

Journal Club

Weekly Briefing

Prof. Dr. med. Lars C. Huber, Prof. Dr. med. Martin Krause

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Riesenzellarteriitis

Alter: Risikofaktor in mehrfacher Hinsicht

Ältere Patientinnen und Patienten (>80 Jahre) mit der Diagnose Riesenzellarteriitis haben gemäss einer Beobachtungsstudie signifikant mehr kraniale Symptome (Kopfschmerzen, Kau-Claudicatio!) und vaskuläre Komplikationen (Aneurysma, Dissektion) als jüngere Erkrankte. Auch das Risiko für Erblindung ist mit 37% gegenüber 6% in der Kohorte der unter 65-Jährigen deutlich erhöht. Aber nicht nur der klinische Phänotyp, sondern auch die Behandlungsstrategien werden offenbar durch den Faktor Alter beeinflusst: Je älter die Erkrankten, desto weniger kamen steroidsparende Alternativen zum Einsatz – möglicherweise eine Erklärung für das Risiko komplikationsreicherer Verläufe und die höhere Rate an schweren Infekten.

Ann Rheum Dis. 2023, doi.org/10.1136/ard-2023-223895.
Verfasst am 8.6.23_HU.

Morbus Parkinson

Bald eine Labordiagnose?

Synucleinopathien umschreiben eine Gruppe von neurodegenerativen Krankheiten – Morbus Parkinson, Lewy-Body-Demenz und multiple Systematrophie –, die durch die Akkumulation von fehlerhaft gefaltetem α -Synuclein gekennzeichnet sind. Erstmals ist es nun durch eine modifizierte Testmethode mittels Immunpräzipitation gelungen, krankheitsspezifisches Synuclein verlässlich im Serum von Erkrankten zu bestimmen. Mit guter diagnostischer Wertigkeit konnten damit an Parkinson Erkrankte von Kontrollpersonen mit anderen neurologischen Erkrankungen unterschieden werden. Der neue Assay zur Detektion von α -Synuclein im Serum hat somit das Potential, ein einfacher diagnostischer Biomarker zur Früherkennung von Synucleinopathien zu werden.

Nat Med. 2023, doi.org/10.1038/s41591-023-02358-9.
Verfasst am 8.6.23_HU.

Vintage Corner

Die isolierte Hyperkaliämie

Selten oder nur skotomisiert und unterdiagnostiziert? Sind bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten die üblichen Ursachen einer Hyperkaliämie ausgeschlossen, bleibt an die Differentialdiagnose der durch Heparin induzierten Hyperkaliämie zu erinnern: Sie kann auch bei prophylaktischen Dosen und bei niedermolekularem Heparin auftreten, wird in den ersten sieben Tagen der Hospitalisation beobachtet und ist innerhalb von fünf Tagen nach Stoppen der Therapie komplett regredient. Pathophysiologisch kommt es durch die Heparine über eine selektive Hemmung der adrenalen Mineralokortikoidsynthese zu einem Hypoadosteronismus (die Kortisolspiegel sind normal). Prädisponierende Faktoren sind chronische Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus.

Arch Intern Med. 1985,
doi.org/10.1001/archinte.1985.00360060134021.
Verfasst am 8.6.23_HU.

CME

Welche Inhalationstherapie bei COPD?

- Die Inhalationstherapie ist der wichtigste pharmakologische Eckpfeiler bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Entsprechend wichtig sind die richtige Wahl, die korrekte Anwendung und eine gute Therapieadhärenz. Diese Punkte sind im Rahmen der Sprechstunde regelmässig zu überprüfen und zu schulen. Es ist davon auszugehen, dass mehr als ein Drittel aller Patientinnen und Patienten diese Medikamente nicht oder falsch anwendet.
- Grundlage der Therapiewahl ist die Schweregradeinteilung nach GOLD («Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease») gemäss «ABE-Schema» – Symptomatik (Dyspnoe) und Exazerbationshäufigkeit sind wichtiger als die lungenfunktionelle Einschränkung: COPD-Erkrankte mit ≤ 1 Exazerbation pro Jahr befinden sich in Gruppe A (oligosymptomatisch) oder B. Alle Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Exazerbation hospitalisiert werden müssen, werden als Gruppe E klassifiziert.

- Bei Gruppe A wird eine bronchodilatatorische Monotherapie empfohlen, diese kann kurz- oder langwirksam sein.
- In Gruppe B kommt eine duale, langwirksame Bronchodilatation zum Einsatz (das heisst ein langwirksames Anticholinergikum [LAMA] und ein langwirksames Betaadrenergikum [LABA]) – sie ist hinsichtlich Symptomatik und Exazerbationshäufigkeit wirksamer als eine Monotherapie bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil.

- Auch bei Gruppe E kommt eine LA-MA+LABA-Therapie zum Einsatz. Die zusätzliche Kombination mit einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) wird in erster Linie bei einer Bluteosinophilenzahl $\geq 300/\mu\text{l}$ empfohlen – sie sollte immer als Tripeltherapie (LAMA+LABA+ICS) eingesetzt werden.
- Der undifferenzierte Einsatz von ICS (in der Praxis meistens als LABA+ICS) dämpft den Effekt der Bronchodilatation auf die Exazerbationsrate. Auch werden häufigere Hospitalisationen aufgrund Pneumonien beobachtet.

Am J Respir Crit Care Med. 2023,
doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP.
JAMA Intern Med. 2023,
doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1245.
Verfasst am 4.6.23_HU.

