

Kurz und bündig

Prof. Dr. med Reto Krapf

Fokus auf... Bronchiolitis

- Betrifft vor allem Kleinkinder und ist für etwa ein Sechstel aller Hospitalisationen von Kindern unter 2 Jahren verantwortlich
- Saisonal gehäuft im Winterhalbjahr, 60–80 % der Fälle verursacht durch das «respiratory syncytial virus» (RSV, davon 2 Typen: A und B, RNA Virus der Paromyxoviren Gruppe)
- Pathophysiologie: Entzündung der distalen Bronchiolen mit erhöhter Schleimproduktion, Bronchiolen
- Bronchiolen-Obstruktion und Atelektasenbildungen
- Klinisch: Meist beginnend mit oberem Luftwegsinfekt (Rhinorrhoe) mit oder ohne Fieber, gefolgt von Zeichen des unteren Luftwegsinfektes (persistierender Husten, erhöhte Atemarbeit/Atemnot, v.a. expiratorischer Stridor/expiratorische Nebengeräusche – oft sogenannt polyphonisch)
- Risikofaktoren für Progression u.a.: Geburt vor 37. Schwangerschaftswoche, Alter unter 10 Wochen, Passivrauchen, weniger als 2 Monate gestillt
- Behandlung:
 - Zentral sind Sauerstoff und gute Hydrierung
 - Beta-Stimulantien und Glukokortikoide mit fehlender Evidenz, hypertone, topische NaCl-Applikation möglicherweise wirksam
 - Passive Immunisierung für Hochrisikokinder (kongenitale Herzvitien, Zystische Fibrose u.a.m.) vorhanden
 - Aktive Immunisierung (RSV Fusionsprotein auf Nanopartikeln) in Evaluation

*The Lancet 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01016-9.
Verfasst am 01.08.2022.*

Praxisrelevant

Verbesserte Langzeitprognose nach schwerer spontaner intrazerebraler Blutung

In der Regel wird angenommen, dass die Prognose solch grosser Blutungen schlecht sei und eine Mortalität von bis zu 50% nach 30 Tagen bestehe. Eine Beobachtungsstudie dokumentiert den Verlauf von Patientinnen und Patienten, deren Hämatome minimalinvasiv endoskopisch oder stereotaktisch und zur «Verflüssigung» des Hämatoms mit topischer Thrombolyse behandelt, resp evakuiert wurden. Von 999 so behandelten Patientinnen und Patienten waren 724 nach 30 Tagen am Leben, oft aber mit schweren Behinderun-

gen [1, 2]. Nach einem Jahr war zwar fast jede und jeder 5. Betroffene (mit Überleben nach 30 Tagen) zusätzlich verstorben, aber 2 auf 5 Betroffene entwickelten eine weitgehende neurologische Remission [3]! Komplikationen während der Hospitalisation (namentlich Sepsis und verlängerte Intubationsperioden) waren die wichtigsten negativen Prognosefaktoren. Die Arbeit spricht dafür, dass ein zu negativistisch geprägtes Vorgehen und entsprechende Informationen an die Betroffenen und deren Familie nicht mehr am Platze sind.

1 *The Lancet*, 2017, doi:10.1016/S0140-6736(16)32410-2.

2 *The Lancet* 2019, doi:10.1016/S0140-6736(19)30195-3.

3 *JAMA Neurology* 2022, doi:10.1001/jamaneurol.2022.1991.

Verfasst am 30.07.2022.

Vitamin-D-Supplemente ohne Einfluss auf Frakturrate in einer Allgemeinpopulation mittleren Alters

