

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

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Thrombozytose

Definition/Häufigkeit:

- $>400\text{--}450 \times 10^9/\text{l}$, vorkommend bei ca. 2% aller Erwachsenen über 40 Jahre

2 Formen:

- *Reaktive Thrombozytose*: Entzündungskrankheiten, Infekte, Malignome, Eisenmangel
- *Klonale Thrombozytose*: essentielle Thrombozytämie (JAK2 V61F-Mutation), im Rahmen anderer myeloproliferativer Erkrankungen

Anamnese und Status:

- Anhaltspunkte für reaktive Formen inklusive Splenektomie, postoperativ? Vasomotorische Symptome (Kopfschmerzen, Sehstörungen bei klonaler Form)? Thrombosen und erhöhte Blutungsneigung (erworbener Morbus von Willebrand)? Hepatosplenomegalie?

Initiale Abklärungen:

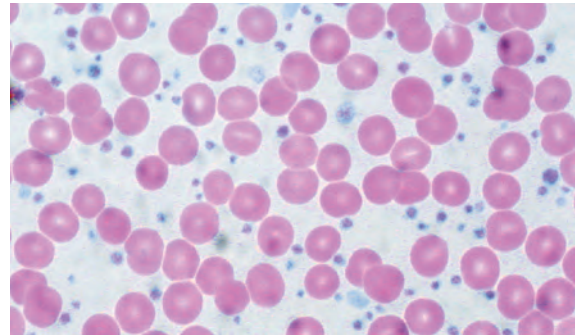
- Blutaussstrich (Entzündungsreaktion? Hypochromie/Mikrozytose? Howell-Jolly-Körper bei Hyposplenie? Riesenplättchen bei Thrombozytämie? Tränentropfenzellen/Leukoerythroblasten bei Myelofibrose? Eosinophile/basophile Leukozytose bei Polyzythämie?)
- Akutphasenreaktion (CRP)?
- Eisenstatus

Keine Ursache gefunden?

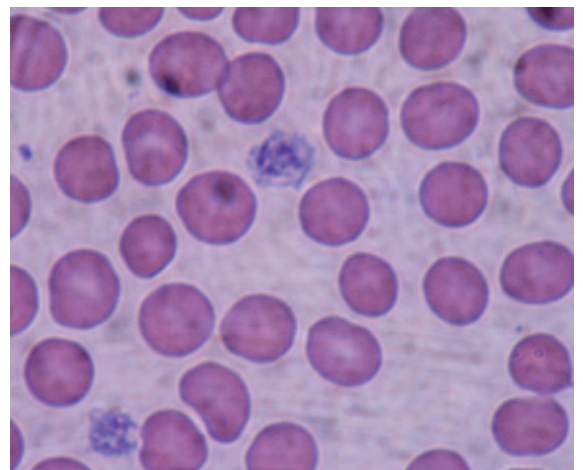
- Okkultes Malignom? Hämatologisches Konsilium

BMJ 2019, doi.org/10.1136/bmj.l4183.

Verfasst am 08.07.2019.



Blutaussstrich bei essentieller Thrombozythämie mit deutlicher Vermehrung der Thrombozyten (blau) (by Ed Uthman from Houston, TX, USA [CC BY 2.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Essential_Thrombocythemia_Peripheral_Blood_\(10189570483\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Essential_Thrombocythemia_Peripheral_Blood_(10189570483).jpg)).



Blutaussstrich mit zwei Riesenplättchen; zum Vergleich ein normaler Thrombozyt am linken Bildrand (by Bobjgalindo [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)], https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Giant_platelets.JPG).

