

Journal Club

Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Diabetes mellitus Typ 1

Flitterwochen verlängern?

Zehn Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 wurden mit Basis- und Bolus-Insulin eingestellt. Innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung wurde zusätzlich Semaglutid 0,125 mg wöchentlich in aufsteigender Dosierung verabreicht. Bei allen Patientinnen und Patienten konnte das Bolus-Insulin zu den Mahlzeiten und bei sieben auch das Basis-Insulin sistiert werden. Dieser Effekt hielt zwölf Monate an. Ebenso blieb das HbA_{1c} in dieser Zeit <6%. Da zu Beginn der Erkrankung des Diabetes Typ 1 meist noch substantielle Reserven von intakten Betazellen vorliegen, kann mit einem «Glucagon-like Peptide-1»-(GLP-1-)Agonisten offensichtlich die «Honeymoon»-Phase verlängert werden. Die Sinnhaftigkeit dieser Verlängerung darf hinterfragt werden.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMc2302677.
Verfasst am 9.9.2023_MK

Depression

Psychodelikum-Einmaldosis

Bei schweren Depressionen ruhen Hoffnungen auf Psilocybin, einem Psychodelikum, das aus halluzinogenen Pilzen stammt. Es hat kaum Suchtpotential und ist in der Schweiz verboten. 104 Patientinnen und Patienten mit schwerer Depression erhielten randomisiert entweder eine Einmaldosis 25 mg Psilocybin oder Placebo (100 mg Niacin). Alle wurden psychologisch mitbetreut. Bereits nach acht Tagen war ein erster Effekt in der Psilocybin-Gruppe festzustellen, der über sechs Wochen anhielt. Mit Psilocybin verbesserten sich signifikant: depressive Symptome, psychosoziales Verhalten und Lebensqualität. Nebenwirkungen waren häufiger, Suizide kamen nicht vor. Der Effekt dieser Einmaldosis ist bemerkenswert, die Beobachtungsdauer von sechs Wochen viel zu kurz.

JAMA. 2023, doi.org/10.1001/jama.2023.14530.
Verfasst am 10.9.2023_MK

Infektiöse Endokarditis

CT/MRT für Diagnostik und Management

Arterielle Embolien gehören zu den Duke-Kriterien, die als Standard der Endokarditis-Diagnostik gelten. Viele Embolien ins Zentralnervensystem sind asymptomatisch. Ihre Entdeckung mittels Bildgebung (BG) könnte für die Diagnose oder Indikation zur Chirurgie hilfreich sein. Dies wurde in Lausanne bei 573 Endokarditis-Verdachtsfällen mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder CT+MRT untersucht. Bei 44% wurde eine Embolie entdeckt. Der Beitrag der BG zur Diagnose war gering: Diese änderte von «unwahrscheinlich» zu «wahrscheinlich» in 1% und von «wahrscheinlich» zu «definitiv» in 4% der Fälle respektive bei asymptomatischen Personen in 0% und 2%. Dagegen führte die BG bei 22% der Endokarditis-Betroffenen zu einem Prozederewechsel: der Indikationsstellung zum chirurgischen Eingriff.

Clin Infect Dis. 2023, doi.org/10.1093/cid/ciad192.
Verfasst am 11.9.2023_MK

CME

Kraniopharyngeom

- Das Kraniopharyngeom (CP) ist ein gutartiger epithelialer Gehirntumor, der von den Überresten der Rathke-Tasche ausgeht. Es gibt zwei verschiedene Histologien, das adamantinöse (ACP) und das papilläre CP (PCP).
- Das ACP kommt vor allem bei Jugendlichen (5–15 Jahre) vor. Es ist oft zystisch und verkalkt. Die starken Verwachsungen machen die vollständige chirurgische Sanierung schwierig.
- Das PCP ist im höheren Alter (45–60 Jahre) typisch. Es verkalkt nicht. Die Verwachsungstendenz ist geringer.
- Das CP ist in der Sella turcica und/oder suprasellär lokalisiert. Es wächst langsam

und führt zu Symptomen durch Verdrängung des umliegenden Gewebes. Hypophyse und Hypothalamus sind dadurch am meisten betroffen.

- Das CP äusserst sich mit Kopfschmerzen, Sehstörungen (Chiasma opticum), hormonellen Ausfällen (wie Diabetes insipidus, Mangel an antidiuretischem Hormon) und Gewichtszunahme (Hypothalamus-Verdrängung).
- Durch eine vollständige chirurgische Resektion verhindert man Rezidive. Der Zugang erfolgt durch eine Kraniotomie oder transnasal/-sphenoidal. Da Schädigungen im Hypothalamusbereich bei Totalresektion nicht zu vermeiden sind, werden heute subtotale Resektionen bevorzugt. Gelegentlich erfolgt danach eine Radiotherapie.

- Wird der Hypothalamus durch das CP oder/und den chirurgischen Eingriff geschädigt, entsteht eine hypothalamische Adipositas mit Störungen des Hormonhaushaltes von Insulin und Leptin.
- Der Langzeitverlauf ist durch hormonellen Ersatz, Adipositas und Rezidive gekennzeichnet.
- Das PCP weist in seinem Genom in >90% eine Mutation auf, die mit BRAF- und Mekinist-Inhibitoren gezielt blockiert werden kann. Möglicherweise besteht hierbei eine Möglichkeit, Rezidive zu kontrollieren.

