

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Screening auf Depressionen in der Hausarztpraxis

- Ein Screening ist empfehlenswert, da der Verlauf der Depression bei frühzeitiger Diagnose günstiger ist.
- Ein Screening wird wahrscheinlich eher selten durchgeführt (geschätzt unter 10%), konsekutiv werden anscheinend 50% aller schweren depressiven Episoden nicht oder spät erkannt.
- Es gibt viele Screening-Methoden, der PHQ-9* scheint am weitesten verbreitet zu sein und gute Qualitätscharakteristika aufzuweisen (Sensitivitäten/Spezifitäten bei je 85%).
- Jedes der folgenden Symptome verdoppelt etwa die Wahrscheinlichkeit einer Depression: Insomnie, Müdigkeit, chronische Schmerzen, Veränderung in den Lebensumständen, unerklärte physische Symptome, mässige bis schlechte Gesundheit in Selbsteinschätzung der Patienten.
- Es kommen also zielgerichtete (bei den aufgeführten Symptomen) oder generelle Screenings in Frage (letzte Methode scheint kosteneffektiv zu sein).
- Die Resultate eines Screens sollten auch an die klinische Situation angepasst werden (Gewichtung von Komorbiditäten). Die referenzierte Website kann dabei helfen (bei Verwendung des PHQ-9).

* PHQ-9 = «Patient Health Questionnaire-9»

www.depressionscreening100.com/phq

Praxisrelevant

Sicherheit niedrig-dosierten Methotrexates

Niedrig-dosiertes Methotrexat (15–20 mg/Woche) wird häufig bei klassischen autoimmunen Erkrankungen, aber in Studien auch bei nicht klassischen systemischen Entzündungen z.B. im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen angewendet. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist es kontraindiziert. Ist es auch bei normaler oder leichter eingeschränkter Niereninsuffizienz sicher? Im Rahmen des «Cardiovascular inflammation reduction trials» wurden je knapp 2400 Patienten mit Methotrexat resp. Placebo behandelt und 23 Monate nachbeobachtet. Die Nierenfunktion war zu Beginn normal oder bis mässig eingeschränkt (eGFR bis 30 ml/min, entsprechend CKD 3). Hochsignifikant, aber quantitativ gering, waren die Progression der Niereninsuffizienz langsamer (minus 1 ml/min eGFR über 2 Jahre) und weniger akute Verschlechterungen

oder interkurrente Nierenschädigungen beobachtbar [1]. Methotrexat kann also bis zu einer eGFR von minimal 30 ml/min als sicher gelten. Ob die beobachteten Effekte auf Nierenendpunkte Folge der verbesserten kardiovaskulären Funktionen sind, oder einem direkten renalen anti-entzündlichen Effekt entsprechen, ist noch offen. Erinnert sei, dass «low dose» nicht unbedenklich ist. Vor allem bei älteren Patienten mit der bekannt limitierten Einschätzung der Nierenfunktion sind Panzytopenien, Mukositis/Stomatitis und opportunistische Infekte bekannt [2].

1 J Am Soc Nephrol. 2021, doi.org/10.1681/ASN.2021050598.

2 Swiss Med Forum. 2003, Nr. 49, 1211ff.

Verfasst am 06.10.2021.

Effekt der Influenza-Impfung auf die Rezidivwahrscheinlichkeit nach akutem Herzinfarkt