Vitamin-D-Supplemente werden oft in primärer Indikation zur Verbesserung der Knochengesundheit (und Hoffnung auf Verminderung der Frakturrate) verordnet und eingenommen. 2000 Einheiten Vitamin D3 pro Tag mit oder ohne zusätzliche Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren (im Rahmen der sog. VITAL-Studie) waren aber bei gut 50-jährigen Frauen und Männern in Bezug auf die Senkung der Rate an Frakturen jeder Lokalisation unwirksam (mediane Nachbeobachtung = 5,3 Jahre). Diese Aussage betrifft aber nur Individuen mit vorbestehend adäquater Vitamin-D-Versorgung und entsprechend dokumentierten normalen Serumwerten sowie auch solche mit normaler Knochenmasse. Fast die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nahmen schon vor dem Studieneinschluss Vitamin D ein. Weniger als 2,5 % der Individuen wiesen eine 25(OH)D Serumkonzentration von <30 nmol/L auf. Interessanterweise kamen trotz der relativ hohen Vitamin-D-Dosen nicht vermehrt Nierensteine (und Hyperkalzämien) in der Interventionsgruppe vor oder wurden nicht erfasst. Bei Individuen dieser Altersgruppe (ohne dokumentierten Vitamin-D-Mangel und ohne Anhaltspunkte für Osteopenie/Osteoporose) gibt es also keinen Grund für eine prophylaktische Vitamin-D-Gabe, wenn damit eine Senkung der Frakturhäufigkeit angestrebt wird.

NEJM 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2202106.

Verfasst am 01.08.2022.

Neues aus der Biologie (und aus Schweizer Feder)

Trispezifische Blockade des SARS-CoV-2 Spike Proteins

Verschiedene Mutationen haben zur Unwirksamkeit von niedermolekularen Medikamenten und auch von monospezifischen, monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Infektionen geführt. Ein Ausweg ist die Zufuhr eines Cocktails mehrerer Antikörper unterschiedlicher Spezifität und/oder Kombinationstherapien mit kleineren Molekülen. Über eine alternative Methode wurde nun detaillierter berichtet: Das Spike-Protein enthält neben der Rezeptorbindungsdomäne (gerichtet auf das ACE2-Enzym, den Wirtsrezeptor) noch weitere Abschnitte, die S1-Domäne und die N-terminale Domäne (NDT) sowie die S2-Domäne, welche die Fusion der Viren mit der Wirtszelle vermittelt. Eine Eiweisskette wird mit speziell entwickelten Molekülen (in der Literatur als DARPINS zu finden) beladen. Zusammen wurden 3 durch diese DARPIN-Moleküle vermittelte anti-Spike-Spezifitäten untergebracht. Das entsprechende in klinischer Evaluation stehende Medikament (Ensovibep) konnte in Tierexperimenten die SARS-CoV-2-Infektiosität als Einzelsubstanz ebenso stark hemmen wie ein Antikörpercocktail und etwa gleichermassen auch das Auftreten von sog. «escape»-Mutationen einschränken [1]. Faszinierende Resultate, die aber noch einen langen Weg zur klinischen Anwen-

dung haben dürften: Der herstellenden Schweizer Firma (Molecular Partners) wurde die Notfall-Zulassung durch die FDA bislang verweigert, sie sieht sich vielleicht durch Eigeninteressen motivierten Anklagen in der USA gegenüber und ihr Börsenwert ist kürzlich unter den Wert der eigenen Schatztruhe (geöffnet u.a. durch den Verkauf der Ensovibep-Lizenzen an Novartis) gesunken [2]. A suivre – oder was ist hier los?

1 Nature Biotechnology 2022, doi.org/10.1038/s41587-022-01382-3.

2 <https://www.nzz.ch/wirtschaft/covid-medikament-von-molecular-und-novartis-laesst-auf-sich-warten>.

Verfasst am 02.08.2022 auf Hinweis von Herrn Prof. J. Aubert (Lausanne, [1]).

Immer noch lesenswert

Neue Methoden sind Wegbereiter neuer Erkenntnisse

Zu Beginn der 1960er Jahre hatte Maurice Burg an den «National Institutes of Health» in Bethesda, Maryland, USA, zu arbeiten begonnen. Er entwickelte die Idee, dass freihändig mikrodissizierte Nierentubulus-Abschnitte in vitro das Studium der Transportprozesse, welche die Homeostase des Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes gewährleisten, ermöglichen könnten. Fast unglaublich für unsere Zeit: Er konnte mehrere Jahre ohne eine einzige Publikation am Ausüpfeln und Verfeinern der Methodologie arbeiten. Trotzdem waren seine Forschungsarbeiten weiter