Praxisrelevant

Neue Kaliumbinder an der Schwelle zur Praxisreife

Bei Patient(inn)en mit chronischen Nierenerkrankungen besteht eine bemerkenswerte Adaptation zur Verhinderung einer relevanten Hyperkaliämie: erhöhte tubuläre Sekretion in noch überlebenden Nephronen und erhöhte extrarenale Exkretion (Kolon und Schweißdrüsen). Bei Diabetes und unter Therapie mit Medikamenten, welche die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse hemmen, tritt jedoch eine Hyperkaliämie häufig auf. Oft erfordert sie eine wenig attraktive Diät, zusätzliche Schleifendiuretika oder eine zum Beispiel kardiovaskulär unerwünschte Dosisreduktion von ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB). Bei mehr also 700 Patient(inn)en konnte mit Hilfe eines Kaliumbinders (Zirkonium Zyklosilikat, Lokelma®) trotz Niereninsuffizienz und Weiterführung der ACE-

Hemmer/ARB das Kalium (leider unverblindet) 12 Monate lang unter $5,1 \text{ mmol/l}$ gehalten werden. Zirkonium bindet K^+ im Austausch mit H^+/Na^+ , während das in der Schweiz zugelassene Patiromer (Veltassa®) das Kalium als Polymer bindet. Beide Kaliumbinder müssen in mehreren Stunden Abstand (aber meist nur 1x/Tag) von anderen oral verabreichten Medikamenten eingenommen werden. Sie sind meist gut verträglich. Schwer zu schlucken ist (momentan) nur ihr Preis**.

* zugelassen in EU, nicht in CH

** 1 Beutel Veltassa® (zugelassen in CH) zu 8,4 g kostet ca. CHF 20.

CJASN 2019, doi.org/10.2215/CJN.12651018.

Verfasst am 07.07.2019.

Ein weiteres Requiem für Vitamin D

Zunächst: Unbestritten bleibt, dass als Folge eines manifesten Vitamin-D-Mangels kardiovaskuläre Erkrankungen stark gehäuft auftreten. Wieder zeigt aber eine Metaanalyse von 21 Studien (4 davon mit prädefinierten kardiovaskulären Endpunkten), dass eine mindestens 12-monatige Vitamin-D-Supplementation ohne vorbestehenden Mangelzustand bei 42 000 Proband(inn)en im Vergleich zu ebenso vielen Placebo-behandelten Proband(inn)en weder zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse noch der Gesamtmortalität führt.

JAMA Cardiol. 2019, doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870.
Verfasst am 08.07.2019.

Nacharbeit und Krebserkrankungen: nach 12 Jahren immer noch «nur» wahrscheinlich

Wie 2007 kam die «International Agency for Research on Cancer» (IARC) auch im Juni 2019 wieder zum Schluss, dass Nacharbeit «wahrscheinlich» zur Krebsentstehung beitragen könnte. Im Gegensatz zur Evidenz beim Menschen soll diejenige aus Tierstudien «hinreichend» sein. Für die mechanistische Erklärung dieser möglichen Häufung, gibt die IARC den Stempel «starke Evidenz». Diskutiert werden Immunsuppression bei Ratten, Mäusen und sibirischen Hamstern sowie eine Stimulation zellproliferativer Aktivität, unter anderem durch den gestörten zirkadianen Rhythmus.

Lancet Oncol. 2019, doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30455-3.
Verfasst am 08.07.2019.

Neues aus der Biologie

Warum kann eine diabetische Nephropathie zum terminalen Nierenversagen führen?

Die diabetische Nephropathie ist eine der mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus. Eine chronische Entzündung wird als wichtiger Progressionsfaktor zum terminalen Versagen angesehen. Eine eindrucksvolle Studie mit drei Patientenpopulationen (zusammen mehr als 500 Patient(inn)en mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes aus dem Nordosten der USA, der sogenannten Joslin-Clinic, und Typ-2-Diabetes bei Pima-Indianer(inn)en aus dem Südwesten der USA) zeigt nun, dass es nicht «die Entzündung» allgemein, sondern ein spezifischer Typ davon ist. Charakterisiert ist er durch erhöhte Expression einer Gruppe von Entzündungsproteinen (aus der «Superfamilie» der TNF-Rezeptoren), die für diese Progression verantwortlich sein dürften. Sie sind nicht nur ätiologisch wichtig, sondern diese «Signatur» (KRIS = «kidney risk inflammatory signature») von Plasmaeiweißen ist auch für ein Fortschreiten ins terminale Stadium prädiktiv.

