

Journal Club

Weekly Briefing

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

Wissenschaftliche Redaktion Swiss Medical Forum

Epstein-Barr-Virus

Reaktivierung bei kritisch Kranken

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) hat eine hohe Seroprävalenz in der Bevölkerung – im Unterschied zu anderen Herpesviren (Zytomegalievirus!) ist die Inzidenz einer Reaktivierung bei Immunkompetenten mit schwerer Krankheit bisher wenig untersucht. Gemäss dieser prospektiven Multizenterstudie kommt es bei rund der Hälfte der kritisch Kranken auf einer Intensivstation zu einer EBV-Reaktivierung (70/129, 54%). Eine Reaktivierung geht mit höherer Morbidität einher: längere Beatmungszeit, septischer Schock und Notwendigkeit einer Hämofiltration. Die Unterschiede in der Mortalität waren statistisch nicht signifikant. Ein kausaler Zusammenhang zum Outcome lässt sich nicht herstellen: Eine EBV-Reaktivierung scheint vor allem ein Surrogatmarker für einen schweren Krankheitsverlauf zu sein.

Intensive Care Med. 2024,
doi.org/10.1007/s00134-024-07345-3.
Verfasst am 17.3.24_HU

Zentralvenenkatheter

Rate schwerwiegender Komplikationen

Etwa 3% der Patientinnen und Patienten mit einem Zentralvenenkatheter (ZVK) entwickeln eine oder mehrere schwere Komplikationen. Zu diesem Schluss kommt eine systematische Übersicht aus 130 Studien, publiziert zwischen 2015–2023 mit einem Datensatz aus insgesamt 214 325 ZVKs (Jugularis >> Subclavia >> Femoralis). Die drei häufigsten Komplikationen bei der Kathetereinlage waren: inkorrekte Platzierung (20/1000 Katheter), arterielle Punktion (16/1000) und Pneumothorax (4/1000); deutlich tiefer war die Rate mit einer konsequent ultraschallgesteuerten Einlage – sie sollte heute eigentlich Standard sein. Im weiteren Verlauf über die folgenden drei Tage kamen Malfunktion (5,5/1000 Kathetertage), Infekt (4,8/1000) und katheterassoziierte Thrombose (2,7/1000) hinzu.

JAMA Intern Med. 2024,
doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8232.
Verfasst am 18.3.24_HU

Vintage Corner

Pemberton's sign: retrosternale Struma

Das Pemberton-Zeichen wurde von H.S. Pemberton (1891–1956) in einem Elfzeiler im Lancet beschrieben. Es wird mit ausgestreckten Armen durchgeführt – über Kopf, das heisst beidseits berühren die Arme die Ohren. Es ist positiv, wenn sich über 1–3 Minuten faziale Stauung, Zyanose, Unbehagen entwickeln, und suggeriert eine grosse retrosternale Struma, die eine transiente obere Einflusstauung provoziert. Pathophysiologisch verschliesst die Struma als Korken die obere Thoraxapertur. Alternativ wurde postuliert, dass die Schlüsselbeine bei der Armelevation die venösen Strukturen wie ein Nussknacker komprimieren. Sympathisch ist die bescheidene Tonalität des Erstbeschreibers: «doubtless the sign has been described before and even bears a name, but I am unaware of it».

Lancet. 1946, doi.org/10.1016/S0140-6736(46)91790-4.
Verfasst am 23.3.24_HU

CME

Subakute Thyreoiditis

- Die subakute Thyreoiditis (sT) stellt den Prototyp einer destruktiven Thyreoiditis dar. Synonym verwendet werden auch «subakute granulomatöse Thyreoiditis» oder «Thyreoiditis de Quervain».
- Die pathophysiologischen Mechanismen sind nicht vollständig bekannt – es scheint sich um einen postviralen inflammatorischen Prozess zu handeln, ausgelöst etwa durch Coxsackieviren, Mumps, SARS-CoV-2.
- Klinisch präsentiert sich die sT mit den Symptomen eines vorausgehenden viralen Atemwegsinfekts, Schwellung und Schmerzen über der Schilddrüse mit Ausstrahlung in den Kiefer oder die Ohren, dazu der Klinik

einer Thyreotoxikose mit Sinustachykardie und Fieber (gut 30% der Fälle). Bei der Untersuchung findet sich eine verhärtete, schmerzhafte Schilddrüse.