Abbildung 1: In vitro Mikroperfusion eines freihändig aus einer Kaninchenniere dissezierten Sammelrohrabschnittes (Mitte des Bildes). Links ist die sogenannte Haltepipette zu sehen, in diese eingeführt wird dann eine Perfusionspipette, mit welcher der Tubulusabschnitt intubiert wird. Mit ihr kann man die Zusammensetzung der luminalen Flüssigkeit («Primärharn») bestimmen. Auf der rechten Seite sieht man die zweite Haltepipette, die auch zum Einsammeln (zur späteren Analyse) der – durch die Resorptions- und Sekretionsprozesse im perfundierten Tubulusabschnitt veränderten – Primärharnflüssigkeit dient. Das Tubulussegment liegt in einem konstant ausgetauschten Bad, dessen Zusammensetzung ebenfalls frei bestimmbar ist und die Verhältnisse im peritubulären, also dem extrazellulären Raum imitiert. Die Tubulussegmente bestehen aus einer Einzelschicht vital intakter Epithelzellen und der Basalmembran. Aus: Burg M, Grantham J, Abramow M, Orloff J. Preparation and study of fragments of single rabbit nephrons. American Journal of Physiology-Legacy Content. 1966;210(6):1293–1298.

© The American Physiological Society (APS). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

finanziert worden, die Früchte der Arbeit kamen dann später aber in grosser Zahl. Nicht nur für ihn, sondern für das ganze Gebiet der epithelialen Transportphysiologie. Die Technik der in-vitro-Tubulusperfusion zu erlernen, blieb eine Herausforderung und eine Übung in Geduld für Nachwuchswissenschaftler: Die mittlere Zeit zum Erlernen der Methode, das heisst bis zum ersten brauchbaren Resultat, betrug etwa ein Jahr! Danach konnte man dann an ein Studiendesign zu denken beginnen... Maurice Burg ist kürzlich 91-jährig verstorben [1]. Abbildung 1 stammt aus der Erstpublikation [2].

1 PNAS 2022, doi.org/10.1073/pnas.2209749119.

2 Am J Physiol 1966, doi:10.1152/ajplegacy.1966.210.6.1293.

Verfasst am 01.08.2022.

Das hat uns gefreut

Massnahme gegen die Propaganda-Medizin

Staatliche Institutionen, privatindustrielle Firmen, Fachexperten, die als Consultants ihre Dienste anbieten, aber auch Institutionen wie Spitäler und universitäre Institute nutzen Medienmitteilungen, um sich zu profilieren und für sich Werbung zu machen. Diese erfolgen typischerweise vor der Fachpublikation, das heisst unter anderem dem Review-Prozess und oft auch bei anderweitig noch wenig klarer Evidenz und stellen dadurch eine riesige Kontamination der überprüfbareren Informationen und somit der effizienten, objektivierten Wissensweitergabe dar. Das *British Medical Journal* [1] hat nun beschlossen, keine solchen Medienmitteilungen mehr zu publizieren, falls sie nicht mit der entsprechenden, nach- und überprüfbareren Dokumentation versehen sind. Schluss-Satz der BMJ-Mitteilung: «The first test of our new policy may be imminent now that the WHO has declared monkeypox a public health emergency of international concern» [2].

1 BMJ 2022, doi.org/10.1136/bmj.o1878.

2 BMJ 2022, doi.org/10.1136/bmj.o1874.

Verfasst am 31.07.2022.

Siehe auch «Das hat uns nicht gefreut» nachfolgend.

