

## Journal Club

## Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

## Hepatitis-C-Therapie

## Geheilt – alles gut oder Weiterbetreuung?

Die direkte antivirale Therapie gegen Hepatitis C ist kurz, leicht erträglich und in >95% heilend. Sogar bei Leberzirrhose hat die Therapie eine hohe Eliminationsrate. In England wurden 21 790 Personen, die von 2014–2019 erfolgreich gegen Hepatitis C behandelt waren, fünf Jahre weiterbeobachtet. 1572 (7%) verstarben. Die häufigsten Todesursachen waren drogenassoziiert, Leberversagen und hepatozelluläres Karzinom. Im Vergleich zur Normalbevölkerung lag – abhängig von der Region und Untergruppen – die Sterblichkeit 3–10× höher. Die Botschaft: Eine weitere Betreuung der von Hepatitis C geheilten Patientinnen und Patienten ist unerlässlich. Bei einem relevanten Anteil ist die Drogenabhängigkeit oder die Progredienz der Lebererkrankung weiterhin entscheidend.

BMJ. 2023, doi.org/10.1136/bmj-2022-074001.  
Verfasst am 9.9.23\_MK

## Grossgefässvaskulitis

## Wann welche Bildgebung?

Eine prompte Bildgebung gehört heute zum diagnostischen Standard bei Verdacht auf Grossgefässvaskulitis – bei hohem Verdacht und positiver Bildgebung kann auf eine Biopsie verzichtet werden, bei tiefer Vortestwahrscheinlichkeit und negativem Bildbefund ist die Diagnose praktisch ausgeschlossen. Die Europäische Liga gegen Rheuma (EULAR) empfiehlt unter anderem: 1. eine Sonographie (Arteriae temporales und axillares) als erste Modalität bei Verdacht auf Riesenzellarteriitis; 2. eine Magnetresonanztomographie (MRT) bei Verdacht auf Takayasu-Arteriitis; 3. keine routinemässige Verlaufsbildgebung in Remission. Bei klinischem Verdacht auf Relapse und inkonklusiven Laborbefunden können Sonographie, <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) oder MRT eingesetzt werden.

Ann Rheum Dis. 2023, doi.org/10.1136/ard-2023-224543.  
Verfasst am 7.9.23\_HU

## Vintage Corner

## Leberenzyme bei Muskelerkrankungen

Diese kleine Fallserie präsentiert vier Patientinnen und Patienten mit diffusen Beschwerden – Müdigkeit, Malaise, Gelenksbeschwerden – und unklar erhöhten Leberwerten: Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) liegen wiederholt jeweils 4–5× über dem oberen Normwert. Hepatitis-Serologien und antinukleäre Antikörper sind normal, Ultraschall und in einem Fall sogar eine Leberbiopsie unauffällig. Mit einer Latenz von 9–200 Tagen nach Erstvorstellung führt schliesslich die Bestimmung der Kreatinkinase zur Diagnose: Myositis. Inzwischen ist bestens bekannt, dass Transaminasen – AST und ALT (!) – auch aus extrahepatischem Gewebe freigesetzt werden können und die vermeintliche Leberspezifität der ALT ein Mythos ist.

Am J Med. 1993, doi.org/10.1016/0002-9343(93)90319-k.  
Verfasst am 5.9.23\_HU

## CME

## Behandlung der akuten Appendizitis

- Eine unkomplizierte Appendizitis ist definiert als akute Entzündung der Appendix ohne Appendikolith, Perforation oder Abszess und ohne Verdacht auf ein malignes Geschehen. Das Attribut «unkompliziert» erfordert deshalb die Durchführung einer Computertomographie.
- Eine Behandlung mit Antibiotika (AB) ist grundsätzlich eine sichere und wirksame Therapie einer akuten unkomplizierten Appendizitis. Handelt es sich im Direktvergleich mit der chirurgischen Appendektomie um eine äquivalente Therapie? – Nein,

denn «feasibility does not equate to equivalence».

