

Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Präventionsentscheide zu Beginn der Menopause

- Frauen verbringen $\frac{1}{3}$ ihres Lebens in der Menopause.
- Zum Zeitpunkt der Menopause sind viele Risiken bereits klinisch oder durch Screening-Methoden erfassbar.
- Die klinischen Manifestationen treten dann erst 10–15 Jahre später zu Tage (= «Gelegenheitsfenster»).
- Die wichtigsten Risiken/Erkrankungen sind:
 - Gewichtszunahme, Adipositas und Diabetes;
 - Osteoporose;
 - kardiovaskuläre Erkrankungen;
 - kognitive Einschränkungen/Demenz;
 - Krebserkrankungen (Mamma- und kolorektale Karzinome mit höchsten Inzidenzen);
 - Arthrosen.
- Falls Hormone* (Östrogene mit/ohne Gestagene/n) erwogen werden:
 - nur gut wirksam, wenn früh in der Menopause (<60 Jahre) begonnen («time hypothesis»);
 - ihr Effekt auf Mortalität und Frakturinzidenz und anderes mehr scheint längerdauernd, auch wenn der Hormonersatz nach 6–8 Jahren eingestellt wird.

* Die Arbeit gibt einen detaillierten Überblick über spezifische Vorteile und Risiken von Hormonersatztherapie.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2022, doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00269-2.

Verfasst am 07.05.2022.

Praxisrelevant

«Time is brain»: Es geht schneller, aber nicht immer auch besser

Um die Langzeitbehinderungen nach einem Schlaganfall zu limitieren, ist eine schnelle Reperfusion wichtig. Die endovaskuläre Thrombektomie hat bei Thrombosen in grösseren Strombahnen und entsprechender Selektion der Patientinnen und Patienten einen eindrucksvollen Effekt auf die Chance, wieder unabhängig leben zu können: Die «number needed to treat» (NNT) beträgt je nach Studie 3–7. Geographische und transportlogistische Gründe führen oft dazu, dass dafür qualifizierende Patientinnen und Patienten nicht primär ins Zentrum mit Kompetenz für endovaskuläre Thrombektomie zugewiesen werden.

Eine Studie aus Spanien (Katalonien) hat nun untersucht, wie viel Zeit man mit einem direkten Transport

in ein solches Zentrum im Vergleich zur primären Zuweisung in das nächste nicht für Thrombektomien ausgerüstete Schlaganfallzentrum gewinnen würde und ob der Verlauf damit verbessert wird [1]. Eine Studie aus Süddeutschland hat den Effekt von Thrombektomie-Teams, die via Lufttransport in die peripheren, sogenannten primären Schlaganfallzentren transportiert wurden, untersucht [2]. Die grössere spanische Studie zeigt, dass die medikamentöse Thrombolyse in der Peripherie circa 1,5 Stunden schneller als im Thrombektomiezentrum erfolgte, allenfalls dann gefolgt von der Thrombektomie. Auch in der deutschen Studie erfolgte die Thrombolyse schneller (etwa 0,5 Stunde früher, angewendet bei $\frac{2}{3}$ der Fälle), wenn die Indikation durch das lokale Zentrum und nicht die Flugequipe gestellt wurde. Allerdings war mit dieser dann die Zeit von Schlaganfallbeginn bis zur Thrombektomie kürzer (circa 1,5 Stunden) als bei transferierten Patientinnen und Patienten.

Leider waren die Restbehinderungen nach 90 Tagen in beiden Studien nicht signifikant verschieden. Offensichtlich muss an der Infrastruktur und Logistik noch nachgebessert werden. Es scheint, dass im Zweifelsfall die schneller applizierte Thrombolyse speziell wichtig ist.

1 JAMA. 2022, doi.org/10.1001/jama.2022.4404.

2 JAMA. 2022, doi.org/10.1001/jama.2022.5948.

Verfasst am 11.05.2022.

Für Ärztinnen und Ärzte im Spital

Moderate intraoperative Hypothermie doch unbedenklich?

