

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

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Crowned-Dens-Syndrom

- Chondrokalzinose der Halswirbelsäule bei meist älteren Patient(inn)en
- Ablagerung von Kalziumpyrophosphat-Kristallen im und um das atlanto-axiale Gelenk
- Symptome: meist sehr starke, auch rezidivierende Nacken-Hals- und Schulterschmerzen, bei Aktivierung mitunter ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion
- Imitator von: Polymyalgia rheumatica/Riesenzellerteritis, Spondylodiszitis, Meningitis, Fieber unbekannter Ursache
- Häufig konkomitierend Kalziumpyrophosphat-Erkrankung anderer Gelenke
- Diagnostik: Computertomographie der Halswirbelsäule
- Therapeutisch: Nicht-steroidale Antirheumatika oder Colchizin

Am J Med. 2019, doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.050.

Verfasst am 02.08.2019.

Crowned-Dens-Syndrom:
Illustrative Bilder dazu
finden Sie in der
Online-Version des Artikels
unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08382>.

Praxisrelevant

Wo eine akute symptomatische Lungenembolie behandeln lassen?

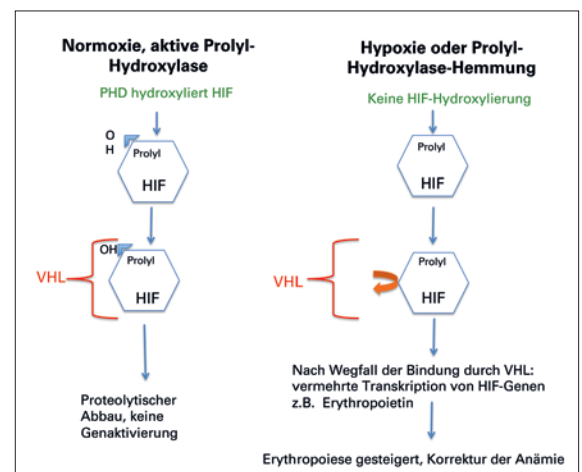
Der Konzentrationsprozess in der schweizerischen Spitallandschaft ist primär ökonomisch bedingt und gewolltes Ziel der geänderten Spitalfinanzierung ab 2012 (bislang mit zweifelhaftem Effekt auf die Gesamtkosten). Die biologischen Vor- oder Nachteile einer Behandlung in den Spitälern mit grösseren Fallzahlen sprechen jedoch auch meist, aber nicht ganz immer dafür, die fragmentierten stationären Dienstleistungen zu konzentrieren. Unterstützung erhält diese Politik durch eine Studie in 353 Spitälern in 16 verschiedenen Ländern. Die Mortalität einer Lungenembolie war nach 30 Tagen fast um die Hälfte geringer, wenn die Spitäler mehr als insgesamt immer noch relativ bescheiden erscheinende 40 Fälle/Jahr behandelten. Die Vergleichsspitäler behandelten weniger als 15 Fälle/Jahr. Statistisch ergab sich eine inverse Linearität zwischen Mortalität und Fallzahlen. In den Spitälern mit hohen Fallzahlen und niedrigster Mortalität waren die Aus- und Weiterbildungsspitäler deutlich übervertreten. Ein weiterer Hinweis, dass Aus- und Weiterbildung auch qualitätsfördernd sein können respektive sind.

BMJ 2019, doi.org/10.1136/bmj.l4416.

Verfasst am 30.07.2019.

Neues (orales) Therapieprinzip für die renale Anämie

Seit genau 30 Jahren sind verschiedene rekombinante Erythropoetine (zusammen mit Eisenzufuhr) Hauptpfeiler der Korrektur der renalen Anämie: Bei Respektierung eines Zielhämatokrites von etwa 34% verbessern sie die Lebensqualität und vermindern das Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie und die Gesamtmortalität. Eine Überkorrektur (Hämatokrit >34%, Hämoglobin >11 g/dl) führt dann allerdings zu einer erhöhten (kardiovaskulären) Mortalität wegen Erythropoetin(Epo)-induzierten vaskulären Veränderungen, unter anderem als Folge der Epo-induzierten Blutdrucksteigerungen. Eine neue Medikamentenklasse, die sogenannten Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren, die oral eingenommen werden, erhöhen das endogene Epo indirekt (siehe erklärende Abbildung). Zusätzlich verbessern sie die Eisenresorption und Eisenfreisetzung aus internen



