

Journal Club

Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Kardiovaskuläres Risiko

Erhöht bei neutrophiler Entzündung

Eine grosse Beobachtungsstudie unterstreicht die mehrfach propagierte Assoziation von Entzündung – genauer: einer Neutrophilie – und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen. Die dann durchgeführte Mendelsche Randomisierung suggeriert Kausalität auf genetischer Ebene: eine höhere Neutrophilenzahl geht mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt und peripher-arterielle Verschlusskrankheit einher. Für andere Leukozytensubpopulationen sind die Daten weniger eindeutig. Sind Neutrophile Ausdruck eines «final common pathway» in der Pathogenese arteriosklerotischer Veränderungen? Prominente Risikofaktoren (Cholesterin, Diabetes mellitus, Stress, Rauchen) gehen über diverse Mechanismen ebenfalls mit einer neutrophilen Entzündung einher ...

Eur Heart J. 2023, doi.org/10.1093/eurheartj/ehad649.
Verfasst am 19.12.23_HU

Thiazide und Hyponatriämie

Häufig – vor allem in den ersten 30 Tagen

Zur antihypertensiven Behandlung sind Thiazide wirksam, etwas eingeschränkt durch unerwünschte Wirkungen (Elektrolytstörungen). Wie häufig ist eine Thiazid-induzierte Hyponatriämie (<130 mmol/l) und wann tritt sie auf? Über einen Zeitraum von zwei Jahren fand sich in dieser grossen Populationsstudie eine Inzidenz von 3,8 (Thiazid) versus 2,5% (Kalziumantagonist) respektive 3,5 (Thiazid + Renin-Angiotensin-System-[RAS-]Hemmer) versus 2,1% (RAS-Hemmer). Die Hazard Ratio war in den ersten 30 Tagen nach Therapiebeginn am höchsten. Fazit: Eine Hyponatriämie ist häufig – nicht nur, aber akzentuiert nach Therapiebeginn. Leider erfahren wir nichts zur Symptomatik, zum Schweregrad und zur Frage, wie häufig Thiazide im Verlauf sistiert werden mussten.

Ann Intern Med. 2023, doi.org/10.7326/M23-1989.
Verfasst am 20.12.23_HU

Vintage Corner

Lupus-Aktivität und C-reaktives Protein

Bei 13 von 61 Personen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) fand sich ein C-reaktives Protein (CRP). In 11 dieser 13 Fälle war die Ursache eine akute Infektion – das CRP normalisierte sich nach antibiotischer Behandlung. Umgekehrt konnte nur in 2 von 50 Fällen mit aktivem SLE ein CRP detektiert werden: «The data suggest that patients with active SLE rarely have strongly positive CRP in their sera, and that when positive, this acute phase reactant indicates the presence of superimposed infection and not disease activity.» Assays und Sensitivität der CRP-Analyse haben sich seit dieser historischen Studie weiterentwickelt. Als Biomarker für die Krankheitsaktivität bei SLE bleibt die CRP-Rolle aber kontrovers: bei erhöhtem CRP deshalb an ein infektiöses Geschehen denken.

Arthritis Rheum. 1977, doi.org/10.1002/art.1780200505.
Verfasst am 19.12.2023_HU

CME

Schnitzler-Syndrom

- Das Schnitzler-Syndrom ist eine seltene Autoimmunkrankheit, die typischerweise erst spät (ab der 5. Lebensdekade) manifest wird. Männer sind etwas häufiger betroffen.
- Klinisch stehen ein urtikarieller Hautausschlag, rezidivierende Fieberepisoden und Knochenschmerzen im Vordergrund.
- Die chronisch rezidivierende Urtikaria ist eine «sine qua non»: sie besteht bei allen Erkrankten. Diese Episoden dauern in der Regel 24–48 Stunden, gleichzeitig besteht oft Fieber. Hautbiopsien zeigen neutrophile dermale Infiltrate.
- Knochen- oder Gelenkschmerzen kommen in 55–75% der Fälle vor – vorwiegend sind

Femur, Tibia und Beckenknochen betroffen. Die Schmerzen sind Ausdruck eines abnormalen Knochenumbaus. Dieser wird bei entsprechendem Verdacht mittels Knochenszintigraphie bestätigt.