- Gemäss Studienlage genesen rund 70% der Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer unkomplizierten (!) Appendizitis konservativ behandelt werden, ohne chirurgische Intervention. Im Umkehrschluss bedeutet dies: Fast ein Drittel der Patientinnen und Patienten braucht trotz AB eine chirurgische Intervention. Überdies liegt die «lifetime recurrence» auch nach Genesung bei rund 40%.
- Operative Eingriffe nach einem antibiotischen Therapieversagen sind häufig umfangreicher und komplizierter – in extremis ist eine ileokolische Resektion oder eine Stomaanlage erforderlich.

- Längere Ausfälle am Arbeitsplatz (≥10 Tage) sind in der Chirurgiegruppe zwar doppelt so häufig – am höchsten ist die Ausfallrate allerdings in der Gruppe mit verzögerter Chirurgie nach primärer AB-Therapie.
- In seltenen Fällen kann eine Appendizitis auch die Erstmanifestation eines okkulten Malignoms sein. Histopathologisch wird in circa je 1% ein Adenokarzinom oder ein Karzinoid detektiert.
- Fazit: AB kommen als Erstlinientherapie bei Hochrisikopatientinnen und -patienten zum Einsatz, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht operiert werden können. Bei Personen mit tiefem Operationsrisiko bleibt die Chirurgie Goldstandard.

BMJ. 2023, doi.org/10.1136/bmj-2022-074652.  
Verfasst am 4.9.23\_HU

## Eisenmangel

## Wie die orale Resorption verbessern?

Bei Frauen mit Eisen-(Fe-)Mangelanämie ist nach Ursachenabklärung die orale Fe-Substitution Standard. Wie kann die orale Resorption des Fe optimiert werden? An der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich wurde bei 34 Frauen mit Fe-Mangelanämie die Fe-Aufnahme unter sechs verschiedenen Bedingungen untersucht [1]. Die Frauen waren durchschnittlich 28 Jahre alt, das Ferritin lag bei 19,4 µg/l, das Hämoglobin bei 12,9 g/dl. Die Fe-Substitution erfolgte mit 100 mg Fe-Fumarat. Um das Fe zu markieren, verwendete man die stabilen Isotope  $^{54}\text{Fe}$ ,  $^{57}\text{Fe}$  und  $^{58}\text{Fe}$ . Dies ermöglichte, die Fe-Resorption in die Erythrozyten mittels Isotopen-Messung zu berechnen. Alle 34 Probandinnen wurden unter den sechs verschiedenen Bedingungen getestet («cross-over design»). Als Referenz für jede Probandin galt die Einnahme von 100 mg Fe-Fumarat mit Wasser drei Stunden vor dem Frühstück. Mit 80 mg Ascorbinsäure (Vitamin C) erhöhte sich die Fe-Resorption um 30%. Die Erhöhung der Vitamin-C-Dosis auf 500 mg verbesserte die Resorption nicht. Wenn das Fe mit Kaffee eingenommen wurde, verringerte sich die Aufnahme um 54%. Diese wurde noch schlechter (–66%), wenn Fe mit Kaffee und Frühstück konsumiert wurde, obwohl in diesem Frühstück 90 mg Ascorbinsäure enthalten waren. Auch die Tageszeit wurde getestet: Die Fe-Aufnahme war nachmittags 37% tiefer als am Morgen, was mit signifikant höheren Hepcidinspiegeln (= Hemmer der intestinalen Fe-Aufnahme) am Nachmittag erklärt werden konnte.

Was soll man zur Optimierung der Fe-Aufnahme empfehlen?

1. Am Morgen nüchtern mit 100 mg Vitamin C (etwa enthalten in 200 ml Orangensaft);
2. nicht mit Kaffee und/oder Frühstück, möglichst langer zeitlicher Abstand zum Frühstück;
3. nicht am Nachmittag.

Einschränkend muss festgehalten werden, dass die Probandinnenzahl klein war und bei keiner Frau eine Anämie vorlag.

