

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf ... atraumatischer Femurkopfnekrose

- Verantwortlich für 10% aller Implantationen von Hüftprothesen
- Ursache in >80% der Fälle: Glukokortikoidtherapie und/oder exzessiver Alkoholkonsum
- Pathogenese nicht restlos geklärt: Osteoblastenhemmung und Osteozytenapoptose durch Glukokortikoide, Knochen(mark)lipomatose (Alkohol, Steroide) mit wahrscheinlich sekundären Endothelschäden und mikrovaskulären Thrombosen
- Detaillierte Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie mit praktisch 100% Sensitivität/Spezifität
- Konservative Therapie nur in anatomischen Spezialfällen sinnvoll
- Gelenkerhaltende Operation in Frühstadien möglich
- Totalendoprothetik mit vergleichbaren Langzeitresultaten wie Prothesen wegen Arthrose

*J Bone Joint Surg Am. 2020, doi.org/10.2106/JBJS.19.01271.
Verfasst am 29.06.2020.*

COVID-19

Universellen zweiten Lockdown verhindern: Masken tragen!

Viele Informationen über die Bedingungen einer SARS-CoV-2-Infektion sind noch schlecht begründet, zum Beispiel die notwendige minimale infektiöse Virusmenge und die Aussage, dass zwei Meter Abstand



Maskentragen kann Infektionsketten wirksam unterbrechen und einen Lockdown verhindern (© Toa555 | Dreamstime.com).

protektiv seien. Taiwan (Bevölkerung 24 Millionen, erster COVID-19-Fall am 21. Januar 2020, bis Ende Mai nur 441 Fälle, davon 7 tödlich endend) mit universeller Maskentragpflicht konnte schon in der ersten COVID-19-Welle die Infektionskette wirksam unterbrechen und gleichzeitig einen Lockdown verhindern!

Es kann keinen Zweifel an der generellen Wirksamkeit des Maskentragens mehr geben, die relevanten Evidenzhinweise werden in der nachfolgend referenzierten Arbeit nochmals zusammengefasst.

*Science 2020, doi.org/10.1126/science.abc6197.
Verfasst am 28.06.2020.*

Wie wirkt Remdesivir?

RNA-Viren replizieren sich in der Wirtszelle mithilfe einer virusspezifischen, RNA-abhängigen RNA-Polymerase. Dieses Replikationsenzym ist die Zielscheibe einer Reihe von sogenannten Nukleotid-Analoga, so auch von Remdesivir.

In dieser Arbeit wird beschrieben, wie Remdesivir eine Komplexierung mit der RNA-Vorlage («RNA-Template») eingeht und dieser Komplex dann zusätzlich mit dem Enzym, der Polymerase, selber. Dadurch wird die Elongation der RNA-Kette nach Einkopieren der ersten Base gestoppt.

Diese strukturellen Informationen sind wichtig für die Entwicklung stärker wirksamer RNA-Polymerase-Hemmer und der weiteren Entwicklung solcher Substanzen mit breitspektriger Wirkung gegen RNA-Viren, inklusive SARS-CoV-2.

*Science 2020, doi.org/10.1126/science.abc1560.
Verfasst am 28.06.2020.*

Praxisrelevant

Schwierige Zeiten für computerisierte Medizin (1)

Computergestützte Entscheidungshilfen bis hin zu diagnostischen Algorithmen («künstliche Intelligenz») erfreuen sich grosser Beliebtheit und versuchen in grossem Stil, Marktzugang zu erhalten.

