

Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Diese Version vom 23.01.2024 wurde nach dem Erscheinen der gedruckten Fassung korrigiert. Im CME-Beitrag wurde der erste Satz unter Punkt 4 «Ein Holotranscobalamin im Serum <148 pmol/l spricht für ein relevantes Vitamin-B₁₂-Defizit.» korrigiert zu «Eine Vitamin-B₁₂-Konzentration im Serum <148 pmol/l spricht für ein relevantes Defizit.» (s. auch Korrigendum. SMF 2024;24(4):46). Wir entschuldigen uns für den in der Printversion vorhandenen Druckfehler.

Sarkoidose

Hohe oder niedrige Steroiddosis?

Zur Therapie einer Sarkoidose empfehlen die Guidelines eine Prednisondosis von 20–40 mg/d. Geht die höhere Dosis mit einem rascheren Ansprechen, einer tieferen Relapse-Rate oder mehr unerwünschten Wirkungen einher? Dazu liegt eine erste kontrollierte Studie vor: Je 43 Patientinnen und Patienten wurden für 20 oder 40 mg randomisiert, 6 Monate inklusive Taper behandelt und danach 12 Monate verlaufs kontrolliert. Es fand sich eine «Equipoise» für beide Dosen: Bei rund 90% konnte eine Remission erreicht werden. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen (Infekte!) zeigte keine signifikanten Unterschiede. Etwas weniger als die Hälfte der Untersuchten hatte ein Rezidiv. Diese Daten unterstützen die Praxis einer niedrigen Steroiddosis.

Eur Respir J. 2023, doi.org/10.1183/13993003.00198-2023. Verfasst am 03.12.23_HU

Hypertonie und elektive Chirurgie

ACE-Hemmer und Sartane pausieren?

Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems werden präoperativ (zur Verhinderung intraoperativer Hypotonien) oft sistiert. Eine randomisierte Multizenterstudie stellt dies infrage: bei 130 Patientinnen und Patienten wurde die Medikation je nach Pharmakokinetik 24–48 Stunden vor dem Eingriff sistiert, bei 130 fortgesetzt. Die Inzidenz eines Myokardschadens (das heisst Troponinanstieg unabhängig von Klinik und EKG) zeigte keine signifikanten Unterschiede: er wurde in 48% unter sistierter Medikation und in 41% bei fortgesetzter Therapie beobachtet. Auch die Notwendigkeit für Vasoaktiva war in beiden Gruppen identisch. Allerdings kam es bei Personen mit gestoppter Therapie signifikant häufiger zu relevanten Hypertonien (12 vs. 5%).

Eur Heart J. 2023, doi.org/10.1093/eurheartj/ehad716. Verfasst am 03.12.23_HU

Vintage Corner

Kau-Claudicatio bei Arteriitis temporalis

Was ist das prädiagnostischste anamnestische Zeichen für das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis (RZA)? Eine Kau-Claudicatio! Diese Erkenntnis geht auf Bayard T. Horton zurück, der als Internist an der Mayo Clinic den Zusammenhang von Kopfschmerzen und RZA («Morbus Horton») untersucht hatte [1]: «Its significance was not appreciated until I finally realized [...] that the pain of chewing, referred to by patients as difficulty in chewing or «lockjaw», is an exercise phenomena and represents intermittent claudication of the jaw.» Dieses relativ spezifische Zeichen lässt sich mit dem «chewing gum test» einfach nachweisen: einen Kaugummi mit einer Frequenz von 1×/Sekunde kauen lassen reproduziert die Kieferschmerzen nach 2–3 Minuten ... [2].

1 Headache. 1962, doi.org/10.1111/j.1526-4610.1962.hed0201029.x. 2 N Engl J Med. 2016, doi.org/10.1056/NEJMc1511420. Verfasst am 03.12.23_HU

CME

Vitamin B₁₂ (Cobalamin)

- Vitamin B₁₂ ist ein wasserlösliches Vitamin, das in verschiedenen tierischen Nahrungsmitteln (Fleisch, Eiern, Milch) vorkommt. Es wird für die DNA-Synthese, im mitochondrialen Energiehaushalt und für die epigenetische Regulation benötigt.
- Für einen normalen Vitamin-Status braucht der gesunde Erwachsene täglich 4–7 µg Vitamin B₁₂.
- Ein Mangel manifestiert sich mit neurologischen, neuropsychologischen und kognitiven Symptomen. Eine megaloblastäre Anämie findet sich nur bei circa 20% der Erkrankten.

