

# Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

## Fokus auf... COVID-19 oder Influenza oder beides?

Klinische Charakteristika	Influenza	SARS-CoV-2
Jahreszeit	Saisonal, Winterhalbjahr	Perennial
Infektiosität*	Tiefer als SARS-CoV-2	Hoch
Ansteckend	Bei Symptombeginn	Mindestens 48 Stunden vor erstem Symptom
Inkubationszeit	1–4 (median 2) Tage	2–14 (median 5) Tage
Symptome (bei beiden Infekten sehr oft mild oder fehlend)	Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Husten, Myalgien, Halsweh, Abgeschlagenheit	Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Husten, Myalgien, Halsweh, Abgeschlagenheit
Relativ agensspezifisch	Rhinitis («verstopfte» Nase)	Anosmie, Atemnot
Symptommaximum	Erste Woche	Zweite und dritte Woche
Alter:		
Kinder/Jugendliche	Sehr häufig, <2 Jahre Risikogruppe	Eher selten, meist mild, systemisches Entzündungssyndrom
Alter >65 Jahre	Risikogruppe	Risikogruppe
Diagnostik	RT-PCR, Antigenteste	RT-PCR, Antigenteste bislang wenig sensitiv, Serologie
Impfstoffe	Mehrere, jährlich, von Saison zu Saison unterschiedlich wirksam	Noch keine

\*Infektiosität bei beiden Infekten massiv einschränkbar durch Hygiene- und Distanzregelungen sowie Maskentragen.

RT-PCR: «reverse transcription-polymerase chain reaction»

JAMA Insights 2020, doi.org/10.1001/jama.2020.14661.

Verfasst am 22.08.2020.

## Praxisrelevant

### Bariatrische Chirurgie: Mortalitätsdaten

Die bariatrische Chirurgie hat einen erwiesenen Effekt auf die Remission adipositasinduzierter Komorbiditäten, namentlich von Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2. Welches ist ihr Effekt auf die Gesamtmortalität?

Im Rahmen des «Ontario Bariatric Network» (Kanada) wurden Mortalitätsdaten von je 13679 Patienten mit bariatrischer Chirurgie (in mehr als 80% ein Magenbypass) mit einer ebenso grossen Zahl vergleichbarer, aber nicht operierter Patienten nach 4,9 Jahren erhoben. Die Mortalität der bariatrisch operierten Patienten betrug 1,4%, jene der nicht operierten signifikant höhere 2,5%. In der Altersgruppe über 55 Jahre akzentuierte sich der Unterschied: Mortalität 2,8% in der Operationsgruppe versus 6,1% in der konservativ behandelten Gruppe. Die absolute Risikoreduktion in dieser

Gruppe von 3,3% entspricht einer NNT («number needed to treat») von etwa 33.

Ann Intern Med. 2020, doi.org/10.7326/M19-3925.

Verfasst am 23.08.2020.

### Magenbypass: Wie kommt die metabolische Verbesserung zustande?

Die Remission des Diabetes mellitus Typ 2 nach Magenbypass war bislang nicht ganz geklärt: Könnten neben dem Gewichtsverlust noch Änderungen im intestinalen Mikrobiom, im Gallensäurenmetabolismus, bei den intestinalen glukoregulierenden Peptiden (Glukagon, gastrointestinales Peptid) oder gar hypophysäre Peptide (Neuropeptid Y, Ghrelin) eine Rolle spielen?

Es scheint ganz einfach: Es ist der Gewichtsverlust allein! Insulinproduktion (Erholung der Beta-Zellen) und Insulinsensitivität verbesserten sich bei operierten und nicht operierten Patienten gleichermaßen. Der Gewichtsverlust hatte in den beiden Gruppen 18% betragen, der initiale Body-Mass-Index war mit etwa 43 kg/m<sup>2</sup> identisch gewesen.

Die Studien etablieren die Bypassoperation also als rein symptomatische Therapie, die aber auch einen Überlebensvorteil – wenn auch zum Preis einer invasiven Intervention – mit sich bringt. Anders ausgedrückt: Hoffnung für bessere medikamentöse/diätetische/verhaltenstherapeutische Methoden zur Gewichtsreduktion.