Eisenmangel

Makrophagen blockieren intestinale Aufnahme

Unser Eisenhaushalt ist reguliert. Steigt der Eisenspiegel an, wird ein Akutphasenprotein aus der Leber, das Hepcidin, ausgeschüttet, das das Membran-Transportprotein Ferroportin der Enterozyten inaktiviert. Bei fehlendem Ferroportin ist die Darmzelle nicht mehr in der Lage, das ins Zellinnere aufgenommene Eisen in die Blutstrombahn weiterzugeben. Die Eisenaufnahme wird gestoppt.

Ein Forscherteam aus Wien entdeckte in einem Mausmodell einen weiteren Mechanismus, der die Eisenaufnahme reguliert. Normalerweise wird Eisen von der Darmzelle durch das Ferroportin an Transferrin weitergereicht, auf dem es über die Blutstrombahn im Körper verteilt wird. Bisher galt Transferrin als ein Transportprotein, das in genügenden Mengen zur Verfügung steht, bei Eisenmangel aufreguliert wird und grundsätzlich bei der Eisenaufnahme nicht limitierend ist. Das Wiener Team zeigt, dass Makrophagen in der Lamina propria des Duodenums Transferrin degradieren können, sodass der Abtransport des Eisens aus dem duodenalen Interstitium verunmöglicht wird. Dies wurde bei Mäusen entdeckt, deren Makrophagen durch eine Mutation überdurchschnittlich viel der Serin/Threonin-Kinase mTOR («mechanistic target of Rapamycin») produzieren, die als zentraler Regulator des Wachstums bekannt ist. Diese Kinase, die auch von Makrophagen in der duodenalen Lamina propria produziert wird, inaktiviert das Transferrin, das in der Folge das Eisen nicht mehr von den Darmzellen abholen und über die Blutbahn in die Eisenspeicher bringen kann. Diese Mäuse leiden an einem schweren Eisenmangel. Füttert man sie mit radioaktiv markiertem Eisen, akkumuliert dieses in den Duodenalzellen, während die Eisenspeicher Milz, Leber und Knochenmark keine Radioaktivität zeigen. Im Gegensatz dazu liessen sich diese bei einer intravenösen Eisengabe – das Duodenum wird umgangen – füllen. Es konnte ausgeschlossen werden, dass Hepcidin bei dieser Eisenaufnahmeblockade eine Rolle spielt.

Die Arbeit an diesem Mausmodell zeigt, wie komplex die Steuerung der Eisenaufnahme ist, in der auch Makrophagen in der duodenalen Lamina propria mitregulieren. Welche Rolle dies beim Menschen spielt, bleibt noch zu zeigen. Die Beobachtung könnte für Personen mit Eisenmangel von Bedeutung sein, bei denen trotz intensiver oraler Substitution die Eisenreserven nicht aufgefüllt werden können.

Blood. 2023. doi.org/10.1182/blood.2022016632.
Verfasst am 12.6.2023_MK.

Kontroversen



© Vladimir Krupenkin / shutterstock

Die Nähe von Mensch und Tier auf chinesischen Märkten macht eine zoonotische Übertragung von SARS-CoV-2 wahrscheinlich.

Woher stammt SARS-CoV-2?

Zwei Forschende aus den USA nehmen Stellung zur Frage, woher das SARS-CoV-2 ursprünglich stammt.

Die zwei aktuellen Hypothesen dazu sind 1. eine neue zoonotische Übertragung auf dem Huanan Market in Wuhan, China, und 2. ein Labor-Leck aus dem Wuhan Institute of Virology.

Nachdem am 1. Januar 2020 der Huanan Market geschlossen worden war, publizierte ein chinesisches Labor zehn Tage später die genetische Sequenz von SARS-CoV-2. Eine WHO-China Joint Mission beurteilte die Lage vor Ort und hielt eine zoonotische Übertragung («zoonotic spillover») als sehr wahrscheinlich. Eine zweite Untersuchung im Wuhan Institute of Virology lehnte die Regierung von China ab. Im März 2020 beschuldigte China die USA, sie hätten das Virus in Wuhan in Zirkulation gebracht. Im Gegenzug schürten die USA die Hypothese, das Virus sei im Wuhan Institute of Virology gezielt als biologische Waffe produziert worden und durch ein Labor-Leck vorzeitig entwichen.

In der Zwischenzeit gibt es Untersuchungen vom Huanan Market, die diesen zum epidemiologischen Epizentrum von SARS-CoV-2 macht. Teil dieser Daten wurden von China fast drei Jahre lang zurückgehalten. Aufgrund weiterer wissenschaftlicher Daten gilt heute die natürliche zoonotische Übertragung als die wahrscheinlichste Ursache von COVID-19. Die Labor-Leck-Hypothese ist allerdings noch nicht widerlegt.

Die Autorin und der Autor glauben, dass wir nie sicher wissen werden, woher die COVID-19-Pandemie wirklich stammt. Ihre diplomatischen Vorschläge für die Zukunft – auf den Märkten Mensch und Tier räumlich besser zu trennen und Labors mit Mutationsforschung wirksamer vor Lecks zu sichern – scheinen leider wenig realistisch. Ebenso wohl auch ihr letztes Postulat, dass Forschende raschen und unbehinderten Zugang zu den epidemiologischen Epizentren erhalten.

N Engl J Med. 2023. doi.org/10.1056/NEJMp2305081.
Verfasst am 18.6.23_MK.