

Journal Club

Weekly Briefing

Prof. Dr. med. Lars C. Huber, Prof. Dr. med. Martin Krause

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Spermidin

Jungbrunnen für Oozyten

Mit zunehmendem Alter der Frau wird die Chance geringer, schwanger zu werden. Dies lässt sich unter anderem damit erklären, dass Zahl und Qualität der Oozyten allmählich abnehmen. Spermidin, eine Substanz ursprünglich aus Spermien isoliert, hat bei Mäusen einen eindrucksvollen Effekt auf alternde Oozyten: im Trinkwasser angereichert führt es bei älteren Weibchen – im Vergleich zu Kontrollen – zu höherer Follikeldichte, reiferen Oozyten und zu doppelt so viel Nachkommen. Es wurde gezeigt, dass Spermidin den gealterten Oozyten wieder ermöglicht, wie junge Oozyten den Zellabfall zu entsorgen. Falls dieser Effekt auch beim Menschen existiert, könnte dies bei altersbedingten Fertilitätsstörungen ein Durchbruch sein.

Nat Aging. 2023. doi.org/10.1038/s43587-023-00498-8. Verfasst am 21.10.23_MK

Für die Praxis

Amitriptylin und Reizdarmsyndrom

Analgetika, Stuhlregulation und diätetische Anpassungen gehören zur Basistherapie des Reizdarmsyndroms. Oft genügen diese Massnahmen nicht zur Symptomkontrolle. In der in 55 Hausarztpraxen durchgeführten, bisher grössten Studie wurde der zusätzliche Effekt von Amitriptylin (AT) in niedriger Dosis doppelblind und placebokontrolliert geprüft. 315 Frauen und 148 Männer, total 463, wurden randomisiert, entweder AT (10 mg, danach bis 30 mg/Tag) oder Placebo zu erhalten. Nach sechs Monaten waren die gemessenen Reizdarmsymptome in der AT-Gruppe signifikant besser. Angst- und depressive Symptome sowie die Arbeitsfähigkeit waren in beiden Gruppen gleich. Niedrig dosiertes AT scheint eine valable Option zur Zweitlinientherapie zu sein.

Lancet. 2023. doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01523-4. Verfasst am 22.10.23_MK

Für das Spital

Empirische Breitbandantibiotika

Bei Verdacht auf eine schwere Infektion werden bei Hospitalisation empirisch Breitband-Antibiotika verabreicht, bis Klarheit über die Genese besteht. Gerne wird dabei Piperacillin-Tazobactam (PTZ) oder Cefepim (CP) gewählt. In Beobachtungsstudien wurde dokumentiert, dass PTZ ein erhöhtes Risiko für renale Nebenwirkungen (NW) hat. Um dies zu überprüfen, wurden 2511 Patientinnen und Patienten 1:1 randomisiert, initial mit PTZ oder CP behandelt zu werden. Je 77% erhielten gleichzeitig Vancomycin. Renale NW nach 14 Tagen: kein Unterschied, PTZ 6% vs. CP 7,6%. Neurologische NW (Delirium, Koma): PTZ 17,3% vs. CP 20,8%. Die initiale Wahl von PTZ verursacht nicht mehr renale NW als CP, mit CP sind häufiger neurologische NW zu erwarten.

JAMA. 2023. doi.org/10.1001/jama.2023.20583. Verfasst am 25.10.23_MK

CME

Hyperthyreose

Die Hyperthyreose (HT) ist eine endokrine Erkrankung, definiert durch zu viel zirkulierende Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und das Prohormon Thyroxin (T4). Zum Basiswissen hier nützliches Zusatzwissen:

Symptome

- Zu den extrathyroidalen Symptomen des Morbus Basedow gehören nicht nur Orbitopathien, sondern auch das prätibiale Myxoedem und die Akropathie mit Trommelschlegelfingern.
- Bei älteren Menschen ist eine HT schwieriger zu erkennen, gelegentlich bestehen nur minimale Symptome.
- Unbehandelt führt eine HT zu Osteoporose und kardialen Versagen.

- Eine von 12 Personen mit subklinischer HT, charakterisiert durch ein tiefes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) <0,1 mIU/l bei normalen T3/T4, entwickelt in einem Jahr eine klinische HT.

Schwangerschaft

- In der Schwangerschaft geht eine HT mit erhöhtem Risiko für Spontanaborte, Früh- und Totgeburten einher. Eine medikamentöse Therapie ist deshalb dringend empfohlen.
- Die gebräuchlichen Thyreostatika sind teratogen. In der Schwangerschaft wird Propylthiouracil bevorzugt, das in möglichst niedriger Dosis verabreicht werden sollte.

Medikamente

- Bei einer HT durch Amiodaron sind zwei Pathogenesen zu unterscheiden: 1. Das

Jod von Amiodaron stimuliert die Hormonsynthese; 2. durch eine destruktive Thyreoiditis treten die Hormone ins Blut über. Die Therapie dieser zwei Komplikation ist ganz unterschiedlich.

- Moderne Krebstherapien können eine HT induzieren. Bekannt dafür sind Immuncheckpoint-Inhibitoren wie die «anti-cytotoxic T lymphocyte antigen 4»-Antikörper und die «anti-programmed cell death 1»-Antikörper.
- Biotin, oft als Supplement für Haare verwendet, kann in hohen Dosen zu Fehlbestimmungen im Labor führen: es werden ein falsch tiefes TSH und falsch hohe T3/T4 gemessen.