N Engl J Med. 2020, doi.org/10.1056/NEJMoa2003697.

Verfasst am 23.08.2020.

## Neues aus der Biologie

### Wirtsstoffwechsel und Tumormetastasierung: Eisen

Ferroptose ist ein seit knapp zehn Jahren bekannter Mechanismus des programmierten Zelltodes. In Geweben oder Körperflüssigkeiten mit hoher Eisenkonzentration (z.B. Blut) können (Fremd-)Zellen durch eiseninduzierte Lipidperoxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in deren Membran ausgeschaltet werden. Primär hämatogen metastasierende Tumorzellen haben deshalb ein ziemlich schlechtes Schicksal, sie müssen auf antioxidative Hilfen, zum Beispiel durch Glutathion hoffen. Im Gegensatz zur lymphogenen Route: Maligne

Melanomzellen nehmen in der Lymphe eine einfach gesättigte Fettsäure (Oleat, Bestandteil der lymphotypisch hohen Konzentration an Triglyzeriden) auf, die in der Folge wie ein Abfangjäger die mehrfach ungesättigten Fettsäuren vor der Peroxidation und damit die Tumorzellen vor dem Zelltod schützt. Diese durch die Lymphe vermittelte Protektion scheint beim sekundären Übertritt der Melanomzellen ins Blut, das heisst nach Passage des regionären Lymphknotens, zu persistieren.

*Nature 2020, doi.org/10.1038/s41586-020-2623-z.*

*Verfasst am 22.08.2020.*

### Wirtsstoffwechsel und Tumormetastasierung: B<sub>12</sub>/Methylmalonsäure

Die Methylmalonsäure, die unter Regulation des Vitamin B<sub>12</sub> in Succinat (Co-Enzym A) umgewandelt und in den Krebszyklus eingeschleust wird, kann ein Programm einer Tumorgenexpression induzieren, die in den Tumorzellen einen metastasierenden Phänotyp induziert. Die Tatsache, dass die Methylmalonsäure (als Derivat zirkulierender Fettsäuren) mit zunehmendem Alter ansteigt, könnte die altersabhängig erhöhte Inzidenz metastasierter Neoplasien (mit-)erklären.

*Nature 2020, doi.org/10.1038/s41586-020-2630-0.*

*Verfasst am 22.08.2020.*

### Relevant für SARS-CoV-2-Impfstoffe (1)

Neutralisierende SARS-CoV-2-IgG-Antikörper werden schon Tage nach Krankheitsausbruch gegen das Rezeptorprotein S(pike) produziert. Sie weisen eine breite Palette verschiedener Bindungssequenzen (variable Regionen) auf, die über die Zeit nur eine minime Mutationsfrequenz zeigen. Häufig scheinen sich diese spezi-

fischen SARS-CoV-2-Antikörper aus vorbestehenden (vor der COVID-19-Epidemie schon nachweisbaren) Vorstufen-Antikörpern zu entwickeln, zum Beispiel als Folge früherer coronabedingter «common cold»-Erkrankungen. Die Stimulation dieser Vorstufen-Antikörper durch ein Impfantigen scheint als Ziel lohnend.

*Cell 2020, doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.044.*

*Verfasst am 23.08.2020.*

### Relevant für SARS-CoV-2-Impfstoffe (2)

Beim Ausbruch in Wuhan beinhaltete die Aminosäuresequenz des Spikeproteins an der Stelle 624 die Aminosäure Asparagin (D624), die im Verlaufe der Pandemie fast vollständig durch Glycin (G624) ersetzt wurde. Diese Mutation wurde erstmals im Februar in Europa gesehen und scheint einen Überlebensvorteil für SARS-CoV-2 mit erhöhter Infektiosität zu vermitteln. Die Präsentation einer G624-Sequenz im zur Impfung verwendeten Antigen könnte also einen wirksameren Antikörper induzieren.