J Intern Med. 2023, doi.org/10.1111/joim.13684.
Verfasst am 11.9.23_MK

Vitamin D

Keine routinemässige Substitution

Vitamin D nimmt eine Schlüsselrolle in Kalziumhaushalt und Knochenmetabolismus ein. Seine inaktiven Vorstufen werden unter Einwirkung von UV-Licht in der Haut gebildet oder direkt mit der Nahrung zugeführt. Zwei chemische Modifikationen führen zur aktiven Form (1,25-OH-Vitamin D₃). Da der Vitamin-D-Rezeptor praktisch ubiquitär exprimiert wird und experimentelle Modelle pleiotrope Vitamin-D-Wirkungen identifiziert haben, ist eine Substitution von Vitamin D biologisch plausibel. Gemäss Beobachtungsstudien führt eine Supplementation von Vitamin D zu einer Risikoreduktion bei zahlreichen klinischen Endpunkten (unter anderem Frakturen, kardiovaskulären Erkrankungen, Malignomen). Umgekehrt waren praktisch alle Interventionsstudien negativ.

Eine konzise Übersichtsarbeit identifiziert die folgenden Gründe für diese Diskrepanz: 1. Die Serumwerte von 25(OH)Vit D gelten als Standard zur Erfassung des Vitamin-D-Status. Allerdings widerspiegeln die Serumwerte eher das zur weiteren Metabolisierung vorhandene Vitamin D als eine funktionelle Aktivität. Zudem hat 25(OH)Vit D negative Akutphaseneigenschaften: während einer akuten Entzündung kann es (falsch) tief sein. 2. Störfaktoren («Confounder») können die Konklusionen aus Beobachtungsstudien beeinträchtigen. Welche? Das bleibt unklar. 3. Die grossen klinischen Studien haben eine unselektierte Population mit Fokus auf die «allgemeine Bevölkerung» untersucht. Bestimmte Zielgruppen – zum Beispiel Personen mit hohem Risiko für Frakturen des Knochenskeletts: hier ist biologische Plausibilität am höchsten und die Datenlage nuancierter – sind möglicherweise unterrepräsentiert. 4. Das Design dieser Studien war auf harte Endpunkte ausgelegt (hoffentlich!): Frakturen, neu auftretende kardiovaskuläre Krankheiten, Malignome, Mortalität. Intermediäre, aber klinisch potentiell relevante Endpunkte wie Kalziumspiegel oder Parathormon wurden nicht untersucht.

Alle diese Überlegungen rechtfertigen den unreflektierten und breiten Einsatz von Vitamin D aber nicht: ein klinischer Nutzen findet sich für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome und zahlreiche andere relevante klinische Endpunkte in den grossen Studien nicht. Zu diesem Schluss kommen auch die Autoren.

Kidney Int. 2023, doi.org/10.1016/j.kint.2023.07.010.
Verfasst am 11.9.23_HU

Körperliche Aktivität und Mortalität



© Bas Masseus / pexels

Schon bescheidene 2500 Schritte pro Tag reduzieren die Gesamtmortalität signifikant.

Wie viele Schritte sind genug?

Eine einfache Methode zur Abschätzung der körperlichen Aktivität ist die Dokumentation der täglichen Schrittzahl – wie sie heute auf jedem Smartphone und mit verschiedenen Fitnesstrackern automatisch erfasst wird. Wir wissen bereits: die vormals propagierten 10 000 Schritte pro Tag entsprechen nicht dem Mass aller Dinge [1]. Unklar aber ist die minimale respektive optimale «Dosis» an körperlicher Aktivität, die es für die positiven Effekte – zum Beispiel auf Mortalität und Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten – braucht.

Eine grosse Metaanalyse [2] anhand von Daten aus insgesamt zwölf Studien mit mehr als 110 000 Personen findet: Es sind rund 2500 Schritte/Tag nötig, damit ein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität beobachtet wird, etwas mehr zur Verhinderung neu auftretender kardiovaskulärer Ereignisse (2700 Schritte/Tag). Verglichen mit dem in der Analyse verwendeten Referenzwert von 2000 Schritten/Tag ist der Effort zum Erreichen dieses minimalen Zielwertes damit bescheiden. Zusätzliche Schritte führten zu einer weiteren Reduktion des entsprechenden Risikos: Die «optimale» Dosis fand sich bei 8800 Schritten/Tag (Hazard Ratio [HR] 0,4) für die Gesamtmortalität, paradoxerweise jetzt etwas weniger zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (7200 Schritte, HR 0,49). Mit einer Verdoppelung dieser Schrittzahl (16 000/Tag) kam es zu einer weiteren Risikoreduktion – allerdings verläuft die Kurve jetzt sehr flach, der Aufwand für diese Zusatzeffekte scheint unverhältnismässig. Interessanterweise war der ermittelte Zielwert – also die minimale und die optimale tägliche Schrittzahl – unabhängig vom Geschlecht. Einen grösseren Einfluss scheint hingegen die Schrittkadenz zu haben: je höher der Pace (Schritte/Minute), desto grösser der Effekt auf die Mortalitätsreduktion. Hier stellt sich allerdings einmal mehr die Frage nach Assoziation und Kausalität.

Da die Mehrheit der körperlich aktiven Bevölkerung die meiste Aktivität nicht gleichmässig über die Woche verteilt, sondern auf 1–2 Tage konzentriert, noch dies: Die entsprechende Schrittzahl muss nicht täglich erreicht werden. Sie zählt sich auch kumuliert aus, etwa bei einer erhöhten Aktivität an den Wochenenden («Weekend Warriors») – diese konzentrierte Aktivität führt zu einem ähnlichen positiven Resultat was die Mortalität und Inzidenz verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen betrifft [3].

1 Lancet. 2022, doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00302-9.

2 J Am Coll Cardiol. 2023, doi.org/10.1016/j.jacc.2023.07.029.

3 JAMA. 2023, doi.org/10.1001/jama.2023.10875.

Verfasst am 11.9.23_HU