Dass der Computer nicht immer besser als der Hausarzt ist, zeigt sich in einer grossen, sogenannt «cluster-randomized»*, multizentrischen, kontrollierten Studie (Österreich, Deutschland, Italien, Grossbritannien): Etwa der Hälfte von insgesamt 4000 Hausärzt(inn)en

wurde ein elektronisches Programm zur Medikamentenverschreibung zur Verfügung gestellt, die andere Hälfte verordnete weiterhin allein. Das Programm sollte vor allem eine Polypharmazie und nicht evidenzbasierte Medikamentenverschreibungen verhindern. Nach zwei Jahren der Anwendung reduzierte sich die Zahl der eingenommenen Medikamente in der Gruppe, die das Programm nutzte, um deutlich weniger als eines (minus 0,4), für die relativ ambitiös gewählten harten Endpunkte (ungeplante Hospitalisationen und Mortalität) zeigte sich aber kein Unterschied.

Das Glas ist also halb voll für die Proponenten solcher Programme (etwas weniger Medikamente) und halb leer für die Skeptiker (kein wirklich bahnbrechender Unterschied). Eine Review der generell konservativen Cochrane Institution unterstützt die Skeptiker.

* «Cluster-randomized» heisst hier, dass mehrere Hausarztpraxen in Nähe eines der Studienzentren in eine und dieselbe Gruppe randomisiert wurden, und nicht einzeln randomisierte Einzelpraxen untersucht wurden.

BMJ 2020, doi.org/10.1136/bmj.m1822.

Verfasst am 28.06.2020.

Zeitliche Trends bei der infektiösen Endokarditis

Endokarditiden sind trotz diagnostischer und therapeutischer Verbesserungen von einer hohen Mortalität und Morbidität begleitet geblieben. Gibt es trotzdem wichtige Veränderungen über die Zeit?

Eine 24 Jahre dauernde (1990–2014) Charakterisierung des Verlaufs einer infektiösen Endokarditis in Schottland findet, dass nach einem initialen Anstieg die Raten der Hospitalisationen wegen dieser Krankheit seit 1995 stabil auf knapp 9 pro 100 000 Einwohner verharrten. Insgesamt wurden mehr als 7600 Hospitalisationen beobachtet, im Schnitt waren die Patient(inn)en 65 Jahre alt und bezüglich Geschlecht praktisch gleich verteilt. Bei über 80-Jährigen verdoppelte sich die Inzidenz während der Beobachtungszeit. Die Mortalität sank leicht (angegeben als 1-Jahres-Mortalität bei 65-Jährigen): bei Frauen von 27,3 auf 23,7%, bei Männern von 30,7 auf 26,8%. Nur in der Hälfte der Fälle waren die Blutkulturen auch positiv, Staphylokokken in 42% und Streptokokken spp. in gut 35% waren die häufigsten Erreger. Staphylokokken und Enterokokken erwiesen sich als die gefährlichsten Keime mit einer 3–4-fachen Risikoerhöhung für Mortalität.

Wie sich die neuen Richtlinien (um 2015) der Antibiotikaprophylaxe in fast allen westlichen Ländern (Verzicht oder Vereinfachung einer Prophylaxe bei niedrigem oder mittlerem Risiko) auswirken werden, bleibt abzuwarten.

Circulation 2020, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913.

Verfasst am 29.06.2020.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Arbeitszeit: eine nicht interpretierbare Studie

Generell wird angenommen, dass kürzere Arbeitszeiten der Stationsärzt(inn)en zu weniger ärztlichen Fehlern führen. Eine Untersuchung mit Stationsärzt(inn)en (333 «residents» im 2. und 3. Nachdiplomjahr) auf pädiatrischen US-Intensivstationen zeigte aber das Gegenteil!

Verglichen wurden Dienstschichten über Nacht mit 24 Stunden Pause danach (Interventionsgruppe) mit 24-Stunden-Schichten gefolgt von 24 Stunden Pause. Die Ärztinnen und Ärzte in der Interventionsgruppe schliefen mehr und arbeiteten pro Woche weniger lang (gut 62 versus 68 Stunden in der Kontrollgruppe). Sie begingen aber signifikant mehr Fehler (plus etwa 50%). Aus nicht direkt nachvollziehbaren Gründen betreuten sie aber auch mehr Patient(inn)en ($8,8 \pm 2,8$ gegenüber $6,7 \pm 2,2$ in der Kontrollgruppe). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich nicht signifikant, aber es sind keine Angaben dazu in der Arbeit zu finden.