Eine Reihe von Therapeutika hemmen diese Entzündungsproteine (z.B. die Hemmung des JAK1/2-Weges durch Baricitinib), werden aber bislang nur in anderen Indikationen verwendet. Wird es mit ihrer Hilfe gelingen, das Auftreten des diabetischen terminalen Nierenversagens signifikant zu reduzieren?

Nat Med. 2019, doi.org/10.1038/s41591-019-0415-5 (eine allgemeinverständliche Übersicht findet sich in: *Nat Rev Nephrol.* 2019, doi.org/10.1038/s41581-019-0157-0).
Verfasst am 07.07.2019.

Immer noch lesenswert

Charakteristika eines RSV-Infektes

Die erste Beschreibung einer Pneumonie durch das sogenannte RSV («respiratory syncytial virus», siehe Abbildung) stammt von Morris und Mitarbeitern, die das Virus aus Schimpansen isolierten. Das Virus, damals auch «chimpanzee-coryza agent» (CCA) genannt, hatte einen die Schimpansen betreuenden Laboranten infiziert [1]. In einer 18-monatigen Periode wurden 667 Kinder an der Kinderklinik der «University of Philadelphia» mit akuter Atemwegserkrankung behandelt. 17% waren positiv für das RSV und fast alle Fälle traten in einer Epidemie von Februar bis Juni des gleichen Jahres (1960) auf [2]. Etwa die Hälfte der Kinder hatte schwere Erkrankungen der unteren Atemwege (Bronchiolitis, Pneumonie). Die Mehrzahl der beobachteten Patient(inn)en waren weniger als 4 Jahre alt, interessanterweise wurden keine bakteriellen Superinfekte gesehen [3].

- 1 *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956, doi.org/10.3181/00379727-92-22538.
 - 2 *N Engl J Med.* 1961, doi.org/10.1056/NEJM196106082642301.
 - 3 *N Engl J Med.* 1961, doi.org/10.1056/NEJM196106082642302.
- Verfasst am 10.07.2019.



Transmissionselektronische Aufnahme eines humanen «respiratory syncytial»(RSV)-Virions (© CDC/ E. L. Palmer, 1981).

Das hat uns gefreut

Erkrankung mit Vorteilen

Die Narkolepsie ist zumindest teilweise eine hypothalamische Erkrankung mit Verlust von Zellen, die Neuropeptide sezernieren (Orexine A und B). Diese regulieren neben dem Essverhalten auch den Schlafrythmus. Klinisch treten bei Narkolepsie exzessive Tagesschläfrigkeit, Kataplexien (affektiv ausgelöste, reversible Tonusverluste), Schlafähmungen und meist visuelle Halluzinationen beim Einschlafen und Aufwachen (hypnagoge Halluzinationen) auf. Die Tagesschläfrigkeit ist bemerkenswert: Die Patient(inn)en «fallen» mehrmals am Tag direkt vom Wachheitszustand in die sogenannte REM-Phase («sleep onset in rapid eye movement» [SOREM]). Die Traumaktivität findet bekanntermassen in den REM-Schlafphasen statt. Von den Träumen wird vermutet, dass sie zu Problemlösungen im Wachheitszustand beitragen. Es ist auch möglich, wenn auch nur anekdotisch belegt, dass die Lösungen im Traum selber (luzides Träumen) realisiert werden. Unter der Hypothese, dass der REM-Schlaf, respektive seine Traumwelt, eine fördernde Wirkung auf das kreative und innovative Denken im Wachheitszustand hat, wurden 185 Patient(inn)en mit Narkolepsie (krankheitsbedingt also mit viel häufigeren REM-Phasen) mit 126 gesunden Kontrollen verglichen. In drei von einander unabhängigen, inhaltlich sehr interessanten Testreihen für originelles, kreatives Denken schnitten die Patient(inn)en mit Narkolepsie zum Teil hochsignifikant besser ab. Kreativität (in Kunst, Wissenschaft u.a.m.) könnte also tatsächlich durch den REM-Schlaf mitbestimmt werden.