- Im Labor sind Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP) erhöht, ebenso findet sich immer (Diagnosekriterium!) eine monoklonale Gammopathie (IgM >>> IgG). Im Rahmen des Knochenumbaus ist die alkalische Phosphatase erhöht.
- Das Schnitzler-Syndrom geht mit einem erhöhten Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen (Morbus Waldenström, AA, Amyloidose) einher, die in 15–20% der Fälle auftreten und circa zehn Jahre nach Erstmanifestation entstehen.

- Die Pathophysiologie ist unklar. Favorisiert werden autoinflammatorische Mechanismen und ein überaktives Immunsystem mit übermässiger Zytokinfreisetzung (Interleukin-[IL-]1, -6). Therapeutisch (off-label) kommen IL-1-Rezeptor-Antagonisten (Anakinra) und IL-6-Inhibitoren (Tocilizumab) zum Einsatz.
- Engramm: Bei chronischer Urtikaria sollten einmalig Entzündungswerte (Blutbild, CRP) bestimmt werden. Bei zusätzlichen Symptomen – Fieber, Schmerzen etc. – kommt differentialdiagnostisch ein Schnitzler-Syndrom infrage.

N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMcps2308355.
Verfasst am 20.12.23_HU

Praxisrelevant

Bariatrische Chirurgie

Die pharmakologische Therapie der Adipositas erfährt zurzeit einen enormen Hype-mässigen Aufschwung. Während die Resultate über kurze Zeit überzeugend scheinen, stehen Langzeitstudien noch nicht zur Verfügung. Im Gegensatz dazu bestehen zur bariatrischen Chirurgie (BC) über einen Zeitraum von 25 Jahren solide Studien zum Langzeiteffekt und zu den Risiken. Es gibt 13 randomisierte, kontrollierte Studien, die die BC mit medikamentösen und Life-Style-Therapien verglichen haben: die Verbesserung (HbA_{1c}) oder sogar Remission des Diabetes mellitus Typ 2 war meist hoch signifikant. Dazu existieren auch Hinweise, die einen Häufigkeitsrückgang der mikrovaskulären Sekundärkomplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) nach BC aufzeigen. Mit weiteren zehn Beobachtungsstudien wird untermauert, dass kardiovaskuläre Ereignisse und Krebsleiden nach BC weniger häufig vorkommen. Auch bei der steatotischen Lebererkrankung (nichtalkoholischen Fettleber) schneidet die BC im Vergleich zu Life-Style-Interventionen besser ab.

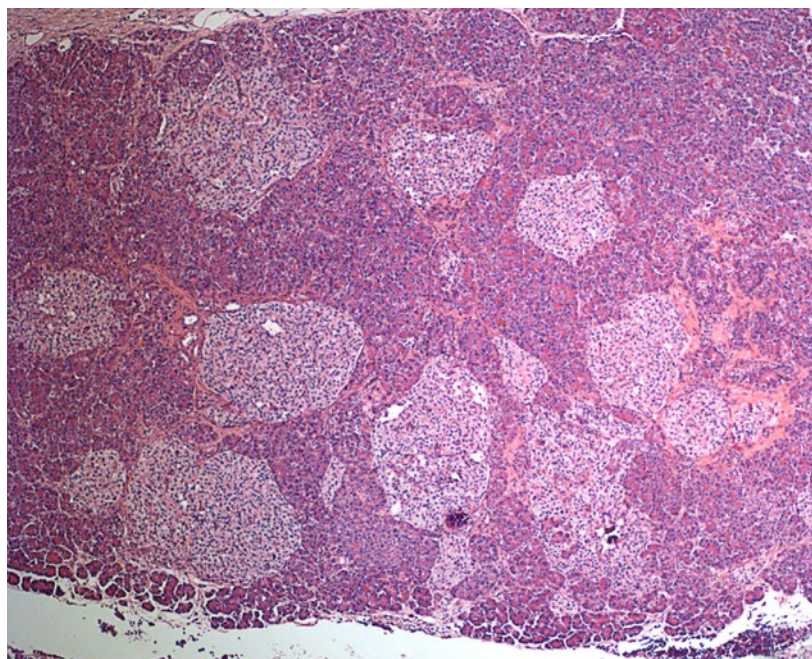
Nach BC ist das Risiko für die Entwicklung von Suchtkrankheiten (Alkoholismus) oder Depressionen mit Suizidversuchen erhöht. Die Patientinnen und Patienten benötigen deshalb nach dem Eingriff eine lebenslange ärztliche Betreuung. Dies gilt auch für das Erfassen der BC-typischen Vitamin- und Ernährungsmängel.