Aus Schweizer Sicht sind diese breit streuenden Zahlen (sowie die Wochenarbeitszeit) in beiden Gruppen als eher hoch anzusehen. Über andere Einflüsse auf die Resultate wie Effekte der Informationsübermittlung zwischen den Schichten, der Dotation an und Präsenz von supervidierenden Ärzt(inn)en u.a.m. finden sich keine Angaben.

N Engl J Med. 2020, doi.org/10.1056/NEJMoa1900669.

Verfasst am 29.06.2020.

Neues aus der Biologie

Phosphodiesterase-5A-Hemmer als Anti-Osteoporotika?

Falls sich Menschen wie Mäuse verhalten, wäre die klinische Evaluation der Wirkung von Phosphodiesterase-5A-Hemmern (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) auf die Knochenmasse interessant. Bei Mäusen haben diese Substanzen einen stimulierenden Effekt auf die Osteoblasten und hemmen die Osteoklasten. Damit entkoppeln sie die normalerweise koordinierten Knochenaufbau- und Knochenresorptionsraten und erhöhen die Knochenmasse. Wie lange diese Entkoppelung andauert, ist eine wichtige, naturgemäss noch offene Frage. Die Resultate werden durch Effekte von Nitratoxid und Nitratoxid-Donatoren wie Nitraten in vitro (Osteoblasten und Osteoklasten) gestützt. Mögliche Studiengruppen wären nicht nur Männer mit Osteopenie, sondern auch Frauen mit postmenopausaler Osteoporose.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2020, doi.org/10.1073/pnas.2000950117.

Verfasst am 28.06.2020.

Hepcidin als antientzündliches Therapeutikum?

Sogenannt freies Eisen kann via freie Radikalbildung oder Lipidperoxidation zum Zelluntergang führen, was den Verlauf von Infekten, Entzündungsprozessen und Durchblutungsstörungen verschlechtert. Deshalb hat der Körper ein Interesse daran, die Konzentration freien (ungebundenen) Eisens mit eisenbindenden Molekülen wie Ferritin oder («neutrophil gelatinase-associated») Lipocalin (NGAL) tief zu halten. Ein anderer bekannter Schutzmechanismus ist das Hepcidin. Dieses in der Leber produzierte Eiweiss verhindert, dass der wichtigste Eisen transportierende Kanal, das Ferroportin, an die Zelloberfläche kommen kann. Unter dem bei Entzündungen und Infekten vermehrt freigesetzten Hepcidin wird daher weniger Eisen aus dem Duodenum aufgenommen und es kann aus den eisen-speichernden Zellen schlechter freigesetzt werden (siehe Abbildung).

Ist diese «Hyper-Hepcidinämie» auch protektiv? Die Zufuhr von Hepcidin in einem Mausmodell einer spontan auftretenden Lupus-Nephritis (MRL/Lpr-Mäuse) führte in der Tat zu einer signifikanten Hemmung des Ausmasses und der Progression der Lupus-Nephritis. Ein interessanter Ansatz, angesichts der häufig belastenden und nebenwirkungsreichen Therapieoption beim Lupus erythematodes im Speziellen und autoentzündlichen Erkrankungen im Allgemeinen.

*Kidney Int. 2020, doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.025.
Verfasst am 28.06.2020.*