- Im Labor zeigen sich erhöhte Entzündungszeichen (C-reaktives Protein, Blutsenkungsreaktion >50 mm/h, Leukozytose), im Schilddrüsenpanel ein erniedrigtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH). Der Quotient der freien Schilddrüsenhormone [T3 (ng/dl) / T4 (µg/dl)] kann diagnostisch hilfreich sein. Ein Wert <20 weist auf eine destruktive Thyreoiditis hin, Werte >20 finden sich bei Morbus Basedow oder toxischem Adenom.
- Die Differenzierung der Thyreotoxikose erfolgt mit der Schilddrüsenzintigraphie: bei sT zeigt sich eine weitgehend fehlende Radioiodaufnahme.

- Die Behandlung erfolgt primär mit nicht-steroidalen Antirheumatika, Glukokortikoiden kommen bei fehlender Antwort oder schwerer Symptomatik zum Einsatz. Eine Betablockade kann zur Verminderung thyreotoxischer Symptome und zur Verhinderung atrialer Arrhythmien sinnvoll sein.
- Durch die Leckage von Schilddrüsenhormonen aus destruierten Follikeln stellt sich eine transiente Hyperthyreose während 2–8 Wochen ein, nach Ausbrennen eine euthyreote Phase, variabel gefolgt von einer hypothyreoten Stoffwechsellaage. Zu einer vollständigen Erholung kommt es bei >85% der Erkrankten.

N Engl J Med. 2024, doi.org/10.1056/NEJMcp2312724.
Verfasst am 23.3.24_HU

Interleukin-23

Immunsuppression durch Autoantikörper

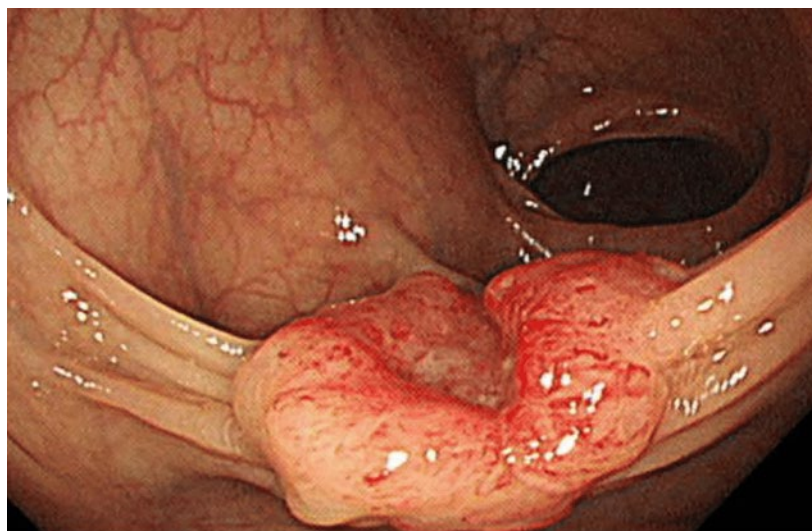
Zytokine sind kleine Eiweissmoleküle, die wesentlich an der Regulation der immunologischen Antwort beteiligt sind. Autoantikörper (AAK) gegen Zytokine unterdrücken die Zytokin-assoziierte regulative Funktion, sodass Infektionen einen schweren Verlauf nehmen. Dies ist beispielsweise der Fall bei AAK gegen Interferon- γ , die bei Infektionen mit Mykobakterien den Verlauf verschlechtern, oder bei AAK gegen Interleukin-(IL-)17 bei der chronischen mukokutanen Candidiasis. Des Weiteren führen AAK gegen IL-6 zu gefährlichen Staphylokokken-Infektionen und AAK gegen Typ-1-Interferone zu einem schweren Verlauf bei COVID-19.

Eine internationale Forschergruppe berichtet nun von der zentralen Bedeutung von AAK gegen IL-23, in deren Folge ungewöhnliche und opportunistischen Infektionen mit Bakterien, Mykobakterien und Pilzen auftreten. Die Entdeckung machten sie bei Thymom-Patientinnen und -Patienten, bei denen die Produktion von AAK gegen IL-23 am häufigsten vorkommt. Bei jeder vierten Person mit einem Thymom lassen sich AAK gegen IL-23 nachweisen. Die AAK schwächen oder neutralisieren IL-23, wodurch die Aktivierung von Interferon- γ , IL-17 und -22 sowie Granulozyten-Makrophagen-Wachstumsfaktor abgeschwächt wird oder ausbleibt. Die Folge dieses Stimulationsverlusts betrifft CD4-T-Zellen, lymphatische Killerzellen und Mukosa-assoziierte T-Zellen. Das daraus entstehende Infektionsmuster besteht aus Infektionen mit zahlreichen gramnegativen Bakterien (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Burkholderia*), Nocardien, Mykobakterien und verschiedenen Pilzen (*Candida*, *Pneumocystis*). Es wurde gezeigt, dass der Neutralisationsgrad dieser AAK parallel mit dem Schweregrad der Erkrankung einhergeht: Bei Patientinnen und Patienten mit chronisch-disseminierten Infektionen oder ungewöhnlichen chronischen intrakraniellen Infektionen lag eine vollständige Blockade der IL-23-Stimulation vor, während bei solchen mit lokalisierten opportunistischen Infektionen nur eine partielle Neutralisierung nachweisbar war. Man darf daraus schliessen, dass IL-23 eine bedeutende Funktion in der Abwehr gegen intra- und extrazelluläre Pathogene hat.

