

Journal Club

Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Hodgkin-Lymphom

Kardiale Spätschäden verhindern

Kardiale Schäden gehören zu den häufigsten Spätfolgen nach der Therapie des Hodgkin-Lymphoms. Bestrahlung und Doxorubicin verantworten die Kardiotoxizität. In der Folge wurden Häufigkeit und Intensität der Bestrahlung reduziert eingesetzt. Der dadurch verminderte Therapieeffekt wurde durch Erhöhung der Doxorubicindosis von 200 auf 250 und 300 mg/m² kompensiert, dessen Toxizität man pharmakologisch mit Dexrazoxan zu senken erhoffte. Waren diese Umstellungen sinnvoll? Eine Kohorte von 2563 Kindern mit Morbus Hodgkin (intermediate bis high risk) im Alter von durchschnittlich 15 Jahren wurde über 23,5 Jahre nach Therapie analysiert. Die Häufigkeit schwerer oder fataler Kardiopathien reduzierte sich mit diesen Anpassungen erfolgreich von 9,6 auf 6,2%.

JAMA Netw Open. 2024.
doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.51062.
Verfasst am 22.1.24_MK

Frühstadium Mammakarzinom

Präoperatives MRT – keine Radiotherapie

Die adjuvante Bestrahlung ist Standard bei Frühstadien des Mammakarzinoms, die brusterhaltend behandelt werden. Bisher wurde erfolglos versucht, eine Subgruppe von Patientinnen zu definieren, bei denen man ohne Nachteile auf die Radiotherapie verzichten könnte. Es scheint, dass mit einem präoperativen Magnetresonanztomogramm (MRT) diese Subgruppe identifiziert werden kann. 201 Patientinnen mit Mammakarzinom cT1N0, die in einem MRT vor der Operation lediglich eine umschriebene unifokale Läsion <20 mm und im Operationspräparat keine ungünstigen histopathologischen Merkmale aufwiesen, wurden ohne Bestrahlung therapiert. Bei 1%, das heisst bei zwei Patientinnen, trat nach 4,5 respektive nach 7,5 Jahren ein Lokalrezidiv auf. Fernmetastasen fand man nicht.

Lancet. 2023.
doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02476-5.
Verfasst am 22.1.24_MK

Leberzirrhose

Allopurinol verhindert Komplikationen

Bei Leberzirrhose basieren viele Komplikationen auf der gestörten Interaktion von Darmbakterien und Leber. Die ungehemmte Translokation von Endotoxinen und Bakterien führt zu Peritonitis, Aszites und Enzephalopathie. Allopurinol hat neben seiner Harnsäure-senkenden Wirkung viele antientzündliche Effekte, die bei 100 Personen mit dekompensierter Leberzirrhose placebokontrolliert überprüft wurden. Nach 6 Monaten 300 mg 1x/Tag waren sämtliche Komplikationen gegenüber der Kontrollgruppe weniger häufig: Enzephalopathie um 64%, Aszites und Varizenblutungen um je 67%, bakterielle Peritonitis um 75%, hepatorenales Syndrom um 80%. Die Resultate sind eindrücklich, doch die Studienzahlen zu klein, um Allopurinol routinemässig bei Leberzirrhose einzusetzen.

Am J Med. 2024.
doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.09.016.
Verfasst am 22.1.24_MK

CME

Orales Paracetamol

- Paracetamol ist das Schmerzmittel, das am häufigsten gegen Kopfschmerzen, Halsweh sowie Fieber verwendet wird.
- Paracetamol hemmt die Cyclooxygenase und damit die Produktion von Prostaglandin und Thromboxan. Zusätzlich scheint es noch andersartige Analgesieeffekte auszuüben.
- Im Vergleich mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist die Wirksamkeit von Paracetamol bei akuten Schmerzen geringer, das Nebenwirkungsprofil aber besser.
- Paracetamol ist als Einzelsubstanz und in Kombination mit zahlreichen anderen

Substanzen wie zum Beispiel Dextromethorphan, Pseudoephedrin, Codein, Tramadol und Ibuprofen erhältlich.