- Eine Vitamin-B₁₂-Konzentration im Serum <148 pmol/l spricht für ein relevantes Defizit. Symptome können aber auch bei höheren Werten vorliegen. Dann kann die Bestimmung von Methylmalonsäure (MMA) hilfreich sein. Antibiotika und Niereninsuffizienz können falsch hohe MMA-Werte verursachen.
- Bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel trotz normaler diätätischer Zufuhr sollte primär eine parenterale Therapie (intramuskulär oder subkutan, initial z.B. 1 × 1000 µg wöchentlich, dann monatlich) erfolgen. Dosis und Frequenz werden gemäss klinischem Ansprechen und nicht anhand von Biomakern festgelegt.
- Die Anämie erholt sich innerhalb 6–8 Wochen (cave: ein konkomitanter Eisenmangel ist häufig und muss mitbehandelt

werden). Neurologische Symptome brauchen Monate bis Jahre zur kompletten Resolution.

- Ist eine orale Therapie mit hohen Dosen (2000 µg) gleichwirksam wie eine parenterale Therapie? Die Evidenz dazu ist dünn. Bei neurologischer Symptomatik ist die parenterale Verabreichung Therapie der Wahl. Unter klinischer Beobachtung kann eine Umstellung auf eine orale Therapie im Verlauf versucht werden.
- Unter Substitution (Dauertherapie) wird eine jährliche Vitamin-B₁₂-Messung, gegebenenfalls mit Anpassung der Dosis empfohlen.

BMJ. 2023, doi.org/10.1136/bmj-2022-071725. Verfasst am 03.12.23_HU

Mechanische Ventilation

Pneumonieprophylaxe

Auf der Intensivstation gehören Pneumonien bei mechanischer Ventilation zur häufigsten Infektionskomplikation (geschätzt 2–30 Episoden / 1000 Ventilationstage). Mikroaspirationen und Biofilmbildung begünstigen die Verbreitung von Bakterien und verursachen schliesslich eine Pneumonie. Um den Effekt lokalen Amikacins (Am) auf die Pneumoniehäufigkeit zu testen, verglich man in einer randomisierten Studie 337 Intubierte, die Am 20 mg/kg 1×/d an 3 Tagen inhalierten, mit 355, die Placebo (Pl) inhalierten. Nach 28 Tagen bestand ein klarer Unterschied: unter Am entwickelten 15%, unter Pl 22% eine Pneumonie ($p=0,004$). Diese wurde definiert durch 1. eine quantifizierte Bakterienkultur aus der Lunge und 2. mindestens zwei dieser Befunde: Leukozytose, -penie, Fieber, purulentes Sekret mit Lungeninfiltraten. Trotz Signifikanz ist Vorsicht geboten, diese Inhalationsprophylaxe als Empfehlung für Intensivstationen zu übernehmen. Patientenorientierte Daten zur Morbidität und Mortalität fehlen und der Effekt auf Antibiotikaresistenzen steht aus.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2310307.
Verfasst am 5.6.23_MK