Mit dieser Arbeit wurde auch klargestellt, dass AAK gegen IL-12, die bei Thymom-Erkrankten ebenfalls häufig vorkommen, für die Immunsuppression nicht von Bedeutung sind.

N Engl J Med. 2024. doi.org/10.1056/NEJMoa2210665.
Verfasst am 26.3.24_MK

Kolonkarzinom-Screening



© 2022 by Gong EJ, et al. Licensee MDPI, Basel, Switzerland; CC BY.

Koloskopie: frühes kolorektales Karzinom / High-Grade-Dysplasie (Auszug Fig. 1 [3]).

Künftig im Blut statt im Stuhl?

Die Frühentdeckung von kolorektalen Karzinomen ist entscheidend für die Prognose dieser häufigen Krebserkrankung: Das 5-Jahres-Überleben bei lokaler Erkrankung beträgt >90%, beim Vorliegen von Metastasen <15%. Das beste Screening bietet heute die Koloskopie, bei der auch präkanzeröse Läsionen erfasst und entfernt werden können (Abbildung). Dem hohen Aufwand dieser Screenings stehen die einfachen Stuhl-Screeningtests gegenüber, die ohne Vorbereitung und regelmässig (z.B. 1–2-jährlich) durchgeführt werden können. Der weitem empfohlene Test dazu ist der «fecal immunochemical test» (FIT), mit dem okkultes Blut im Stuhl entdeckt wird, das als Marker für das Vorliegen einer malignen Läsion gilt. Der fäkale Blutnachweis als Screening bei asymptomatischen Personen reduziert sowohl die Häufigkeit als auch die Todesfälle des kolorektalen Karzinoms.

Die Prüfung von zwei neuen Screeningtests [1, 2] ist in derselben Ausgabe des New England Journal of Medicine veröffentlicht worden:

Der Multitarget-Stuhl-DNS-Test (MTSDT) weist verschiedene krebstypische DNS-Mutationen in Karzinomzellen nach, die im Stuhl ausgeschieden werden [1]. Gleichzeitig wird in diesem Test okkultes Blut im Stuhl detektiert. Der MTSDT wurde bei 20 176 >40-jährigen Personen getestet und mit dem FIT verglichen. Die MTSDT-Sensitivität für Karzinome lag bei 94%, für präkanzeröse Läsionen bei 43%. Der FIT im Vergleich zeigte mit 67% und 23% signifikant tiefere Sensitivitäten. Die Spezifität des MTSDT betrug 93%, die des FIT 96%. Dies bedeutet, dass mit MTSDT mehr Karzinome und Präkanzerosen als mit FIT entdeckt werden, allerdings auf Kosten einer relevanten Anzahl unnötiger Koloskopien.

Beim DNS-Blut-Test (DBT) dagegen wird nach krebstypischen genomischen Veränderungen und aberrierenden Methylierungen gesucht, die in DNS-Fragmenten aus dem kolorektalen Karzinom ins Blut gelangen [2]. Der DBT wurde bei 7861 >45-jährigen Personen getestet. Die Sensitivität bei Karzinomen betrug 83%, bei präkanzerösen Adenomen 13%. Die Spezifität lag bei 90%.

Screeningtests sollen breit einsetzbar, leicht zugänglich und mit wenig Aufwand durchführbar sowie bezahlbar sein. Für das kolorektale Krebs-Screening hat eine Blutentnahme bei Patientinnen und Patienten vermutlich eine höhere Akzeptanz als ein Fäkaltest, da das Testblut leicht zusammen mit dem Blut für Routine-Laborbestimmungen abgenommen werden kann. Der DBT scheint mit seiner hohen Sensitivität und Spezifität dafür in Zukunft ein ausgezeichneter Kandidat zu sein.

1 N Engl J Med. 2024. doi.org/10.1056/NEJMoa2310336.

2 N Engl J Med. 2024. doi.org/10.1056/NEJMoa2304714.

3 J Pers Med. 2022. doi.org/10.3390/jpm12060963.

Verfasst am 29.3.24_MK