

Journal Club

Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie

Prognostische Faktoren

481 Fälle mit *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PcP) wurden retrospektiv untersucht: 367 HIV-negative, 118 mit hämatologischer Neoplasie, 103 mit Organtransplantation, 56 mit solidem Tumor und 87 mit entzündlicher rheumatologischer Krankheit (rheumatoide Arthritis > ANCA-positive Vaskulitis > Sarkoidose). Die niedrigste Mortalitätsrate fand sich bei HIV-Infizierten, die höchste bei PcP im Zusammenhang mit soliden Tumoren (der Bias ist suggestiv!), gefolgt von denen mit entzündlichen Krankheiten. Letztere wiederum erkrankten klinisch am schwersten. Der wichtigste Risikofaktor für ein schlechtes Outcome war eine chronische Steroidtherapie. Fazit: In diesem Setting an die Prophylaxe denken und bei schwerer Pneumonie früh und präemptiv therapieren!

Chest. 2024, doi.org/10.1016/j.chest.2024.01.015.
Verfasst am 15.1.24_HU

Hospitalisierte Personen

Zunehmend komplexe Fälle

Eine grosse kanadische Kohortenstudie bestätigt unsere Wahrnehmung: Inpatients sind über die letzten 15 Jahre in praktisch allen erfassten Dimensionen komplexer geworden – sie sind im Durchschnitt älter, haben mehr Diagnosen und Medikamente, treten zunehmend notfallmässig ein und haben ≥ 1 akutes medizinisches Problem. Kardiale Ursachen sind seltener geworden, führen die Liste aber weiterhin an, gefolgt von pulmonalen Erkrankungen. Der Anteil der Hospitalisierten, der intensivpflichtig wird oder verstirbt, hat zwar abgenommen, umgekehrt haben die Rehospitalisationsrate und Mortalität nach Entlassung zugenommen. Die Auswirkungen dieser Trends auf Workload, administrative Tätigkeit und Burnout bei der Ärzteschaft liegt auf der Hand.

JAMA Intern Med. 2024,
doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.7410.
Verfasst am 15.1.24_HU

Vintage Corner

Eleganter Ausschluss von Ösophagusvarizen

Der Ausschluss von Ösophagusvarizen (OV) kann bei Leberzirrhose elegant und nicht-invasiv mit der Bestimmung des Quotienten aus Thrombozytenzahl (n/mm^3) und bipolarer Milzgrösse (mm) erfolgen: 266 Patientinnen und Patienten mit Zirrhose wurden mittels Labor, Endoskopie und Ultraschall untersucht. Insgesamt lag die Prävalenz von OV bei rund 60%. Ein Cut-off ≥ 909 aus Plättchenzahl/Milzgrösse hatte einen negativen Prädiktionswert von 100% (!). Aufgrund der ausgezeichneten Sensitivität kann deshalb das Vorliegen von OV bei Leberzirrhose mit entsprechenden Werten praktisch ausgeschlossen werden. Zwischenzeitlich wurde der Test weiterentwickelt (z.B. mit Fibroscan®). Im klinischen Alltag ist er aber auch in seiner initialen Form praktisch.

Gut. 2003, doi.org/10.1136/gut.52.8.1200.
Verfasst am 18.1.24_HU, auf Anregung von Prof. Dr. med. Christoph Gubler, Zürich

CME

Das hereditäre Angioödem

- Das hereditäre Angioödem ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die sich oft bereits in der Kindheit erst-manifestiert.
- Zugrundeliegend besteht ein «C1-Inhibitor»-Mangel – infolge zu geringer Konzentration (Typ I) oder eingeschränkter Funktion (Typ II) –, was sich pathophysiologisch auf andere Signalwege (Bradykininfreisetzung, Komplementaktivierung, Koagulationskaskade) auswirkt.
- Kardinalsymptom ist eine plötzliche auftretende Schwellung im Gesicht, an Lippen, Hals (Larynxödem!), Händen, Füssen, Ge-

nitalien. Juckreiz und Urtikaria fehlen, zuweilen liegt ein serpiginöser Hautausschlag vor («Erythema marginatum»). In rund der Hälfte der Attacken bestehen Bauchschmerzen.

- Attacken können durch emotionalen Stress, körperliche Anstrengung, Infekte, Trauma und medizinische Interventionen ausgelöst werden. Sie dauern einige Stunden bis wenige Tage.
- Differentialdiagnostisch kommen andere Bradykinin-vermittelte (z.B. ACE-Hemmer) oder histaminerge Angioödeme (nach Insektenstich etc.) infrage.
- «The key to making the correct diagnosis is simply considering it» (sic!) – die Latenz von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung dauert im Schnitt fast zehn Jahre...

- Bei Verdacht Bestimmung des Komplementfaktors C4: ein tiefer Spiegel ist suggestiv für die Diagnose. Die Quantifizierung von C1-Inhibitor unterscheidet zwischen Typ I und II.
- Die Akuttherapie erfolgt durch Ersatz des fehlenden respektive dysfunktionalen C1-Inhibitors (z.B. Berinert™) oder über die Hemmung von Bradykinin. Eine Prophylaxe wird vor medizinischen Eingriffen empfohlen (zahnärztliche oder endoskopische Interventionen), diese ist auch mit anabolen Steroiden möglich: Androgene erhöhen transient die endogenen Konzentrationen von C1-Inhibitor und C4. Als Arzneimittelprodukte sind sie in der Schweiz aber nicht im Handel.