Erklärung der Wirkung der Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren. Die Prolyl-Hydroxylasen (PHD) sind Sauerstoffsensoren. Bei genügend Sauerstoff (Normoxie) hydroxylieren sie den Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF-2alpha). Dieser geht dann eine Bindung mit dem Von-Hippel-Lindau-Eiweiss (VHL) ein, was zu seinem proteolytischen Abbau (via das Ubiquitin-System) führt (Abbildung, linke Seite). HIF-2alpha steht also für die Stimulation Hypoxie-induzierter Gene, namentlich dem Erythropoietin-Gen nicht zur Verfügung. Inhibitoren der Prolyl-Hydroxylase imitierten nun den Effekt eines Sauerstoffmangels (Hypoxie): Die Hydroxylierung des HIF-2alpha und damit die Bindung des VHL ist nicht mehr möglich, HIF-2alpha wird nicht mehr proteolytisch abgebaut, wird also via Verlängerung seiner Halbwertszeit aktiviert und erhöht – u.a. – die Expression des Erythropoietin-Gens (Abbildung, rechte Seite).

Speichern durch Suppression von Hepcidin. In zwei Studien aus China wurde von einem solchen Inhibitor (Roxadustat) gezeigt, dass er bei Patient(inn)en mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung (vor und unter Dialyse) dem Epo zumindest ebenbürtig ist. Ob mit diesem Inhibitor (auch dank seines Einflusses auf den Eisenstoffwechsel) die renale Anämie ohne negative Folgen im Vergleich zum Epo ganz korrigiert werden darf, ist eine wichtige, aber noch offene Frage.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1813599, doi.org/10.1056/NEJMoa1901713, doi.org/10.1056/NEJMe1908978. Verfasst am 01.08.2019.

Immer noch lesenswert

Ein Wendepunkt in der Behandlung der Zystischen Fibrose

Am 9. September 1989, also vor fast genau 30 Jahren, publizierte *Science* drei Originalpublikationen, welche die bis heute mit Abstand häufigste genetische Ursache der Zystischen Fibrose (Mukoviszidose [CF]) identifizierten [1]. Es handelt sich um Mutationen des sogenannten *CFTR*-Gens («cystic fibrosis transmembrane regulator»), welches die Produktion eines Chloridkanals reguliert. Bei genetischem Defekt wird die Chloridsekretion aus den epithelialen Zellen (Bronchialschleimhaut) gehemmt, die negativ geladenen Chloridionen stimulieren die Natrium- und Wasserresorption, wodurch der Schleim viskös und dick wird und die bronchiale Clea-

rance massiv abnimmt (siehe Abbildungen A und B). Heute sind fast 2000 Mutationen bekannt, 281 davon krankheitsverursachend. 90% davon betreffen das *CFTR*-Gen. Die häufigste Mutation führt dazu, dass dieser Chloridkanal nicht aus dem endoplasmatischen Retikulum in die Zellmembran wandern kann. Die wenigen Kanäle, die es dorthin schaffen, sind funktionell zusätzlich minderwertig (die Kanäle sind häufiger geschlossen als geöffnet). Heute gibt es Kombinationstherapien von 2–3 Medikamenten [2], welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass ein Kanal den Weg in die Membran findet und zusätzlich seine Funktion verbessert (sog. «correctors» und «potentiators»).

1 *Science* 1989, doi.org/10.1126/science.2772657, doi.org/10.1126/science.2475911 und doi.org/10.1126/science.2570460.

2 *NEJM* 2018, doi.org/10.1056/NEJMe1811996. Verfasst am 01.08.2019.