Richtlinien empfehlen relativ unisono die Etablierung einer intraoperativen Normothermie (37 °C Kerntemperatur), weil eine Hypothermie durch Sympathikusaktivierung den perioperativen myokardialen Schaden erhöhe und auch zu mehr Blutungen und postoperativen Infekten führe. Ohne Gegenmassnahmen sinkt die intraoperative Körpertemperatur bei einer Allgemeinanästhesie in der Regel auf 34,5–35,5 °C.

Die sino-amerikanische PROSPECT-Studie (11 von 12 Zentren in China) randomisierte mehr als 5000 Patientinnen und Patienten mit nicht kardialen, chirurgischen Eingriffen und Allgemeinanästhesie (von 2–6 Stunden Dauer) in

eine Gruppe mit leichter Hypothermie (35,5 °C) und eine mit durch Aufwärmmaßnahmen erhaltener Normothermie (37 °C). Untersucht wurden folgende Endpunkte: Myokardschaden, Herzstillstände und Gesamtmortalität innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Keine dieser Endpunkte war in den beiden Gruppen signifikant verschieden, wie auch nicht die exploratorischen sekundären Endpunkte (Hämoglobinverlauf, Transfusionsbedarf, Infekte). Das Temperaturziel wurde in beiden Gruppen mit hoher Genauigkeit erreicht. Dialysebedürftige Personen und solche mit einem Body Mass Index >30 kg/m² waren ausgeschlossen gewesen. Eine intraoperative Körpertemperatur >35,5 °C scheint also gemäss dieser Studie sicher zu sein und könnte zur Revision gewisser Richtlinien führen.

Lancet. 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00560-8.

Verfasst am 06.05.2022.

Krankheitsmechanismen: Wie könnte das funktionieren?

Fördert das Heparin während der Hämodialyse das Risiko, eine kardiovaskuläre Komplikation zu erleiden?

Der aus den Osteozyten stammende Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (FGF-23) ist bei hoher Phosphatzufuhr und bei der chronischen und terminalen Niereninsuffizienz massiv erhöht. Dank seines Signals an die Niere, als homöostatische Antwort die Phosphatausscheidung zu erhöhen, ist eine Hyperphosphatämie im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz ein ziemlich spätes Phänomen (ab eGFR* <15–30 ml/min).

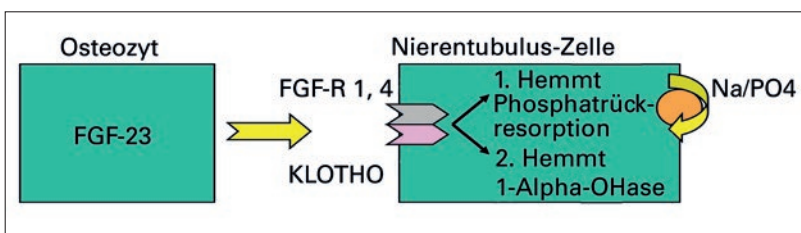


Abbildung 1: Renale Wirkungen von Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (FGF-23) und Klotho (= Korezeptor für FGF-23).

Bei einer hohen Phosphatbelastung (Diät) steigt der in Osteozyten produzierte FGF-23 an und vermittelt zwei Botschaften an die Niere, die dadurch das Phosphatgleichgewicht – auch noch lange trotz progredienter Niereninsuffizienz – konstant halten: 1. Hemmung der tubulären Phosphatrückresorption respektive Förderung der Phosphaturie und 2. Hemmung der Bildung von 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ und damit Hemmung der Aufnahme von Phosphat im Darm. FGF-23 braucht, neben den relativ unselektiven Wachstumsfaktorrezeptoren FGF-1 und -4, das in der Niere produzierte Klotho als Kofaktor für eine effiziente Bindung. Bei Nierengewebeschädigung kommt es zu einem Abfall von Klotho, weshalb der FGF-23 noch stärker ansteigt. Es liegt also funktionell eine renale Endorganresistenz gegen FGF-23 vor. Medikamentöse Hemmung des FGF-23 oder Ersatz des fehlenden renalen Klotho durch rekombinante Klotho-Analoga sind als Therapieziele der Phosphattoxizität und der kardiovaskulären Erkrankungen im Zusammenhang mit der chronischen Niereninsuffizienz in Evaluation.