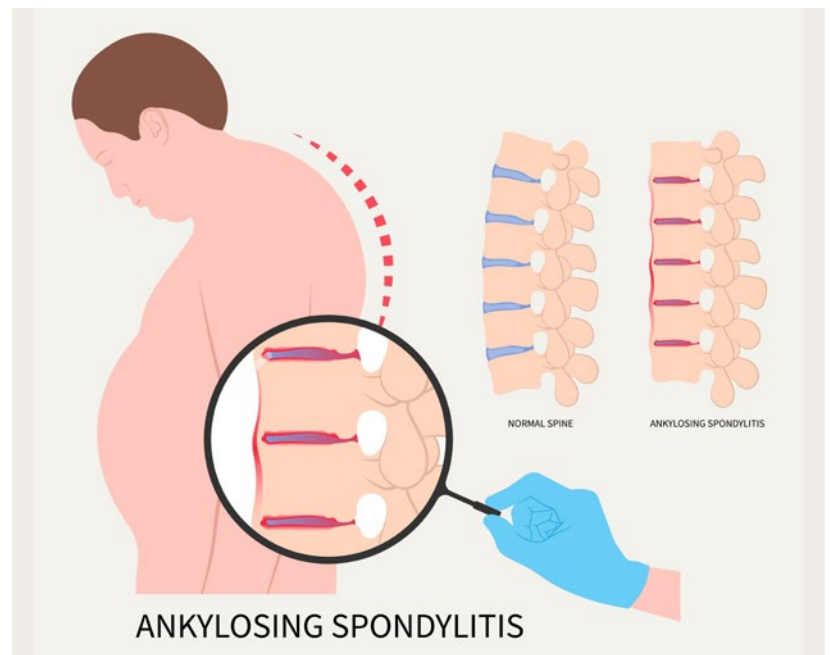
Krokodil

Fatale Hautnekrosen

Kennen Sie Krokodil? Das ist Desomorphin, ein stark potentes Opiod mit hohem Abhängigkeitspotential. Als Droge, auch «Krok» genannt, ist es in Russland seit 10 Jahren weit verbreitet. Gelegentlich wird es auch in den USA und Europa missbraucht. In einem Fallbericht werden die Gefahren dieser Droge mit eindrücklichen Bildern vorgeführt. Ein 19-Jähriger wird wegen tiefer Ulzera im Bereich des linken Handballs über 3 Wochen wiederholt debridiert, ohne dass sich eine Heilungstendenz abzeichnet. Weitere Abklärungen zeigen Thrombosen in beiden Axillarvenen und eine supraventrikuläre Tachykardie. Er hat zuvor versucht, sich mit Krokodil das Leben zu nehmen. Die Hautnekrosen sind die bedeutendsten Schäden von Krokodil: gangränös, ausgedehnt und wegen der drogeninduzierten Vasokonstriktion nur sehr schlecht heilend. Sie sind wahrscheinlich Folge der vielen Nebenprodukte, die bei der Herstellung entstehen oder verwendet werden. Krok wird mit Codein, Jod, rotem Phosphor (Streichholzschnitzeln!), Salzsäure und Benzin hergestellt.

Eur J Intern Med. 2023, doi.org/10.12890/2023_004181.
Verfasst am 6.12.23_MK

Selektive Immunsuppression



Morbus Bechterew oder Spondylitis ankylosans führt u.a. zu einer zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule und der charakteristischen vornübergebückten Haltung.

© Pepermon / Shutterstock

Morbus Bechterew heilen

Autoimmunkrankheiten basieren auf T- und B-Zell-Klonen, die gegen körpereigene Antigene gerichtet sind. Bei autoimmunen Spondylarthropathien (Morbus [M.] Bechterew, Arthritis bei Psoriasis und entzündlichen Darmerkrankungen) wird vermutet, dass ein mikrobieller Erreger einen Klon von CD8-T-Gedächtniszellen induziert, der nicht nur gegen den Erreger gerichtet ist, sondern auch mit gewissen Körperantigenen des Menschen kreuzreagiert. Diese Kreuzreaktion ist an die Expression von HLA-B*27 gebunden. Der Klon dieser arthritogenen Gedächtniszellen ist in einer speziellen Untergruppe der Gedächtniszellen zu finden, die an der Oberfläche den T-Zell-Rezeptor TRBV9 exprimieren.

Einer Forschergruppe ist es gelungen, bei einem Patienten mit M. Bechterew die TRBV9-T-Zellen selektiv zu zerstören und damit die autoimmune Aktivität zu stoppen. Mit einem Antikörper gegen den TRBV9-Rezeptor wurden die TRBV9-T-Zell-Untergruppe und der darin enthaltene arthritogene Klon eliminiert. Der Patient war HLA-B*27-positiv und litt seit vielen Jahren an einem M. Bechterew mit Wirbelsäulen- und Sakroiliakalgelenkbefall. Trotz Anti-Tumornekrosefaktor-(TNF-)Therapie blieb die entzündliche Aktivität der Krankheit hoch. Auch eine autologe hämopoietische Stammzellbehandlung linderte das Leiden nur vorübergehend. Anti-TNF-Therapien mit vier verschiedenen Präparaten wirkten in der Folge nur kurzfristig. 2019 erfolgte erstmals eine Infusion mit Anti-TRBV9-Antikörpern. Innerhalb von drei Monaten war der Patient in klinischer Remission, die Anti-TNF-Therapien konnten sistiert werden. Heute, vier Jahre später, ist er beschwerdefrei. Seine Wirbelsäulenbeweglichkeit hat sich massiv verbessert. Er erhält alle vier Monate eine Anti-TRBV9-Infusion, die er ohne Nebenwirkungen erträgt.

Was ist die Stärke dieser selektiven Immunsuppression? Während die TRBV9-T-Zellen praktisch nicht mehr nachweisbar waren, blieben die übrigen T-Zell-Populationen intakt. Die TRBV9-Untergruppe macht lediglich 4% aller T-Zellen aus. Die adaptive T-Zell-Antwort ist mit den verbleibenden 96% T-Zellen kaum beeinträchtigt und eine systemische Immunsuppression ist deshalb – im Gegensatz zu den üblicherweise eingesetzten Immunmodulatoren – nicht zu erwarten. Die Autorschaft spekuliert, dass der hier dargestellte Therapieansatz auch bei Diabetes mellitus Typ 1, Multipler Sklerose und Morbus Crohn erfolgreich sein könnte.

Nat Med. 2023, doi.org/10.1038/s41591-023-02613-z.

Verfasst am 5.12.23_MK