- Die orale Einzeldosis beträgt 500 mg bis 1 g. Die Maximaldosis von 1 g 6-stündlich = 4 g pro 24 Stunden sollte nicht überschritten werden. Paracetamol kann mit und ohne Nahrung eingenommen werden.
- Paracetamol kann sowohl in der Schwangerschaft als auch beim Stillen eingenommen werden.
- Nebenwirkungen sind selten, sie sind dosisabhängig. Die Hepatotoxizität ist am bedeutendsten.
- Das Risiko eines Leberschadens ist erhöht bei Gewicht <50 kg, Unterernährung, Ka-

chexie, Gebrechlichkeit, Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen, chronischem Alkoholabusus und Langzeitgebrauch von Leberenzyminduktoren (zum Beispiel Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut). Paracetamol in diesen Situationen niedrig dosieren!

- Im Weiteren sind bei Dosen >3 g pro 24 Stunden gastrointestinale Blutungen und Hypertonie zu beachten. Im Gegensatz zu NSAR besteht keine relevante Nephrotoxizität.

BMJ. 2023, doi.org/10.1136/bmj-2022-070753.
Verfasst am 20.1.24_MK

COPD

Therapie der akuten Exazerbation

Die Standardtherapie der akut exazerbierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist überschaubar: die wesentlichen Eckpfeiler sind Antibiotika und systemische Steroide. Der Nutzen von antimikrobiellen Substanzen («antibiotic stewardship») kann zudem mittels Klinik und Biomarker abgewogen werden: Bestehen keine Hinweise auf einen infektiösen Auslöser der Exazerbation (konkret: kein pneumonisches Infiltrat, kein purulentes Sputum, C-reaktives Protein <20 mg/l), kann auf Antibiotika primär verzichtet werden [1].

Jetzt wird auch der routinemässige Einsatz von systemischen Steroiden hinterfragt [2]. In die STARR2-Studie («studying acute exacerbations and response») wurden 308 Patientinnen und Patienten mit spirometrisch dokumentierter COPD und ≥ 1 Exazerbation in den letzten 12 Monaten eingeschlossen und in zwei Gruppen («blood eosinophil-guided treatment» respektive «standard treatment») randomisiert. Im Rahmen einer nächsten Exazerbation erhielten die Studienteilnehmenden im Standardarm Prednisolon (30 mg) und Antibiotika für 14 Tage, in der Eosinophilengruppe Prednisolon bei peripherer Eosinophilie ($\geq 2\%$ im Differentialblutbild) respektive Placebo bei tieferen Werten. Antibiotika wurden in jedem Fall gegeben. Ein Therapieversagen war als die Notwendigkeit für eine erneute Behandlung mit Antibiotika und Steroiden, Hospitalisation oder Tod innerhalb der ersten 30 Tage definiert.

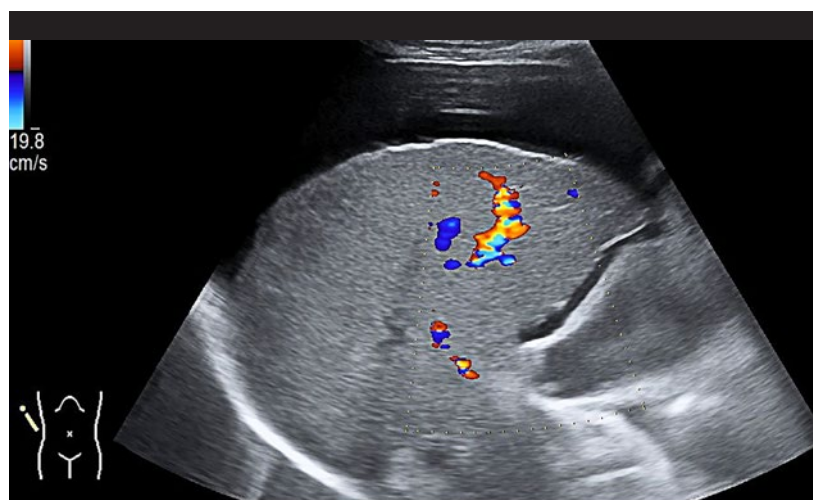
Während der Studienzeit kam es zu 144 Exazerbationen: 73 in der Eosinophilengruppe, 71 in der Standardgruppe. Der Endpunkt wurde in 14 Fällen (19%) im Eosinophilenarm, in 23 (32%) in der Standardgruppe erreicht – dies entspricht 40% weniger Therapieversagen unter einer Steroidtherapie, die nach Eosinophilenzahl gesteuert wird. Das Ausmass der Bluteosinophilie identifiziert damit Patientinnen und Patienten, die bei einer ambulant behandelten COPD-Exazerbation von systemischen Steroiden profitieren – und reduziert umgekehrt die generelle Exposition gegenüber den unerwünschten Wirkungen einer Steroidtherapie. Dies ist ein eleganter Ansatz, bei dem anhand von Surrogatmarkern Therapieentscheidungen individualisiert getroffen werden. Cave: Neben methodologischen Schwächen bezieht sich die Studie nur auf ambulante und tendentiell eher weniger kranke Individuen ...