Die Effizienz der Abwehr einer Phosphatüberlastung/Hyperphosphatämie hat aber einen Preis: FGF23 als kardialer Wachstumsfaktor führt zu linksventrikulärer Hypertrophie und der Abfall des renalen Alpha-Klotho – erklärbar durch den Wegfall des ihn produzierenden Nierengewebes – fördert diese Entwicklung (siehe Abbildung). Wenn humanes rekombinantes Klotho appliziert wird, kann der Effekt von FGF23 auf die prognostisch ungünstige linksventrikuläre Hypertrophie verhindert oder limitiert werden.

Ganz anders Heparin, das im Rahmen der Hämodialyse routinemässig eingesetzt werden muss: Dieses erleichtert die Bindung des FGF23 an die Myokardiozyten und könnte die linksventrikuläre Hypertrophie weiter fördern.

Zufuhr von rekombinantem Alpha-Klotho (studienmässig verfügbar) und Verzicht auf Heparin (Ersatz durch beispielsweise Zitrat) während der Dialyse könnte also die bislang persistierend hohe kardiale Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Ursachen bei Patientinnen und Patienten mit terminalen Nierenversagen verbessern.

* eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Kidney Int. 2022, doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.028.

Verfasst am 11.05.2022.

Neues aus der Biologie

... Phosphat zum Zweiten

Die diätetische Zufuhr von Phosphat (und Kalzium) ist intermittierend, trotzdem bleiben die Blutwerte dieser Mineralien, ob nüchtern oder postprandial, weitgehend konstant. Die Nieren (via die vorhin erwähnten FGF-23 und Klotho sowie das Parathormon) können eine akute Phosphatbelastung effizient eliminieren, aber es dauert doch 12–24 Stunden, bis die renale Phosphaturie maximal ist.

Eine sehr schöne physiologische Arbeit zeigt, dass unmittelbar postprandial Phosphat und Kalzium von einem Puffersystem in der Zirkulation gebunden werden, das verhindern könnte, dass Weichteilverkalkungen (z.B. auch in den Gefässwänden!) auftreten. Es handelt sich dabei um kolloidale, Fetuin-A enthaltende Proteinpartikel, die sogenannten Calciprotein-Partikel (CPP). Nach einiger Zeit polymerisieren diese Partikel und haben wahrscheinlich eine direkte vermittelnde Rolle in der vaskulären Phosphattoxizität, zumindest, aber wahrscheinlich nicht ausschliesslich, bei Individuen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Dieser Prozess kann mit dem sogenannten T-50-Test in Patientenserien direkt gemessen werden. Polymerisierte CPP bildeten sich auch bei relativ moderaten Phosphatmengen in

der Diät, aber waren bei Individuen mit Niereninsuffizienz (und somit eingeschränkter renaler Phosphatelimination) deutlich zahlreicher.

Vielleicht kann die Messung dieser Partikel in der Evaluation effektiverer Phosphatbinder zur Anwendung gelangen. Zu hoffen ist auch, dass ein besseres Verständnis ihrer biologischen Wirkungen und ihres Metabolismus den Weg zu einer besseren Prävention/Therapie der phosphatassoziierten Arteriopathie, namentlich in der niereninsuffizienten Population, aber auch in der nieresunden Allgemeinbevölkerung ebnet.

Sci Rep. 2022, doi.org/10.1038/s41598-022-11065-3.

Verfasst am 11.05.2022.