*Cell 2020, doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043.*

*Verfasst am 23.08.2020.*

## Nicht ganz ernst gemeint

### Hatten die Grossmütter recht?

In Vorbereitung auf die kältere Jahreszeit findet eine Metaanalyse/systematische Review, dass Honig sowohl die Hustendauer als auch die Hustenintensität bei oberen Atemwegsinfekten reduziert.

14 kontrollierte, randomisierte Studien konnten ausgewertet werden, 9 davon bei Kindern; leider waren nur 2 durch einen Placebo-Arm kontrolliert. Die verwendeten Honigmittel (reiner Honig, dominante pflanzliche Herkunft des Honigs, Honig enthaltende Präparate) waren heterogen [1].

Angesichts der seltenen Nebenwirkungen\* sei kurz und bündig methodisch nicht zu streng geurteilt. Zu hoffen, dass eine gut propagierte Honigverschreibung durch die Ärztinnen und Ärzte die Angehörigen/Patient(inn)en überzeugt, dass kein – bei dieser Krankheit sowieso fast nie indiziertes – Antibiotikum verschrieben werden muss. Eine Analyse der Cochrane-Datenbasis ist zu vergleichbaren Schlussfolgerungen gekommen [2].

\* Dazu sind aber auch die Stichverletzungen der Imker sowie bakterielle und toxische Kontaminationen zu rechnen!

1 *BMI Evid Based Med. 2020,*

*dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111336.*

2 *Cochrane Database Syst Rev. 2014,*

*doi.org/10.1002/14651858.CD007094.pub4.*

*Verfasst am 22.08.2020.*



Eine Metaanalyse zeigt, dass Honig sowohl die Hustendauer als auch die Hustenintensität bei oberen Atemwegsinfekten reduziert (ID 38002775 © Juefraphoto | Dreamstime.com).

### Aus Schweizer Feder

#### Chronische tubulointerstitielle Nephropathie: an genetische Ursachen denken!

Chronische tubulointerstitielle Nephropathien sind wichtige Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz. Sie werden traditionell vorwiegend medikamentösen Nebenwirkungen und im Sinne von Spätfolgen rezidivierenden Infekten und Entzündungen zugeschrieben.

Es gibt aber auch genetische, autosomal-dominant vererbte Ursachen, die sogenannte autosomal-dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankung (ADTKD). Charakteristisch sind Tubulusepithelschäden, interstitielle Fibrose und keine bis diskrete glomeruläre Veränderungen und eine nur diskrete Proteinurie (<1g/24 Stunden). Es gibt verschiedene monogen bedingte Ursachen einer ADTKD, die weitaus wichtigsten sind aber Mutationen im Uromodulin- (UMOD, siehe Abbildung) und im Mucin-1-(MUC-1)-Gen.