Verschiedene kleinere Studien und eine Metaanalyse [1] haben Einfluss in Richtlinien gefunden (offiziell Evidenzgrad 1b), welche eine sekundär-prophylaktische Influenza-Vakzinierung zur Verhinderung erneuter kardiovaskulärer Ereignisse empfehlen. Eine methodisch bisher überzeugendste, wenn auch wegen der COVID-Pandemie frühzeitig abgebrochene Studie [2] ist ein guter Hinweis darauf, dass diese Praxis indiziert ist: Zwischen 2016 und 2020 wurden fast 2600 Patienten, in mehr als 99% kurz nach einem akuten Myokardinfarkt, 1:1 in eine Influenzavakzine oder Placebo-Gruppe randomisiert und 52 Wochen nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war kombiniert: Gesamtmortalität, Rezidiv eines Infarktes oder Stentthrombose. Signifikant weniger Individuen nach Influenzaimpfung erreichten diesen Endpunkt (5,3%) als nach Placebo (7,2%). Das p war mit <0,04 eher marginal, die NNT aber mit 50 für einen solchen, eher kurzzeitigen Endpunkt doch relativ eindrücklich. Dies, zumal die Intervention, auch aus anderen, bekannten Gründen Sinn macht. 2016 wurde ein trivalenter Impfstoff verwendet, ab 2017 quadrivalente, natürlich mit unterschiedlichen Antigenzusammensetzungen. Da nicht jeder Impfstoff gleich protektiv ist, ist es nachvollziehbar schwierig, eine hohe statistische Signifikanz über alle Jahre zusammen zu finden.

1 J Am Heart Assoc. 2020, doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.13640.

2 Circulation. 2021, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042.

Verfasst am 08.10.2021.

Absetzen von Antidepressiva

Mit einer Kombination medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen ist in vielen Fällen von Depressionen eine Vollremission erreichbar, generell wird empfohlen, die Antidepressiva aber nicht vor 6 Monaten nach Erreichen einer solchen auszuschleichen/abzusetzen, da sonst eine erhöhte Rückfallgefahr droht. Eine britische Studie in 150 Hausarztpraxen verglich je etwa 240 Individuen, die seit mehr als 2 Jahren antidepressiv behandelt wurden. In einer Gruppe wurden die Antidepressiva (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder Mirtazapin, ein noradrenerges/serotonerges Antidepressivum) reduziert und dann abgesetzt (durch Placebo ersetzt) oder weitergeführt. Nach einem Jahr traten folgende Rückfallraten auf: 56% nach Absetzung, 39% bei Weiterführung der antidepressiven Therapie. Die Häufigkeit ernsthafter Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich tief, namentlich auch keine Todesfälle z.B. durch Suizide in beiden Gruppen. Die Rückfallraten traten vor allem bei Patienten auf, die schon früher mehrere «Schübe» erlitten hatten, zumindest in dieser Gruppe sollte man mit dem Absetzen sehr zurückhaltend sein. Hoch erscheint auch die Rückfallrate unter Therapie: 2 von 5 Patienten innerhalb nur eines Jahres! Also viel Raum für weitere Verbesserungen in der Depressionsbehandlung! Siehe auch Fokus auf ...

*N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2106356.
Verfasst am 06.10.2021.*

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

Verhinderung der röchelnden (karchelnden) Atmung

Das Auftreten eines Röchelns (im Englischen dramatischer «death rattle» genannt) in terminalen Stadien entsteht durch Schleimansammlungen im Respirationsstrakt. Die dadurch entstehenden lauten, karchelnden Atemgeräusche sind namentlich für Angehörige sehr eindrücklich, verbunden mit der Angst, der Patient leide an Atemnot oder sei gar am Ersticken. Aufgrund der spontanen oder medikamentös induzierten Bewusstseinsminderung wird angenommen, dass der Patient davon selber nichts spüre, die Evidenz dafür ist aber nicht überzeugend. Die plazebokontrollierte, prophylaktische Gabe eines Anticholinergikums (4 mal 20 mg Scopolamin Butylbromid s.c./Tag) bei Patienten in ihrer terminalen Lebensphase reduzierte das Auftreten von Röcheln auf die Hälfte (von 27 auf 13%). Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich. Die Sterbephase aber war in der Scopolamingruppe fast 2 Tage länger (exploratorischer Endpunkt). Die ver-

stärkte Schleimproduktion und –ablagerung ohne Anticholinergikum könnte also eine der mittelbaren Todesursachen (Infekte, Bronchospasmen?) sein.