Nicht ganz ernst gemeint

Weiblicher Orgasmus ohne Berührung

Ein weiblicher Orgasmus kann durch einen multimodalen, komplexen Reflexmechanismus, meist induziert durch eine taktile Stimulation, ausgelöst werden. Aber nicht immer: Eine 33-jährige Frau hatte sich durch jahrelanges Yoga und Meditationstraining die Fähigkeit zu anscheinend allein mental ausgelösten Orgasmen antrainiert. Die endokrine Antwort (postorgastische Hyperprolaktinämie, keine Gonadotropin- oder Testosteronveränderungen) war identisch mit Orgasmen nach genitaler Stimulation, wobei bekanntermaßen die Höhe und Dauer der Hyperprolaktinämie mit der Intensität des Orgasmus korreliert. Die gleiche endokrine Antwort nach mental oder peripher-taktil induziertem Orgasmus sprechen für den gleichen Regelkreis in beiden Fällen, unabhängig davon, ob ein peripherer oder zentraler Stimulus vorliegt.

Sex Med. 2022, doi.org/10.1016/j.esxm.2022.100496.

Verfasst am 11.05.2022.

Auch noch aufgefallen

Sonnencremes: Schutz für die einen, Gefahr für die anderen

Die wirksame photoprotektive Substanz in Sonnenschutzmitteln ist Oxybenzon. Es scheint nun leider, dass die Seeanemonen in den Korallenriffen diese von Menschen abgegebene Substanz glykosylieren und dadurch Oxybenzon in eine phototoxische (!) Substanz transformieren können. Diese führt anscheinend zum Ausbleichen und Absterben von Korallen [1].

Eine andere Überraschung war ja, dass Oxybenzon und andere Bestandteile beim Menschen systemisch resor-

biert werden und ihnen eine Rolle als endokrine Gifte («endocrine disruptors») zugeschrieben wird. Die «harte» Evidenz dafür ist aber noch wenig überzeugend [2].

1 Science. 2022, doi.org/10.1126/science.abn2600.

2 Int J Dermatol. 2022, doi.org/10.1111/ijd.14824.

Verfasst am 10.05.2022.

Smartphone-basierte Harnsäurekontrolle

Der Verlauf der Gicht sowie die Häufigkeit der Attackenrezidive kann durch Kontrolle der Harnsäure verbessert werden. Allerdings scheint in gut einem Drittel der Fälle keine Harnsäuresenkung verordnet zu werden und wird sie es doch, wird oft keine Dosistitration, zum Beispiel von Allopurinol, angeboten.

Eine kleine Studie aus Edinburgh zeigt, dass die Selbsttestung (kapilläre Blutentnahme und Analyse in einem kleinen Gerät ähnlich wie beim Diabetes mellitus) und die selbstständige Dosisadaptation durch die Betroffenen – unterstützt durch eine sogenannte GoutSMART-App – zu einer deutlichen Verbesserung bei der Erreichung der Harnsäurezielspiegel führte.

Lancet Rheumatol. 2022, doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00062-5.

Verfasst am 07.05.2022.

Die Leserecke

Trenntoiletten

Herr Dr. Martin Rickenbach (Lausanne) hat den kurz und bündigen Beitrag über die Rezyklierung des menschlichen Urins zur Düngergewinnung («Rezyklierter Urin als Dünger» in [1]) in verdankenswerter Weise zum Anlass genommen, uns auf die Tatsache hinzuweisen, dass am Wasserforschungsinstitut der ETH, dem Eawag, eine Forschergruppe um Frau Prof. Dr. Tove Larsen seit vielen Jahren an Entwicklungen von Trenntoiletten zur Rückgewinnung von Nährstoffen, namentlich aus dem Abwasser, arbeitet. Die Trenntoilette «save!» hat 2021 den Design Preis Schweiz gewonnen. Siehe <https://www.eawag.ch/de/news-agenda/newsplattform/news/nachhaltige-toiletten-fuer-den-klimawandel-und-die-sdgs/>.

1 Swiss Med Forum. 2022, doi.org/10.4414/smf.2022.09064.

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