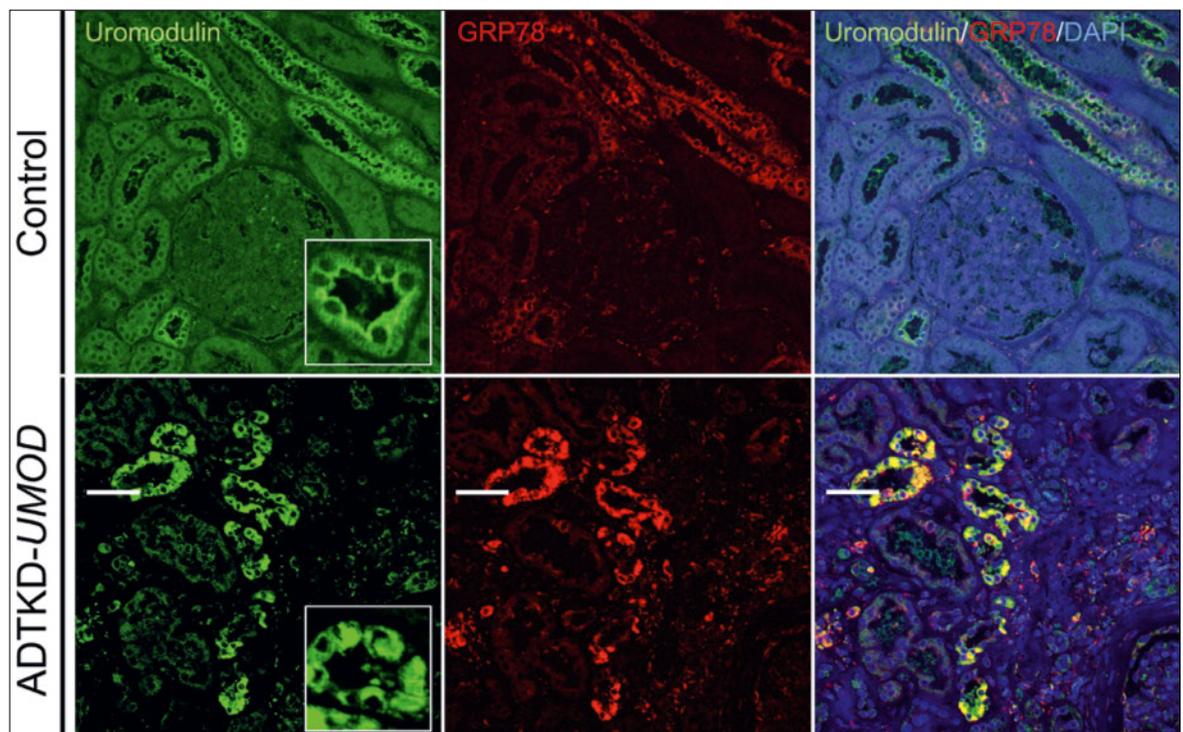
Eine internationale Kohorte (726 Patienten aus 429 Familien aus den USA, Belgien und der Schweiz) wurde nun analysiert. Beide Genotypen führen innert gut fünf Dekaden zur terminalen Niereninsuffizienz, der UMOD-Genotyp ist charakterisiert durch eine kontinuierlich steigende Inzidenz von Gicht. Diese Form kann auch durch tiefe Urinkonzentrationen von Uromodulin vermutet werden.

Als Konsequenz: Bei positiver Familienanamnese, progredienter Niereninsuffizienz, geringgradiger Proteinurie und Gicht schon bei jüngeren und mittelalterlichen Patienten (UMOD) sowie fehlenden anderen Erklärungen daran denken. Eine genetische Testung auf den UMOD-Defekt ist relativ einfach, im Falle von MUC-1 eher anspruchsvoll.

*Kidney Int. 2020, doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.038.*

*Verfasst am 20.08.2020.*

Das «Kurz und bündig» gibt es noch aktueller «online first» unter [medicalforum.ch](http://medicalforum.ch) sowie als Podcast unter [emh.ch/podcast](http://emh.ch/podcast) oder in Ihrer Podcast-App unter «EMH Journal Club»!



Nierenbiopsie eines Patienten mit autosomal-dominanter tubulointerstitieller Nierenerkrankung aufgrund einer Uromodulin-(UMOD-)Mutation (ADTKD, untere Reihe) im Vergleich zu einer gesunden Kontrolle (obere Reihe). In der Immunofluoreszenz zeigt sich eine abnorme Akkumulation des mutierten Uromodulins (grün, links) in den Zellen des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife. Ebenso die Aktivierung der sogenannt ungefalteten Proteinantwort mit deutlich vermehrter Expression ihres Regulators, dem «Glukose-regulierten Protein 78» (GRP-78, rot, Mitte). Dies ist Ausdruck einer sogenannten Stressreaktion des endoplasmatischen Retikulums. Rechts sind die beiden Färbungen überlagert und beweisen die Lokalisation in den gleichen Zellen. Zellkerne sind in der Superpositionsansicht blau gefärbt durch DAPI (40,6-Diamidin-2-phenylindol). Balken = 50 µm. Für diese sehr schönen Abbildungen danken wir ganz herzlich I. Dufour, E. Olinger und O. Devuyt (Institut für Physiologie, Universität Zürich).