Brain 2019, doi.org/10.1093/brain/awz137.

Verfasst am 09.07.2019.

Neue Glukokortikoidagonisten ohne Glukokortikoidnebenwirkungen?

Seit mehr als 70 Jahren ist die antientzündliche Wirkung der Glukokortikoide bekannt, fast ebenso lang aber auch ihre Nebenwirkungen bei chronischem Gebrauch: Hautatrophie, Osteoporose, Leberverfettung, Typ-2-Diabetes und Wachstumslimitierung bei Kindern. Die Gruppe des molekularbiologischen, fast 90-jährigen Altmeisters Pierre Chambon (Strassbourg) berichtet, die Wirkung von den Nebenwirkungen getrennt zu haben. Die antientzündlichen Effekte der Glukokortikoide werden durch Unterdrückung (indirekte Transrepression) des Glukokortikoidrezeptorgens, die beschriebenen Nebenwirkungen vorwiegend durch erhöhte Aktivität des Gens (Transaktivierung, siehe erklärenden Text im Anschluss) vermittelt.

Durch molekulare Manipulation gelang es der Gruppe zum ersten Mal, zwei Glukokortikoidanaloga zu synthetisieren mit Fähigkeit zur indirekten Transrepression (also erhaltener antientzündlicher Wirkung). Gleichzeitig fehlt diesen Molekülen die Fähigkeit zur Transaktivierung. Im Mausmodell trat keine der klassischen Glukokortikoidnebenwirkungen unter Behandlung mit diesen Substanzen auf!

Proc Natl Acad Sci USA. 2019, doi.org/10.1073/pnas.1908264116.

Verfasst am 10.07.2019.

Erklärung zu Transaktivierung und Transrepression

Nach Bindung durch Glukokortikoide (GK) an den Glukokortikoidrezeptor (GR), kann der GK-GR-Komplex eine Interaktion mit der DNA eingehen und die Genexpression via erhöhte Transkription verstärken (Transaktivierung). Bei der direkten Transrepression bindet der Komplex an eine Antwortsequenz («response element») von umgekehrter Sequenz und hemmt die Genexpression. Bei der indirekten (englisch: «thethered») Transrepression interagiert und hemmt dadurch der GK-GR-Komplex einen Aktivator des Glukokortikoidgens, zum Beispiel den NF-kB/Aktivator-Protein AP1, daher das Adjektiv «indirekt». Die drei verschiedenen Effekte auf die Genexpression werden durch jeweils andere molekulare Strukturen innerhalb des GK-GR-Komplexes vermittelt.

Das hat uns weniger gefreut

Enttäuschende Analgetikaalternative bei Knie- und Hüftgelenkarthrosen

Klassische Schmerzmittel, insbesondere auch nicht-steroidale Antirheumatika, bringen vielen Patient(inn)en mit Arthrosen grösserer Gelenke nur unbefriedigende Erleichterung. Der neurale Wachstumsfaktor («nerve growth factor» [NGF]) wird im subchondralen Knochengewebe arthritischer Gelenke exprimiert [1] und spielt eine bekannte Rolle bei der Schmerzexazerbation beispielsweise im Verlauf aktivierter («entzündeter») Arthrosen. Die plazebokontrollierte Applikation (knapp 700 Patient[inn]en, 65% Frauen) eines monoklonalen Antikörpers (Tanezumab) gegen diesen Schmerzmediator führte zu einer statistisch signifikanten Schmerzreduktion und funktionellen Besserung, beide Effekte wurden aber als klinisch bescheiden angesehen [2]. In der Behandlungsgruppe gab es jedoch mehr Fälle einer raschen Arthroseprogredienz und mehr Prothesenimplantationen. Wirksamkeit und Sicherheit dieses Therapieansatzes bleiben daher unklar.

1 *Rheumatology (Oxford)*. 2010, doi:10.1093/rheumatology/keq188.