JAMA. 2023. doi.org/10.1001/jama.2023.19052. Verfasst am 20.10.23_MK

Heyde-Syndrom

Proof-of-principle

Die Kombination von Aortenklappenstenose und Eisenmangelanämie sollte an ein Heyde-Syndrom denken lassen: der Allgemeinmediziner Edward C. Heyde hat die entsprechende Assoziation – konkret das gleichzeitige Vorliegen einer Aortenklappenstenose und eines gastrointestinalen Blutverlustes – 1958 in einer kurzen Korrespondenz («Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis» – 17 Zeilen!) im «New England Journal of Medicine» erstbeschrieben [1]. Heyde hat in seinem Letter antizipiert, dass seine Beobachtung – gemacht an rund 10 Patienten über 10 Jahre – weitere Untersuchungen nach sich ziehen könnte: 1986 wurden Angiodysplasien als Ursache von gastrointestinalen Blutungen identifiziert, 2003 folgte die pathophysiologische Erklärung, wonach der Blutungsneigung ein erworbenes Von-Willebrand-Syndrom zugrunde liegt. Durch den Shearstress über der stenosierten Klappe kommt es zur mechanischen Zerstörung der Von-Willebrand-Faktor-(vWF-)Multimere, die für eine optimale Hämostase und die Gefässintegrität eine entscheidende Rolle spielen [2].

Eine kleine Studie [3] hat jetzt die Prävalenz von Klappenstenose und gastrointestinalem Blutverlust respektive den Langzeitverlauf nach interventionellem Klappenersatz mittels transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI) untersucht: endoskopisch fanden sich bei 47 von insgesamt 50 Patientinnen und Patienten mit Aortenklappenstenose Angiodysplasien (94%), die Mehrheit davon waren im Dünndarm lokalisiert (69%), 26% fanden sich im Magen, 49% im Kolon. 6–12 Monate nach TAVI konnten 30 Angiodysplasie-Betroffenen endoskopisch verlaufskontrolliert werden: die Anzahl der angiodysplastischen Läsionen reduzierte sich dabei im Mittel von 9 ± 12 auf 4 ± 5 , die Grösse von $2,5 \pm 2,9$ mm auf $1,4 \pm 3,1$ mm. Niemand zeigte im Rahmen der Verlaufskontrolle Hinweise auf eine aktive Blutung, vor TAVI waren es 10%. Der Hämoglobinwert stieg von $9,6$ auf $10,7$ g/dl. Ebenso kam es zu einer relevanten Verbesserung bei der quantitativen Analyse der vWF-Multimere.

Diese Therapiestudie bestätigt damit das pathophysiologische Konzept des Heyde-Syndroms – eine TAVI behandelt wirksam auch Angiodysplasien, die im Kontext einer Aortenklappenstenose entstehen.

N Engl J Med. 1958,

doi.org/10.1056/NEJM195807242590416.

N Engl J Med. 2012, doi.org/10.1056/NEJMcibr1205363.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMc2306027.

Verfasst am 24.10.23_HU

Mythen und Konzepte



© Karolina Grabowska / pexels

Mythen zum Antibiotikagebrauch: Für eine Übersichtsarbeit wurden sie untersucht.

Antibiotikagebrauch im Spital

Im Sinne der «Antibiotic Stewardship» haben zwei Autoren die Evidenz hinter zehn häufigen Mythen und (Miss)Konzepten beim Einsatz von Antibiotika im Spitalsetting zusammengetragen. Vier werden im Folgenden kurz diskutiert:

Antibiotika sind wirksamer, wenn sie intravenös statt oral gegeben werden.

Entscheidend: die gewählte Verabreichungsart ist irrelevant, solange ausreichend hohe Antibiotikakonzentrationen am Ort der Infektion erreicht werden – wichtige Prinzipien dabei sind Gewebspenetranz und orale Bioverfügbarkeit. Verschiedene Antibiotika haben eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit und sind bei Personen mit normaler gastrointestinaler Resorption gleich wirksam wie ihre intravenöse Form. Prominente Beispiele sind Metronidazol, Makrolide, Fluorchinolone.

Eine längere Antibiotikadauer reduziert die Relapse-Rate.

Dieses Konzept beruht auf der Annahme, dass mit einer Gabe über einen längeren Zeitraum Resistenzen verhindert werden. Das Gegenteil scheint der Fall zu sein. Zudem nimmt bei einer kürzeren Dauer auch die Rate an unerwünschten Wirkungen ab.

Fieber erfordert den prompten Beginn einer antibiotischen Therapie.

Das trifft im Zusammenhang einer Sepsis respektive für Patientinnen und Patienten im septischen Schock zu. Hier sollten Antibiotika rasch – debattiert wird ob innerhalb einer oder dreier Stunden – etabliert werden. Ein isoliertes Fieber hingegen ist nicht pathognomonisch für eine Infektion (dies gilt auch für Entzündungszeichen, fälschlicherweise gelegentlich als Infektparameter bezeichnet. Ein Misnomer!). In einer hämodynamisch stabilen Situation sollte bei einem isolierten Fieber ohne Infektfokus expektativ vorgegangen werden: mit engmaschigem Monitoring, ohne empirische Antibiotika.

Eine rasche klinische Antwort auf Antibiotika bestätigt die Diagnose einer Infektion.

Eine klinische Verbesserung innerhalb 24 Stunden nach Antibiotikagabe spricht eher gegen eine bakterielle Infektion. Umgekehrt ist das verzögerte klinische Ansprechen unter Antibiotikagabe kein zwingender Hinweis auf ein Versagen der Therapie. Beispiele sind die bakterielle Pneumonie (hier braucht es in der Regel 3–4 Tage, bis sich eine klinische Resolution einstellt), die Pyelonephritis (Fieber >24 Stunden ist der Regelfall), das Erysipel (klinisch kommt es in den ersten Tagen unter Therapie oft sogar zu einer weiteren Ausdehnung des Erythems).

J Hosp Med. 2023, doi.org/10.1002/jhm.13220.

Verfasst am 25.10.23_HU