*JAMA. 2021, doi.org/10.1001/jama.2021.14785.
Verfasst am 08.10.2021.*

Neues aus der Biologie

Intestinales Mikrobiom und Prostatakarzinom

Die Rolle des Mikrobioms hat mutmasslich eine wichtige Rolle in der Modulation der Wirksamkeit der Chemotherapie/Immuntherapie von malignen Neoplasien. Es könnte aber auch den Spontanverlauf einer Tumorerkrankung regulieren, so beim Prostatakarzinom: Nach totaler Androgendeprivation kann das Prostatakarzinom weiterwachsen («Kastrations-resistentes Karzinom»). Wichtig dabei könnten beim Menschen und Mäusen gewisse intestinale Bakterien (wie Ruminokokken) sein, die intestinal resorbierte Enzyme produzieren, welche aus Pregnenolon wieder Testosteron produzieren [1]. Wie beim malignen Melanom, bei dem Stuhltransplantationen von Patienten mit normalem Ansprechen auf eine Immuntherapie, bei darauf resistenten Patienten die Ansprechrate zumindest in Teilen wieder etablierte [2, 3], ergeben sich angesichts dieser neuen Studie neue Therapieansätze: Man könnte versuchen, die bakteriellen Enzyme zu hemmen und/oder die Zusammensetzung des Mikrobioms zu verändern. Dabei kämen Stuhltransplantationen in Frage, aber auch eine Anreicherung mit Bakterien, welche die angesprochenen Ruminokokken verdrängen. Solche Bakterienstämme existieren in der Tat (*Prevotella*).

- 1 *Science. 2021, doi.org/10.1126/science.abf8403.*
 - 2 *Science. 2013, doi.org/10.1126/science.1240527.*
 - 3 *Science. 2015, doi.org/10.1126/science.aad1329.*
- Verfasst am 09.10.2021.*



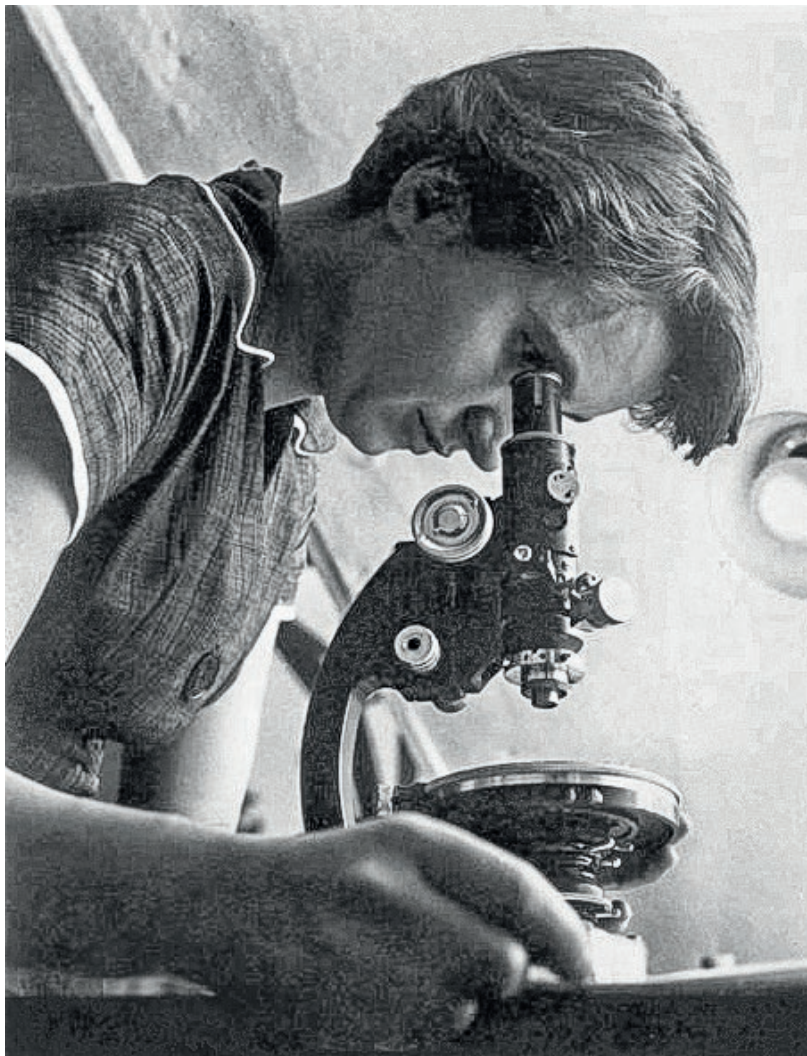
Prevotella-Bakterien, 3D-Illustration.
Illustration 105372374 © Katerynakon | Dreamstime.com