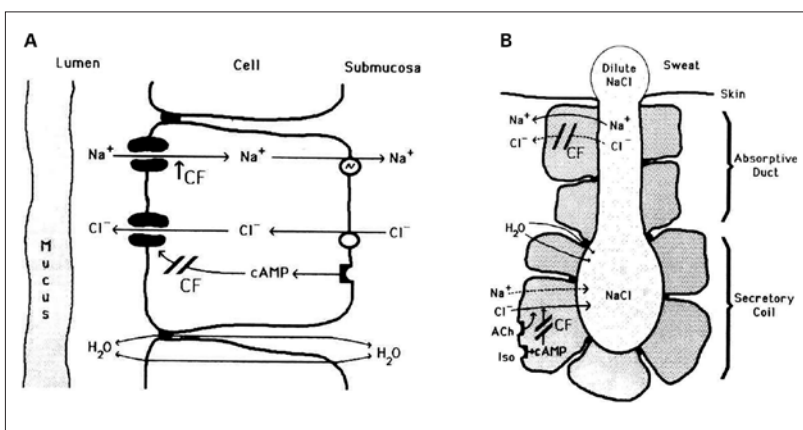
Und auch noch hörenswert

Wert der Sprachenkenntnis

Immer wieder kann man staunen, zu welchen Leistungen (und Erfolgen) Sprösslinge aus kleinen Alpentälern in der grossen Welt fähig waren und sind. Ganz besonders gilt dies eindrucksmässig für die italienischsprachigen Alpensüdtäler (Tessin mit seinen vielen Valli, die Bündner Täler Misox, Bergell, Puschlav und Münsertal), deren speziell harte Lebensbedingungen wohl das Durchsetzungsvermögen mitgeprägt haben. Wer hätte vermuten können, dass aus dem Strassendorf Stampa im Bergell die Giacomettis hervorgehen würden? Als Jugendliche lauschten wir begeistert – wie wir erst kürzlich kurz und bündig lernten – einem anderen Bergeller aus Stampa: Vico Rigassi! Er konnte Fussball- und Eishockey-Spiele dreisprachig rapportieren. Die drei Landessender (Sottens, Ceneri und Beromünster) schlossen ihre Leitungen zusammen und die ganze Schweiz lauschte diesem Mann (und verstand ihn!). In einer Zeit, in der auch an schweizerischen Medizinkongressen Englisch zu einer Art Esperanto geworden ist, lohnt es sich, ihm wieder einmal zuzuhören. Vielleicht wird das Erlebnis sogar zu einem Weckruf ...

<https://www.srf.ch/sendungen/sinerzyt/sprachgewandter-vico-rigassi>.

Verfasst am 03.08.2019.



Schematische Darstellung des Elektrolyttransports in (A) Bronchialepithelien und (B) Schweißdrüsen (aus: Welsh MJ, Fick RB. Cystic fibrosis. *J Clin Invest.* 1987;80(6):1523–6. Copyright © 2019 American Society for Clinical Investigation. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Es ist nicht ganz einfach verständlich, warum bei der Zystischen Fibrose (CF) in den Bronchien (B) die Chloridsekretion vermindert und trotzdem die NaCl-Konzentration im universellen Schweißtest (B) erhöht sein soll. Die Natur dieser Epithelien ist bezüglich Richtung des Chloridtransportes gegensätzlich: Bronchialepithelien sezernieren Chlorid, während Schweißdrüsen vor allem im diesbezüglich dominanten Schweißdrüsenangang Chlorid absorbieren. Bei Defekten des Chloridtransportes werden die Bronchialepithelien also aus elektrischen Gründen Na⁺ (und sekundär H₂O) vermehrt absorbieren (der bronchiale Schleim ist dann arm an NaCl), während in den Schweißdrüsen NaCl vermindert absorbiert wird, der Schweiß also kochsalzreich wird.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Implantierbare Sensoren zur Druckmessung in der Arteria pulmonalis

Das Monitoring des Druckes in der Pulmonalarterie (implantierbarer Sensor, CardioMEMS®) und die kabel-

lose Übermittlung an die Körperoberfläche führte – in relativ kleinen Studien – wegen der dadurch möglichen Therapieadaptation zu einer deutlichen Reduzierung der Rehospitalisationsrate bei Herzinsuffizienz [1]. In einer exploratorischen Studie [2] bei 26 Patient(inn)en mit schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie (sekundäre Herzinsuffizienz NYHA III und IV) wurde dieses Monitoring auch in dieser Indikation als hilfreich getestet. Der implantierte Sensor war in dieser Gruppe sicher mit komplikationsfreiem Funktionieren bis zu vier Jahren.

1 *Lancet* 2011, doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60101-3.

2 *Chest* 2019, doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.010.

Verfasst am 01.08.2019.