Das hat uns nicht gefreut

Pandemische Betrachtungen: Ein Affentheater und Blindflüge

Die sog. Affenpocken haben bereits ein Pandemie-ähnliches Verteilungsausmass angenommen und schon wieder – Post-COVID sozusagen – gibt es Fachleute, die ohne gesichertes Wissen das Laienpublikum via Medien mit ihrer Privatmeinung in Beschlag nehmen wollen [1]. Zuzugeben ist, dass eine Impfung in der Schweiz (noch) keinen Sinn macht, wohl aber ein etwas mutiges

res Statement, dass es eine menschliche Pflicht ist, seine Mitmenschen vor sich selbst zu schützen (cit Eugene O'Neill). In diesem Falle hiesse dies, den vielpartnerschaftlichen Sex aufzugeben, also das Verhalten zu ändern. Eine Impfung gegen Affenpocken wäre aber sehr wohl sinnvoll in Zentralafrika, sonst macht man wieder den Fehler, dieses Reservoir überlaufen zu lassen, wie geschehen bei den zu lange unterlassenen Präventivmassnahmen bei SARS-CoV-2 und HIV. Affenpockenviren haben als DNA-Erreger zwar eine tiefere Mutationsfrequenz als die RNA-Viren, aber diese dürfte parallel zur Vergrösserung des biologischen Reservoirs immer relevanter werden [2, 3]. Übrigens sei daran erinnert, dass eine überbordende Promiskuität nicht nur die Ausbreitung viraler Erreger begünstigt hat. Die multiresistenten Staphylokokken (*S.aureus*) und *N. gonorrhoeae*, je nach Ressourcen zum Teil nicht oder – zu befürchten – absehbar gar nicht mehr behandelbar, sind zwei weitere Beispiele dafür. Unangenehme Aus-sichten, wie auch die behördliche (und unsere eigene?) Blindflugnavigation in die nächsten (?) COVID-19-Wellen und ins Krisenmanagement der baldigen Verknappung der Energieversorgung, die mittelbar auch ein medizinisches Thema ist oder werden wird.

1 NZZ, Ausgabe vom 29. Juli 2022.

2 Science 2022, doi: 10.1126/science.add9651.

3 Nature 2022, doi.org/10.1038/d41586-022-02036.

Verfasst am 31.07.2022.

Siehe auch «Massnahme gegen Propaganda-Medizin» und «Westeuropäische Erfahrungen mit Affenpocken».

Auch noch aufgefallen

Pädiatrische Hepatitis-Epidemie: Der Nebel beginnt sich zu lichten

Diese Epidemie von ungeklärten Hepatitiden hat bislang mehr als 1000 Kinder in mehr als 30 Ländern betroffen. Die Mortalität/Notwendigkeit einer Lebertransplantation liegt bei gegen 5% aller Erkrankten. Die gute Kunde ist, dass die Neuinfektionen in den letzten Wochen massiv zurückgegangen sind. Dies wäre mit der jahreszeitlichen Schwankung des zwischenzeitlich als wahrscheinlichstem Erreger identifizierten Adenovirus 41, der normalerweise eine Gastroenteritis verursacht, kompatibel [1, 2]. Allerdings könnte es sich auch um ein sogenanntes Adenovirus-assoziiertes Virus (AAV2) handeln, dafür sprechen, allerdings noch nicht peer-reviewte, Arbeiten aus Grossbritannien [3]. Wie auch immer, über die Auslösung einer Hepatitis scheint die genetisch regulierte, autoimmune Reaktion der Kinder zu entscheiden: Die Hepatitisfälle sind mit einem Klasse II Locus, dem HLA-DRB1 assoziiert. Hoffentlich wissen wir bis zur nächsten Adenovirus-Saison so viel über die

Krankheit, dass sie verhindert oder effektiv behandelt (Virostatika, Immunsuppression?) werden kann.

1 NEJM 2022, doi: 0.1056/NEJMoa2206294.

2 NEJM 2022, doi:10.1056/NEJMoa2206704.

3 Med Rxiv 2022, doi.org/10.1101/2022.07.19.22277425.

Verfasst am 30.07.2022.

Myopie und Weitwinkel-Glaukom

Das Weitwinkel-Glaukom ist die häufigste Glaukomart und kommt bei Individuen mit Myopie, vor allem stärkeren Ausmasses, signifikant häufiger vor. Ob diese beiden Dispositionen oder Erkrankungen miteinander assoziiert oder kausal verknüpft sind, war unklar. Genomische Analysen mit Vergleich der genetischen Varianten zeigen nun, dass die Individuen mit Myopie oder Weitwinkelglaukom ein hohes Mass an Übereinstimmung dieses Variantenmusters aufweisen. Die Krankheiten könnten also eine gemeinsame genetische und pathophysiologische Basis haben. Wie und welche der genetischen Varianten zur Entwicklung der einen oder beiden Erkrankungen führen, wird abzuklären sein. Dabei besteht das Potential von Hinweisen für Möglichkeiten einer prä- oder fröhsymptomatischen Intervention.