Übrigens hatte die gleiche Forschergruppe zuvor gezeigt, dass die Fe-Aufnahme nur jeden zweiten Tag zu einer deutlich besseren Resorption führt, als wenn sie täglich erfolgt [2]. Dies ist bezüglich intestinaler Nebenwirkungen von Fe möglicherweise relevant. Man darf deshalb ergänzen:

4. nur jeden zweiten Tag.

1 Am J Hematol. 2023. doi.org/10.1002/ajh.26987.

2 Lancet Haematol. 2017, doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30182-5.

Verfasst am 5.9.23\_MK

## WHO-Warnung



© Olga Sabirjanova / Dreamstime

Sind künstliche Süsstoffe doch nicht so unbedenklich?

## Künstliche Süsstoffe im Visier

Künstliche Süsstoffe, die als Zuckerersatz weltweit in Getränken und Nahrungsmitteln verwendet werden, wurden bisher von vielen Expertenkommissionen für die Gesundheit als unbedenklich deklariert. Allerdings gab es auch immer wieder ernsthafte Zweifel an dieser Unbedenklichkeit.

Nun hat im Mai 2023 die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Warnungen zum Zuckerersatz mit Süsstoffen veröffentlicht und empfohlen, auf diese zu verzichten. Diese Empfehlung beruht einerseits auf der Erkenntnis, dass diese Süsstoffe keinen Langzeit-Benefit für die Körperfettreduktion bei Kindern und Erwachsenen haben, andererseits auf Hinweisen, dass sie mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Typ-2-Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen. Die Warnung betrifft zahlreiche Süsstoffe wie Aspartam, Advantam, Zyklammat, Saccharin, Sucralose oder Stevia.

Welche Untersuchungen haben die Unbedenklichkeit der Süsstoffe ins Wanken gebracht? In einem Beitrag des New England Journal of Medicine werden die Studien zu den möglichen unerwünschten Effekten von Erythritol und Sucralose vorgestellt und grafisch verständlich dargestellt [1]. Die Assoziation von Erythritol mit kardiovaskulären Ereignissen beim Menschen wurde vor Kurzem in dieser Rubrik des Swiss Medical Forum besprochen [2]. Eine ganz andere Nebenwirkung scheint Sucralose – zumindest in einem Tiermodell – zu haben [3]. Füttert man Mäuse mit Sucralose, führt dies zu einer T-Zell-Immunschwäche. Die Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten sind abgeschwächt, mit der Folge, dass bei diesen Mäusen Listerien-Infektionen heftiger verlaufen und Malignome schneller wachsen.

Künstliche Süsstoffe gelten als inert und werden unverändert über den Darm wieder ausgeschieden. Dies hat eine Forschergruppe in Israel dazu veranlasst, den Effekt dieser Süsstoffe auf das Darm-Mikrobiom zu prüfen [4]. 120 Personen erhielten während zwei Wochen Aspartam, Saccharin, Stevia oder Sucralose in einer üblichen täglichen Dosierung. Bei allen Probandinnen und Probanden änderte sich das Stuhl-Mikrobiom signifikant. Bemerkenswert war, dass sich unter Saccharin und Sucralose eine hyperglykämische Stoffwechsellaage entwickelte. Diese war an das veränderte Stuhl-Mikrobiom gekoppelt, da der Stuhl – wenn auf Mäuse übertragen – bei diesen ebenfalls den Stoffwechsel hyperglykämisch veränderte.

Es ist zu vermuten, dass die WHO-Warnung kaum genügt, um die bisherige Akzeptanz der künstlichen Süsstoffe zu schmälern. Es scheint aber ratsam, unseren Patientinnen und Patienten die wachsenden Zweifel an diesen Stoffen nicht zu verheimlichen.

1 N Engl J Med. 2023. doi.org/10.1056/NEJMcibr2303516.

2 Swiss Med Forum. 2023. doi.org/10.4414/smf.2023.09410.

3 Nature. 2023. doi.org/10.1038/s41586-023-05801-6.

4 Cell. 2022. doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016.

Verfasst am 8.9.23\_MK