Das hat uns nicht gefreut

Vermehrtes Auftreten einer Tracheobronchomalazie

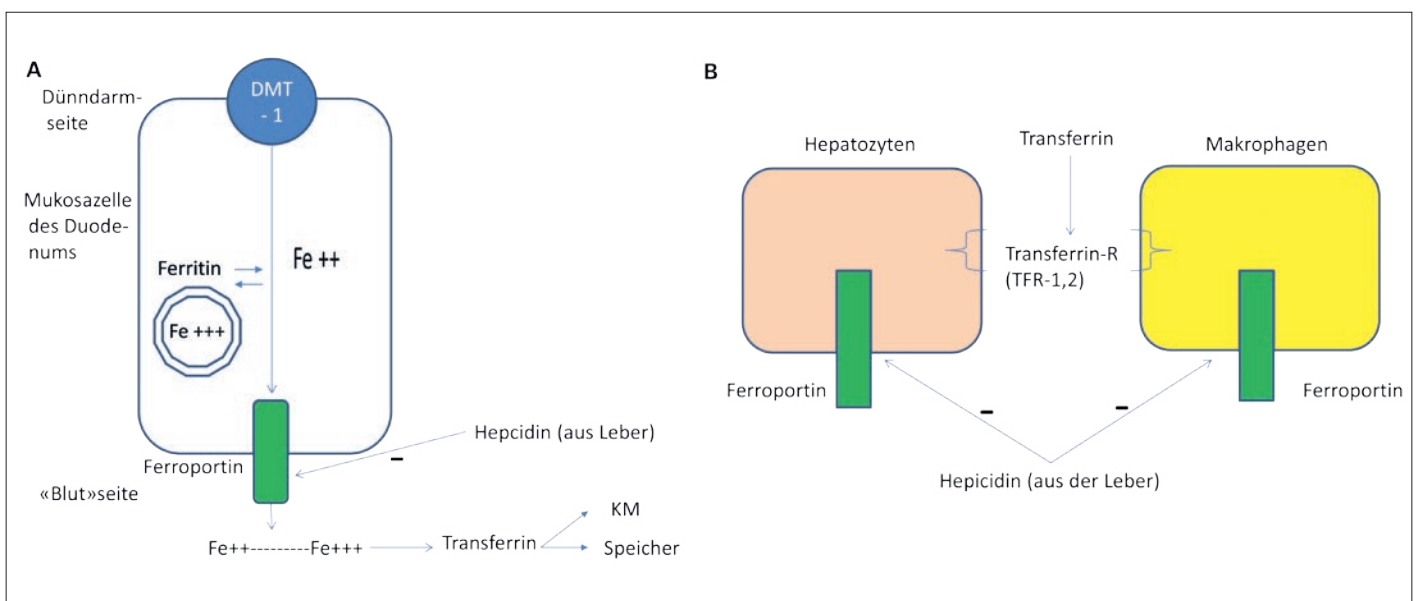
Klinisch handelt sich um einen Kollaps (vorwiegend expiratorisch) der Trachea und Bronchien als Folge einer Knorpelgewebeatrophie oder gar -nekrose. In einer retrospektiven Analyse von gut 150 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und 310 Patienten mit lange bestehendem Asthma war die Langzeitapplikation topischer Steroide assoziiert mit einer dreifach erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Tracheobronchomalazie zu entwickeln. Dieser Effekt war nach Korrektur für verschiedene Variablen spezifisch für Glukokortikoide und hing von der Dauer der Therapie in Monaten ab. Andere Risikofaktoren umfassten Alter, gastroösophagealer Reflux sowie – überraschend – leider auch langwirkende muskarinerge Antagonisten.

*Chest 2020, doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.023.
Verfasst am 29.06.2020.*

Immer noch lesenswert

Geschichte der Gesichtsmaske in der Medizin

Diese vorwiegend neuere Arbeiten referenzierende Übersicht aus teilweise Schweizer Feder schildert, dass Johann Mikulicz an der Universität von Breslau 1897



