti-Transglutaminase-Typ 2-Antikörper) hilfreich sein kann. Das Prognosemodell verwendet die Parameter Geschlecht, Alter und HLA-DQ2- und HLA-DQ8-Konstellation [3].

**Diese Studie hatte es verfehlt, die protektive Wirkung einer Gluten-armen Diät bei Kleinkindern (ab 4-6 Monaten) mit familiärer Spruebelastung zu bestätigen [2].*

[1] *Gastroenterology* 2022, doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.030.

[2] *NEJM* 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1404172.

[3] <https://hputter.shinyapps.io/preventcd/>.

Verfasst am 22.07.2022.

Sommerthema

Wie entstehen die Warteschlangen beim Check-in?

Vielleicht hatten Sie in den Sommerferien eine solche Erfahrung? Wie im Strassenverkehr, wo nur kleine Variationen der gewählten Geschwindigkeiten bei sonst identischer mittlerer Geschwindigkeit zu Staus führen, kommt dasselbe Phänomen auch am Check-in-Schalter vor. Selbst Computer arbeiten nicht immer gleich schnell, geschweige denn die Leute am Schalter selbst. Diese Variabilität ist überraschenderweise wichtiger als die Fluktuationen auf der Nachfrageseite (Check-in-Kunden). Die Studie zeigt, dass ein «Resetting» auf der Dienstleistungsseite (Computerneustart, neues Personal oder kurze alternierende Schichten beispielsweise) diese Fluktuationen und damit die Wahrscheinlichkeit der Bildung einer Warteschlange dramatisch reduzieren kann. Die Autorinnen und Autoren weisen auch auf die biologische Dimension ihrer Studie hin: Enzyme beispielsweise scheinen auch eine anderweitig ungeklärte Variabilität ihrer katalytischen Aktivitätsrate aufzuweisen, wodurch Metaboliten zum Beispiel intrazellulär akkumulieren könnten. Interessierte an der Verhinderung von Wartezeiten in der Praxis oder auf dem Notfall finden in dieser Arbeit allenfalls wertvolle Hinweise.

PNAS Nexus 2022, doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac070.
Verfasst am 21.07.2022.

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