Auch das Risiko des Eingriffes selbst muss stets abgewogen werden. Die BC umfasst im Wesentlichen folgende vier Eingriffe: Schlauchmagenbildung (Sleeve-Gastrektomie), gastrischer Bypass (Roux-Y-Bypass), biliopankreatische Diversion und Ansetzen eines Magenbandes. Die Sleeve-Gastrektomie ist aktuell weltweit der am häufigsten durchgeführte Eingriff. Der Vergleich von 18961 Sleeve-Operationen mit 24982 Roux-Y-Engriffen zeigt weniger eindrückliche metabolische Effekte der Sleeve-Gastrektomie, die aber ein niedriges Komplikationsrisiko durch den Eingriff selbst aufweist. Die biliopankreatische Diversion ist die komplizierteste und aufwändigste Operation, das Ansetzen des Magenbandes wohl die einfachste. In der Zwischenzeit werden neue, weniger invasive Eingriffe angewandt und in Studien überwacht. Die Zeit der BC ist noch nicht vorbei. Sie gehört auch heute noch zu den Optionen, die mit Patientinnen und Patienten mit schwerer Adipositas besprochen werden sollten.

BMJ. 2023, doi.org/10.1136/bmj-2022-071027.

Verfasst am 27.12.23_MK

Mahvash-Krankheit



© Runyuucua, 2016, via Wikimedia Commons, CC BY-SA 4.0 Deed

Histologischer Schnitt des Pankreas bei Mahvash-Krankheit: Die zahlreichen Inseln unterschiedlicher Grösse entsprechen der Hyperplasie der pankreatischen α-Zellen.

Glukagon im Pankreas-Leber-Kreislauf

Glukagon wird in den α-Pankreas-Inselzellen produziert. Seine Sekretion wird durch Hypoglykämie und Hyperaminoazidämie, möglicherweise auch durch Fettsäuren, getriggert [1]. Glukagon bindet an die Glukagonrezeptoren (GCR) in der Leber, wodurch 1. aus den Glykogenreserven und durch vermehrte Glukoneogenese Glukose mobilisiert wird und 2. Aminosäuren in die Leber aufgenommen und zu Glukose und Harnstoff verstoffwechselt werden. In der Folge steigt im Blut die Glukose wieder an und die Aminosäuren fallen ab, was im Sinne eines Feedbacks die Glukagonsekretion in den α-Pankreaszellen wieder stoppt.

Wenn man diesen Regelkreis von α-Pankreaszellen und Leber kennt, kann man die Effekte herleiten, wenn die hepatischen GCR nicht funktionieren. Dies ist nämlich der Fall bei einem seltenen autosomal-rezessiven Defekt der hepatischen GCR, der nach dem erstbeschriebenen Patienten den Namen «Mahvash-Krankheit» trägt. Durch das Fehlen der GCR in der Leber entwickeln sich eine Tendenz zur Hypoglykämie und eine Hyperaminoazidämie. Letztere ist ein starker Stimulus der Pankreas-α-Zellen mit der Folge, dass sich eine Hyperglukagonämie und eine Hyperplasie der α-Pankreas-Inselzellen entwickeln (Abbildung). Der chronische Stimulus ist dabei so intensiv, dass sich das Pankreas sehr stark vergrössert und neuroendokrine Pankreastumoren entstehen.

Verständlicherweise war deswegen der Fokus bei dieser Erkrankung bisher auf die Pankreasüberfunktion gerichtet. Der Versuch, mit Octeotrid die Glukagonsekretion zu bremsen, blieb leider ohne Erfolg. Dass bei der Mahvash-Krankheit aber die Leber entscheidend ist, wurde kürzlich durch eine Lebertransplantation bei einer 27-jährigen Frau dokumentiert, die damit geheilt wurde [2]. Durch die Transplantation normalisierten sich die exzesshaft hohen Glukagonspiegel, die Aminosäurenkonzentrationen im Blut sanken und das Pankreas verkleinerte sich und erreichte wieder Normalgrösse. Erstmals bei dieser Erkrankung beschrieben die Autorinnen und Autoren einen portalen Hochdruck vom präsinoidalen Typ mit blutenden Ösophagusvarizen und hepatischer Enzephalopathie, die durch die Transplantation ebenfalls behoben wurde.

1 Diabetes. 2022, doi.org/10.2337/dbi22-0004.

2 N Engl J Med. 2023, doi.org/10.1056/NEJMoa2303226.

Verfasst am 24.12.23_MK