JAMA Ophthalmology 2022, doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.2762.

Verfasst am 30.07.2022

Westeuropäische Erfahrungen mit Affenpocken

In dieser kleinen Studie aus England wurden zwischen 2018 und 2021 Patientinnen und Patienten mit der Affenpockenerkrankung namentlich in Bezug auf die Ausscheidungsdynamik untersucht. Dabei zeigte es sich, dass Affenpockenvirus-DNA im oberen Respirationsstrakt zum Teil sehr lange (mehrere Wochen) nachweisbar waren, und zwar auch nach der Zeit, innerhalb derer die kutanen Läsionen bereits abgeheilt waren. Einzueräumen ist, dass in der Studie Affenpocken-DNA und nicht infektiöse Viren per se nachgewiesen wurden. Trotzdem erhebt sich die Frage, ob die gegenwärtigen Isolierungsmassnahmen genügen und eine Infektion nicht auch durch Tröpfchen- oder Aerosolübertragung erfolgen kann.

The Lancet Infectious Diseases 2022,
doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00228-6.

Verfasst am 02.02.2022.

Frühdiagnostik des Morbus Alzheimer aus peripherem Blut

Nicht-invasive Messungen von Biomarkern im peripheren Blut, namentlich Neurofilament L und phos-

phorylierte Tau-Proteine (P181-Tau und P-217 Tau) sind vielversprechende Biomarker, die eine frühe Verdachtsdiagnose eines Morbus Alzheimer gemäss einer Anzahl von Studien deutlich wahrscheinlicher machen. Wie das Neurofilament-L weisen die Tau-Proteine aber ebenfalls einen nach dem 65-70. Altersjahr auftretenden, progressiv altersabhängigen Anstieg ohne Vorliegen eines Morbus Alzheimer auf. Die wichtigsten Komorbiditäten, die zu einer Erhöhung der phosphorylierten Tau-Proteine führen, sind das chronische Nierenversagen und schwerere kardiovaskuläre Ereignisse, namentlich zerebrovaskuläre Insulte. Der Vergleich erfolgte nicht zur klinischen Diagnose oder des Ausschlusses eines Morbus Alzheimer, sondern mit einem Surrogat, nämlich dem Befunden der Tau-Positronen-Emissions-Tomographie (Tau PET). Bei der Interpretation dieser Biomarker müssen also alterskorrigierte Normwerte herangezogen und die genannten Komorbiditäten berücksichtigt werden.

Nature Medicine 2022, doi.org/10.1038/s41591-022-01822-2.

Verfasst am 02.08. 2022.

Sommerthema

Keinen Weisswein aus Weissglas-Flaschen konsumieren!

Weisses Glas wird angeblich verwendet, um dem Kunden transparent nachzuweisen, dass in der Flasche Weisswein und nicht etwa Rosé oder Rotwein ist. Keine gute Idee: Bei Untersuchungen von 24 verschiedenen Weissweinen (total 1052 Flaschen) mit Imitierung typischer Supermarkt-Bedingungen zeigte sich, dass die dortige Lichtexposition schon innerhalb von 7 Tagen zu einem sehr deutlichen Abfall der relevanten Geschmacksstoffe (Terpene, Norisoprenoide) und – daher – zu einem faderen Geschmack führt. Dies im Gegensatz zu Weissweinen in farbigen (grünen) Flaschen, die eine stabile Konzentration der Geschmacksstoffe über eine Periode von mindestens 50 Tagen garantierten. Die Autorinnen und Autoren vermuten, dass diese Fotolabilität wesentlicher Geschmacksstoffe auch eine Vielzahl von anderen so ausgestellten Nahrungsmitteln betreffen dürfte.

PNAS 2022, doi.org/10.1073/pnas.2121940119.

Verfasst am 21.07.2022.

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