2 *JAMA* 2019, doi:10.1001/jama.2019.8044.

Verfasst am 08.07.2019.

Auch noch aufgefallen

HIV-Resistenz, aber trotzdem erhöhte Mortalität?

Individuen mit Mutationen in einem der HIV-Rezeptorproteine (CCR5-delta32) sind relativ resistent gegen eine HIV-Infektion. Die künstlich mit der Genschere (CRISPR) induzierte Mutation an menschlichen Foeten betrifft ebenfalls das CCR5-delta32. Aufgrund der Online-Daten scheint diese Mutation* technisch aber nicht identisch mit der natürlichen Mutation, die vorwiegend in Skandinavien/England vorkommt. Eine Analyse von fast 410 000 Individuen in der «United Kingdom Biobank» findet, dass eine homozygote CCR5-delta32-Mutation die Gesamtmortalität der Träger(inn)en um 21% erhöht [1]! Wie schon berichtet, scheint intaktes CCR5 gute, schlechte und unklare Botschaften zu bringen: Man lebt länger, ist aber HIV-anfällig. Auch hemmt CCR5 die neuronale Plastizität (Lernen!) und schränkt (im Gegensatz zur CCR5-delta32-Mutation!) die neurologische Erholung nach zerebrovaskulären Insulten und traumatischer Hirnschädigung ein [2].

* die Technik wurde in keinem biomedizinischen Journal publiziert.

1 Nat Med. 2019, doi.org/10.1038/s41591-019-0459-6.

2 Swiss Med Forum. 2019, doi.org/10.4414/smfm.2019.08262.

Verfasst am 07.07.2019.

Preis der Sesshaftigkeit

Auf dem Gebiet der heutigen Türkei fand vor 10 000 bis 11 000 Jahren der erste bekannte Wechsel vom Nomadentum (Jäger und Sammler) zur Sesshaftigkeit statt. Im Rahmen einer sogenannten bioarchäologischen Untersuchung in einer neolithischen Siedlung in Anatolien (Existenz zwischen 7100 bis 5950 Jahren vor Christus, siehe Abbildung) gibt es Anhaltspunkte für

wichtige Veränderungen der Gesundheit und des Lebensstils der Bewohner. Der Preis der Sesshaftigkeit gemäss dieser Studie war beträchtlich: vermehrte Krankheitsanfälligkeit (wohl Infektionskrankheiten), massive Umstellung der Ernährung (Getreide, kohlenhydratreiche Ernährung), modern gesagt Dichtestress bei Leben auf engem Raum (wegen erhöhter Fertilität) und erhöhter «Stress» durch massive Mehrarbeit (Feldarbeit und Gemeindendienste) u.a.m. Diese Veränderungen scheinen bei allen anderen Übergängen zur Sesshaftigkeit repliziert worden zu sein.

Proc Natl Acad Sci USA. 2019, doi.org/10.1073/pnas.1904345116.

Verfasst am 10.07.2019.

Gut zu wissen

Albumin ist nicht gleich Albumin!

Die Albuminbestimmung im Blut erfolgt entweder durch einen chromogenen Assay (Bromokresolgrün oder -purpur) oder mit einem Immunassay. Während letzterer turbidometrisch die Albuminausfällung nach Antikörperbindung nachweist, bilden die Bromokresol-Chromogene mit Albumin bei tiefen pH-Werten in vitro einen mit einer quantifizierbaren Farbänderung verbundenen Komplex. Beide Methoden haben eine hohe Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit. Allerdings sind sie nicht direkt miteinander vergleichbar. Die Unterschiede waren so gross, dass klinisch relevante andere Diagnosen oder Einteilungskategorien (und damit Therapieindikationen) resultierten. Also: Beim gleichen Patienten immer die gleiche Methode verwenden. Bei unerklärten Unterschieden nach den Messmethoden fragen!

Kidney Int. 2019, doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.042.

Verfasst am 09.07.2019.



Çatalhöyük, südlich der Stadt Konya, Türkei.