1 Chest. 2013, doi.org/10.1378/chest.13-0518.

2 Lancet Respir Med. 2024, doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00298-9.

Verfasst am 23.1.24_HU

Leberzirrhose



Fortgeschrittene Leberzirrhose mit perihepatischem Aszites.

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Christoph Gubler, Stadtspital Zürich

Wann Albumin geben?

Eine dekompensierte Leberzirrhose geht mit verschiedenen schweren Komplikationen (Aszites, Enzephalopathie, Infekten, Blutung, Nierenschädigung) einher. Eine internationale Expertengruppe der American Gastroenterological Association hat anhand der aktuellen Evidenzlage 12 Empfehlungen («best practice advices») zum Einsatz von vasoaktiven Substanzen und Albumin zusammengestellt. Der folgende Fokus beschränkt sich auf die Indikationen zum Gebrauch von intravenösem Albumin:

1. Bei einer **grossvolumigen Parazentese (>5 Litern)** sollte Albumin verabreicht werden. Im Rahmen einer grossvolumigen Parazentese kommt es zu Vasodilatation und Hypotonie («post-paracentesis circulatory dysfunction»), konsekutiv auch zu einer akuten Nierenschädigung. Das entsprechende Risiko wird mit einer Albuminsubstitution reduziert. Robuste Endpunkte dazu fehlen allerdings.

2. Eine Albumingabe sollte bei Diagnose einer **spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP)** erwogen werden. Wird eine SBP mit Antibiotika und Albumin behandelt, kommt es seltener zu akuter Nierenschädigung (10 vs. 33%) und Tod (10 vs. 29%). Cave: Liegt ein anderer Infektfokus als eine SBP vor, bringt Albumin nichts und die unerwünschten Wirkungen (Lungenödem!) überwiegen.

3. Albumin ist der präferierte Volumenexpander bei hospitalisierten Zirrhosepatientinnen und -patienten mit Aszites und **akuter Nierenschädigung**. In dieser Konstellation sollte ein Volumentrial mit Albumin durchgeführt werden – die Effekte auf das intravasale Volumen sind besser als mit isotoner Kochsalzlösung. Ein fehlendes Ansprechen der Nierenfunktion ist eines der Diagnosekriterien für das Vorliegen eines hepatorenalen Syndromes.

4. Auf Albumininfusionen **verzichtet** werden sollte bei Zirrhose und unkompliziertem Aszites. Tiefe Albuminkonzentrationen sind ein Surrogat für den Schweregrad der Grundkrankheit. Eine Korrektur ist nutzlos: Das Risiko für Infektionen, Nierenfunktions-schädigung oder Tod wird nicht reduziert.

Fazit: Eine intravenöse Albuminsubstitution ist bei Leberzirrhose nach grossvolumiger Parazentese, bei der SBP und im Rahmen einer akuten Nierenschädigung indiziert – für alles andere besteht keine Evidenz.

Gastroenterology. 2024, doi.org/10.1053/j.gastro.2023.10.016.
Verfasst am 24.1.24_HU