Morbus Moschkowitz: kein «signum mali ominis» mehr

Die erworbenen, autoimmun bedingten, thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura werden ausgelöst durch Autoantikörper, die eine Protease (ADAMTS13) hemmen. Normalerweise baut diese die multimeren Von-Willebrand-Faktoren ab. Folgen der gehemmten Proteolyse sind dann plättchenreiche Mikrothromben mit (neben «peripherem» Thrombozytenverbrauch) mechanisch bedingter hämolytischer Anämie und ischämisch bedingten Organdysfunktionen. Folgende Therapieansätze haben die Prognose dieser ursprünglich fast einem Todesurteil gleichkommenden Diagnose (Mortalität >90%) massiv verbessert (heute Mortalität <20%):

- 1 Plasmapherese und Plasmainfusionen (resp. rekombinante ADAMTS13-Infusionen) zur Entfernung der Autoantikörper und Zufuhr funktioneller Proteasen;
- 2 Antikörper-Infusionen (Caplacizumab) zur Hemmung der Interaktionen zwischen Von-Willebrand-Multimeren und Thrombozyten (Ziel: Reduktion der Mikrothromben und Kontrolle von Exazerbationen);
- 3 Immunsuppression zur längerfristigen Unterdrückung der Produktion von Autoantikörpern.

Blood 2019, doi.org/10.1182/blood.2019000954.

Verfasst am 04.08.2019.

Das hat uns gefreut

Weisser Arztkittel und Krawatte im Vorteil

Kurz und bündig waren wir erfreut, dass im Gefolge früherer Untersuchungen an verschiedenen US-Spitälern [1] auch eine Studie aus dem UniversitätsSpital Zürich [2] findet, dass die Sorgfalt, mit der ein Arzt gekleidet ist, von den Patient(inn)en mit mehr Vertrauen und Gefühl der höheren ärztlichen Kompetenz beantwortet wird. Es werden eine Reihe von Nuancen be-

schrieben, nicht zuletzt auch Präferenzen in Abhängigkeit des Alters der Patient(inn)en. In der Tendenz sollte aber immer die konservativere Variante einer Bekleidung gewählt werden, bei Frauen empfiehlt es sich, allfällige äusserliche Vorzüge nicht überzubetonen. Die Pflege des Äusseren kann selbstredend natürlich ausstrahlendes Vertrauen nicht ersetzen, dieses aber signifikant verstärken. Die Studie dokumentiert neben anderem aber auch den generellen Respekt, den Ärztinnen und Ärzte ihren Patient(inn)en entgegenzubringen bereit sind.

1 *BMJ open* 2018, doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021239.

2 *BMJ open* 2019, doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026009.

Verfasst am 02.08.2019.

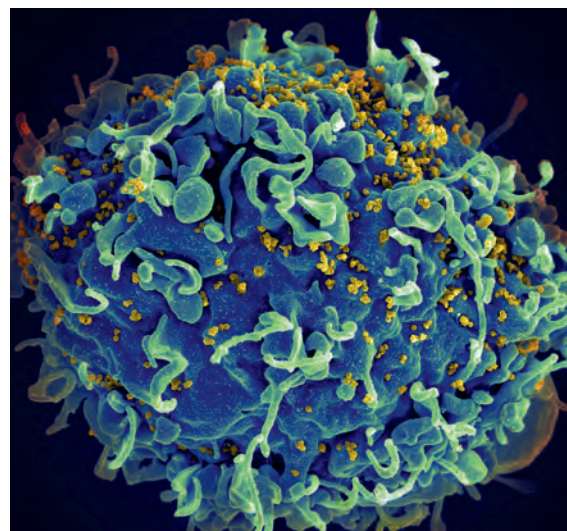
Das hat uns nicht gefreut

Alarmierende HIV-Resistenzen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtet, dass in 12 Ländern die HIV-Resistenzen gegen sogenannte Erstlinientherapien (Efavirenz, Nevirapin) auf über 10% gestiegen sind. Bei dieser Häufigkeit sind die Wirksamkeit und eine Epidemiekontrolle infrage gestellt. Die betroffenen Länder liegen in Mittelamerika, Afrika aber auch in Asien. Honduras ist mit 25% der traurige Spitzenreiter. Die WHO empfiehlt den Wechsel auf ein anderes Medikament (Doglutavir), was bei gleich bleibenden Defiziten in der Abgabe und Überwachung der Einnahme nur eine Verschiebung des Problems sein könnte.

www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2019/en/.

Verfasst am 31.07.2019.



HI-Viren (gelb) infizieren eine menschliche T-Zelle (blau). Credit: Seth Pincus, Elizabeth Fischer and Austin Athman, National Institute of Allergy and Infectious Diseases/National Institutes of Health (NIH).

Das hat uns auch nicht gefreut

Akademische Botschaften oder/und industrielles Marketing?