Ein selektives Antibiotikum gegen Borrelien?

Die Borreliose (Lyme's Disease) ist eine zunehmend häufigere Infektionskrankheit. Sie kann mit breitspektrisch wirkenden, entsprechend die Zusammensetzung des Mikrobioms verändernden Antibiotika (Tetracykline, Cephalosporine) behandelt werden. Ein bereits bekanntes, antiribosomal wirksames Antibiotikum (Hygromycin A) scheint selektiv via einen bekannten Membrantransporter von *Borrelia burgdorferi* aufgenommen zu werden und, wegen dieser Selektivität, keinen Einfluss auf murine Mikrobiome zu haben. Im Rahmen der Limitierung weiterer Resistenzen wäre ein solches Antibiotikum ein wichtiger Fortschritt.

Cell. 2021, doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.011.

Verfasst am 09.10.2021.



Rosalind Franklin vor dem Mikroskop im Jahr 1955 (by MRC Laboratory of Molecular Biology, CC BY-SA 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>, via Wikimedia Commons; [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rosalind_Franklin_\(retouched\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rosalind_Franklin_(retouched).jpg)).

Immer noch lesenswert

Nobelpreissaison

Immer wieder kreist die Diskussion vor und nach den Preisverleihungen um die müssigen Fragen: Waren es die richtigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler? Hätten nicht jene ihn auch verdient? Hier, ein besonders flagrantes Beispiel aus der Biologie, wie eine entscheidende Beobachtung übergangen wird: Watson und Crick hatten ein Bild der DNA-Kristallographie erhoben von Rosalind Franklin vor ihrer berühmten Publikation des kurzen *Nature*-Artikels gesehen. Die Kristallographie zeigt eindeutig die Doppelhelix. Diese Struktur war ihnen also nicht im Traum erschienen, wie verschiedentlich berichtet, sondern ihnen von einem Mitarbeiter Franklins (Wilkins, später Teil des Nobelpreistrümmers) ohne Franklins Zustimmung gezeigt worden. Franklin ging leer aus und starb vor der Nobelpreisverleihung. Wenigstens eine posthume Ehrung durch «Stockholm» wäre korrekt gewesen.

Nature. 1968, doi.org/10.1038/219808a0.

Verfasst am 07.10.2021.

Das hat uns gefreut

Stark verbesserte Überlebenschancen bei HIV-Erkrankung

Die Erfolge der modernen HIV-Therapie und Betreuung in den 40 Jahren seit der Erstbeschreibung sind enorm eindrucklich. Aus den «National Institutes of Health» kommen imponierende US-Langzeitdaten zu Veränderungen der HIV-assoziierten Mortalität in den Jahren 1999–2017. Über die gesamte Periode berechnet, betrug die 5-Jahres-Mortalität bei HIV-Erkrankten 10,6%, verglichen mit 2,9% (d.h. ein Unterschied von 7,7%) in einer adäquat ausgesuchten Kontrollpopulation. Die Mortalitätsunterschiede hatten sich aber über die Zeit signifikant vermindert: 11,1% Unterschied von 1999–2004 und lediglich noch 2,7% von 2011–2017! HIV-Erkrankte haben also eine fast normale Lebenserwartung zuzurücklangt.