N Engl J Med. 2024, doi.org/10.1056/NEJMcps2307935.
Verfasst am 19.1.24_HU

Wirksam und gut toleriert

Orales Amphotericin B

Amphotericin B (AmB) ist das potenteste antifungale Medikament. Sein breites Spektrum gegen pathogene Pilze umfasst Spezies von *Candida*, Cryptokokken, Aspergillen und *Mucorales*. Auch gegen Leishmanien wird es verwendet. Es wirkt durch Porenbildung in der Plasmamembran der Pilze und ist in hohen Dosen fungizid. Resistenzen entwickeln sich selten. Seine Gabe ist bisher nur parenteral möglich, wobei beachtliche Toxizitäten in Kauf genommen werden müssen wie relevante Nierenfunktions- und Elektrolytstörungen (schwere Hypokaliämie). Mit liposomalem AmB gelang es, diese Nebenwirkungen abzuschwächen.

Dennoch bestehen schon lange Bestrebungen, ein orales AmB zu konstruieren. Dies scheint mit der Bildung eines Lipid-Nanokristall-Amphotericins (LNA) gelungen zu sein. Die nanokristalline Form schützt vor der Magensäure, sodass es unverändert in den Dünndarm gelangt. Dort wird das LNA von Makrophagen internalisiert, wonach die Nanokristalle aufbrechen. AmB liegt dann intrazellulär bereit. Genial ist, dass dadurch der übrige Körper und vor allem die Niere nicht in Kontakt mit AmB kommen. Verträglichkeit und Sicherheit wurden in einer Phase-1-Studie bereits evaluiert. In einer randomisierten Phase-2-Studie wurde die Wirksamkeit von oralem LNA bei HIV-Infizierten mit Kryptokokken-Meningitis gezeigt: Eine Dosis von 6×300 mg LNA täglich für zwei Wochen, anschliessend 4×300 mg täglich für weitere 4 Wochen hatte die gleiche antifungale Wirkung im Liquor (!) wie intravenöses AmB über 1 Woche. Die orale und parenterale AmB-Therapie wurden mit 2 Wochen respektive 1 Woche Flucytosin kombiniert. Die Therapien wurden standardmässig jeweils mit Fluconazol bis zur Vollendung der 10. Woche ergänzt. Bezüglich klinischer Wirkung bestanden für das Überleben nach 18 Monaten keine Unterschiede. LNA wurde gut toleriert. Ein Kreatininanstieg wurde bei oralem AmB über 6 Wochen nicht beobachtet, bei intravenösem AmB nach 1 Woche bei 43%. Anämie und Hypokaliämie waren bei intravenösen AmB signifikant häufiger.

Die Evidenz, dass die orale, nanokristalline Form von AmB bei Pilzinfektionen wirksam ist und dabei ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil aufweist, scheint stets solider zu werden. Diese Erfolgsstudie bei Immunsupprimierten mit meningealer Infektion bildet eine ermutigende Basis zum Studium anderer Pilzinfektionen mit oralem AmB.

Clin Infect Dis. 2023, doi.org/10.1093/cid/ciad440.
Verfasst am 16.1.24_MK

Häufig und schädlich



© vchalup / Adobe Stock

Ein Drittel der Weltbevölkerung raucht passiv mit, vor allem Kinder und Frauen sind betroffen.

Passivrauchen

Es wird geschätzt, dass rund ein Drittel der weltweiten Bevölkerung passiv, das heisst unfreiwillig raucht. Kinder und Frauen sind dabei überdurchschnittlich betroffen. Passivrauchende sind wie Raucherinnen und Raucher den karzinogenen Substanzen ausgesetzt und haben ein erhöhtes Risiko, zahlreiche Nikotin-assoziierte Erkrankungen zu entwickeln. Wie wahrscheinlich entstehen solche Krankheiten?

In einer Analyse von 7109 Publikationen von 1970–2022 wurden 410 Artikel identifiziert, in denen das relative Risiko für neun Nikotin-assoziierte Erkrankungen bei Passivrauchenden ermittelt wurde. Bei den meisten Studien handelte es sich um Fall-Kontroll-Studien oder prospektive Kohortenstudien. Am stärksten und mit der besten Evidenz waren die Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht, nämlich um 8% für eine koronare Herzkrankheit und um 5% für einen Stroke. Ebenso fand sich eine überzeugende Evidenz für eine erhöhtes, aber weniger eindrückliches Risiko von je 1% für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 oder eines Lungenkarzinoms. Aufgrund zahlenmässig weniger hochqualifizierter Studien war die Evidenz für die Assoziation mit folgenden Erkrankungen weniger deutlich und statisch nicht signifikant: Mammakarzinom, chronisch obstruktive Lungenkrankheit, Bronchitis und Pneumonie, Asthma und Otitis media.

Auch wenn diese Zahlen auf den ersten Blick klein erscheinen, ist ihr Ausmass von immenser quantitativer Bedeutung. Weltweit gehören kardiovaskuläre Erkrankungen zu den häufigsten Ursachen erhöhter Morbidität und Mortalität. Dabei sollen bereits geringe passive Rauchexpositionen genügen, um eine koronare Herzkrankheit zu begünstigen. Sowohl Lungenkarzinome als auch Typ-2-Diabetes reihen sich unter die zehn häufigsten Todesursachen. 2019 wurde geschätzt, dass rund 1,3 Millionen Todesfälle dem Passivrauchen zuzuordnen sind. Die Studie unterstreicht einmal mehr, dass Politik, Ärzteschaft und Präventionskampagnen gefragt sind, um in Regionen mit intensivem Nikotingenuss die Reduktion des Tabakkonsums voranzutreiben, um «Unschuldige» zu schützen.

Nat Med. 2024, doi.org/10.1038/s41591-023-02743-4.
Verfasst am 16.1.24_MK