Im November findet wieder die Jahresversammlung der «American Society of Nephrology», die (bisher) wissenschaftlich weltweit mit Abstand tiefstürchendste und akademisch interessanteste Konferenz auf dem Gebiet der Nierenphysiologie und -pathologie, statt. Zwei der drei Hauptredner sind dieses Jahr zu 100% Industrievertreter (angestellt und Unternehmer). Ein Schritt in die falsche Richtung! Wir werden uns das kurz und bündig anhören und dann berichten!

www.asn-online.org/education/kidneyweek/

Verfasst am 31.07.2019.

Auch noch aufgefallen

Hat dieser Patient mit COPD nicht auch noch eine Osteoporose?

Osteoporotische Wirbelfrakturen haben einen langfristigen negativen Effekt auf die pulmonale Vitalkapazität. Systemische Entzündungsprozesse, eingeschränkter physikalischer Stress auf das Skelett und therapie-assoziierte Ursachen sind ätiologisch bei der mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) assoziierten Osteoporose wichtig. Eine grosse Literaturanalyse findet, dass die Prävalenz einer Osteoporose bei COPD fast 40% beträgt respektive dass eine COPD die Wahrscheinlichkeit einer Osteoporose verdreifacht (Odds Ratio 2,83). Bei pulmonaler Kachexie wird die Sache noch schlimmer: Die Odds Ratios für einen Body-Mass-Index unter 18,5 beträgt 4,26 und für eine Sarkopenie 3,65. Also: Osteoporose bei COPD als relevante Komorbidität früh suchen und erkennen!

Chest 2019, doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.036.

Verfasst am 01.08.2019.

Diagnosequiz: nicht so naheliegend wie vermutet

Eine 31-jährige Südamerikanerin mit Hypermenorrhoe (Uterusfibrome/-myome) und Depression beklagt diffuse Abdominalschmerzen, hin und wieder

begleitet von Erbrechen. Die klinische und radiologische Abklärung der Bauchschmerzen ergeben keine Diagnose. Hämoglobin 9,5 g/dl, Hämatokrit 28%, MCV 69 fl, Retikulozyten 5,4% (ergäbe einen Retikulozytenindex von 1,8), mikroskopisch schwere Hypochromie und Mikrozytose. Die pandendoskopische Abklärung (oben und unten) war nicht diagnostisch. Die (spätere) Anamnese ergibt, dass die Patientin in ihrer Wohnung zwanghaft Wandfarbe und Verputz abkratzt und isst (sog. Pica). Die Geschichte zieht sich über zwei Jahre hin mit Besserungen und Rückfällen der Anämie und/oder der Bauchschmerzen. Die Patientin nahm teilweise Eisensulfat mit dokumentierter Besserung der Anämie zu sich.

Als Diagnose in Frage kommen (1–4 richtige Antworten möglich):

- A Eisenmangelanämie bei Hypermenorrhoe mit Pica
- B Thalassaemia minor
- C Psychisch bedingtes «craving» nach Phosphathaltigem Material (sekundär Bindung mit Eisen im Darm und Störung der Eisenresorption wie z.B. bei Zerealien)
- D Bleivergiftung

Antwort

Die Hämoglobin-Elektrophorese war normal, im Wandmaterial gibt es kein Phosphat (oder nur gut gebunden an divalente Kationen wie Kalzium/Magnesium), obwohl die vorgeschlagene pathophysiologische Sequenz grundsätzlich richtig ist. Die Eisenmangelanämie und die sie primär verursachende Hypermenorrhoe sind klar, die daraus resultierenden aberrierenden Geschmacksveränderungen mit Pica ebenso. Und die Bauchschmerzen? Myombedingt oder nicht? Die Bleikonzentration im Blut war massiv erhöht, das freie Protoporphyrin in den Erythrozyten ebenfalls. Eine Analyse des Wandmaterials in der Wohnung identifizierte die Bleiquelle. Andere Zeichen der Bleivergiftung als Bauchschmerzen wie basophile Punktierungen und Bleisäume im Mund oder Knochen fehlten. Über den Blutdruck fehlen Angaben (!). Der Eisenmangel zusammen mit der psychischen Erkrankung (?) führte also zu Pica und dann zur Bleivergiftung. Bei Bleizufuhr werden die intestinale Eisenresorption und der Eiseneinbau ins Protoporphyrin und damit die Häm-Synthese gehemmt (Details in der Referenz). Richtig sind also Diagnosen A und D.

NEJM 2019, doi.org/10.1056/NEJMcp1900774.

Verfasst am 31.07.2019.