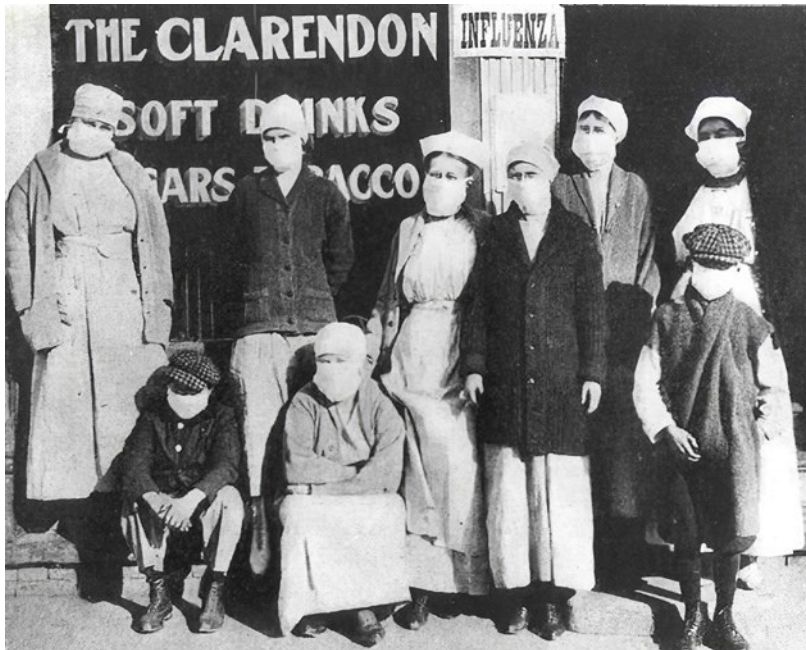
A) Eisenresorption im Duodenum: Über DMT-1 («divalent metal transporter») wird Eisen luminal resorbiert und verlässt den Duodenozyten via das durch das Hepcidin negativ regulierte Ferroportin. Gebunden an Transferrin gelangt Eisen dann ins Knochenmark und in andere Speicher (Makrophagen, Leber).
B) An Transferrin gebundenes Eisen wird in die Leber und Makrophagen via Transferrinrezeptoren aufgenommen und verlässt diese Zellen via Ferroportin. Wie im Duodenozyten wird Ferroportin durch Hepcidin negativ reguliert, die Eisenfreisetzung also gehemmt.
(Aus: Martius F, Kröpf R. Erythroferron: schon wieder ein neues Hormon! *Schweiz Med Forum.* 2014;14(48):896–7.)

Baumwollmasken zu tragen begann. Diese hatten Nase, Mund und Bart zu bedecken. Vorgängig hatte der am selben Ort lehrende Carl Flügge experimentell nachgewiesen, dass Tröpfchen der Ausatemluft kultivierbare Bakterien enthielten. Die Masken waren zu Beginn waschbar, mit den 1930er Jahren wurden Wegwerfmodelle angeboten. Wie bekannt gab es

Maskentragpflichten für Polizei und medizinisches Personal während der 1918/19er Influenza-Pandemie. Nicht unumstritten, aber wahrscheinlich sehr erfolgreich war damals auch die Maskenpflicht bei der Allgemeinbevölkerung (z.B. in San Francisco).

Lancet 2020, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31207-1.

Verfasst am 29.06.2020.



Maskentragen zu Zeiten der 1918/19er Influenza-Pandemie
(© Satori13 | Dreamstime.com).

Auch noch aufgefallen

Schwierige Zeiten für computerisierte Medizin (2): Künstliche Intelligenz

Viele Studien zur Anwendung künstlicher Intelligenz in der Medizin sind mindestens in Bezug auf Angaben zur Methode, Retro- versus Prospektivität sowie der Analyse und Art der verwendeten Daten nicht sehr transparent, zumindest für den Leser nicht einfach nachvollziehbar. Die Richtlinien, was spezifisch in solche Publikationen gehört, sollen nun im Verlaufe von 2020 mit einem neuen Konsensus (STARD-AI) verbindlich gemacht werden. Eine sehr willkommene Initiative!

Nat Med. 2020, doi.org/10.1038/s41591-020-0941-1.

Verfasst am 28.06.2020.

Das «Kurz und bündig» gibt es noch aktueller «online first» unter medicalforum.ch sowie als Podcast unter emh.ch/podcast oder in Ihrer Podcast-App unter «EMH Journal Club»!