Am J Med. 2021, doi.org/10.7326/M21-0065.

Verfasst am 07.10.2021.

Auch noch aufgefallen

Vergleich der mRNA-anti-SARS-CoV-2-Impfungen untereinander und mit Virusvektor-basierter Impfung

Diese Resultate mögen für die Schweiz wichtig sein, denn es wurden die drei nun bei uns angewendeten Impfstoffe in den USA in Bezug auf Schutz vor COVID-19-bedingter Hospitalisation untersucht.

In den Monaten März bis August 2021 (also inklusive Delta-Variante) bot der mRNA-Moderna-Impfstoff 91%, der mRNA-Biontech/Pfizer-Impfstoff 88%, der Adenovirus-basierte Impfstoff (Janssen/Johnson&Johnson) 71% Schutz vor einer notwendigen, COVID-19-bedingten Spitaleinweisung. Patienten mit bekannt kompromittiertem Immunsystem waren von dieser Studie ausgeschlossen. Die Immunantwort bei 100 jungen gesunden Erwachsenen, gemessen am Titer von Antispike oder Anti-Rezeptorbindungsdomänen Antikörper, war mit der gleichen Rangfolge am höchsten beim mRNA-Moderna-Impfstoff.

Alle drei Impfstoffe bieten also einen guten, aber eben nicht totalen Schutz gegen klinisch schwerere Erkrankungen (Hospitalisationen); die Vorteile der mRNA-Impfstoffe werden aber bestätigt.

MMWR. 2021, doi.org/10.15585/mmwr.mm7038e1.

Verfasst am 06.10.2021.

Welche Diagnose würden Sie stellen?

Ein 35-jähriger Patient erleidet Schwindelattacken und eine Synkope. Seit 5 Wochen bemerkte er erythematöse Veränderungen über dem rechten Knöchel, die jetzt flächenartig bis zum Mittelfuss und Schienbein reichen. Das EKG zeigt einen AV-Block 3. Grades mit einer Ventrikelfrequenz von 40/Minute, das Echokardiogramm und alle anderen klinischen Befunde sind normal. Aus der Vorgeschichte ist eine Hypothyreose bekannt.

Der Patient leidet an

- A** einer Sarkoidose (Erythema nodosum und Myokarditis)
- B** schwerer Hypothyreose mit Myxödem des rechten Beines
- C** einer Unterschenkelthrombose rechts mit Cellulitis/Erysipel im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndroms
- D** Borreliose (Erythema chronicum migrans und AV-Block III)

Antwort:

Der Patient hatte eine Hautverkrustung im Zentrum wohl nach einem Zeckenbiss, IgM und IgG Borrelientiter waren positiv/erhöht. 1% aller Patienten mit disseminiertem Borrelieninfekt haben eine kardiale Mitbeteiligung, in etwa 80% sind es AV-Überleitungsstörungen, aber auch Myoperikarditiden kommen vor. Die Prognose – wie bei diesem Patienten nach 21 Tagen Doxycyclin-Therapie – ist ausgezeichnet. Sein Erythema chronicum migrans war atypisch, indem keine klassische ringförmige Morphologie vorlag, was aber häufig recht typisch (sic!) ist. In etwa der Hälfte der Fälle von disseminierter Borreliose fehlt ein Erythem (oder wird übersehen).

Eine Sarkoidose wäre eine vernünftige Alternative, die Hypothyreose eher nicht, weil der Patient gut «eingestellt» war und myxomatöse Unterschenkelveränderung fast immer bilateral auftreten. Die sonst normale Klinik schliesst ein Antiphospholipid-Syndrom weitgehend aus. Bei seiner primären (also nicht Lupus-assoziierten) Form ist ein isolierter AV-Block selten, häufiger sind Klappenvegetationen, akute Koronarsyndrome und intrakavitäre Thromben. Richtig ist also Antwort D.

Am J Med. 2021, doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.04.031.

Verfasst am 09.10.2021.

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

