

LITERATUR IM KÜRZE 4/2024

W. HASIBEDER

KARDIALE KOMPLIKATIONEN BEI ERWACHSENEN MIT RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFEKTION

In dieser Studie aus den USA wurden retrospektiv Inzidenz und Art kardialer Komplikationen bei hospitalisierten Patient:innen mit akuter Respiratory Syncytial Virus (RSV) Erkrankung erhoben. Insgesamt wurden 6248 Patient:innen (mittleres Alter 73 Jahre) mit positiven RSV Test inkludiert.

23% der Patient:innen erlitten eine kardiale Komplikation (akute Herzinsuffizienz; Myokardschädigung; hypertensive Krise; ventrikuläre Tachykardie; kardiogener Schock). Eine akute Herzinsuffizienz war mit 15,8% die häufigste kardiale Komplikation eine RSV Infektion. Patient:innen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen wiesen das höchste Risiko für kardiale Infektionskomplikationen auf (33% versus 8,5%). Insgesamt wurden 18,6% der Patient:innen mit RSV Infektion auf einer Intensivstation behandelt; 5% starben während des Hospitalaufenthalts. Patientinnen mit kardiovaskulären Komplikationen hatten eine signifikant erhöhte Mortalität (8,1% versus 4%).

FAZIT für die Praxis: Kardiovaskuläre Komplikationen treten bei hospitalisierten Patient:innen mit RSV Infektionen häufig auf! Einer aus 12 erwachsenen Patient:innen, ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung, entwickelt eine akute Herzinsuffizienz im Rahmen der Infektion. Somit gehen RSV-Infektionen bei älteren Erwachsenen mit erheblicher Morbidität und Mortalität, ähnlich wie bei einer Influenzainfektion einher. Älteren Patient:innen und besonders jenen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, sollte unbedingt die saisonale RSV-Impfung empfohlen werden.

Literatur: Woodruff RC, et al. Acute cardiac events in hospitalized older adults with respiratory syncytial virus infection. JAMA Intern Med 2024; 184: 602-611

KOGNITIVE VERÄNDERUNGEN BEI PATIENT:INNEN MIT LONG COVID

Patient:innen nach SARS-CoV-2 Infektionen haben häufig mentale Langzeitsymptome, die über Monate, aber offensichtlich auch über Jahre persistieren können. Die Inzidenz von Langzeitsymptomen wird je nach Untersuchung und verwendeter Methodik mit 2,5% bis 28% angegeben. Persistierende Störungen die Hirnleistung und Emotion betreffen wurden oft als Folgen eines „psychologischen“ Traumas aufgrund der Schwere der akuten Infektion, des notwendigen Intensivaufenthalts und der mit der Erkrankung assoziierten Abhängigkeiten gewertet.

In der vorliegenden Studie wurden Patient:innen (n=18) mit persistierenden neurologischen Long-COVID Symptomen (> 14 Monate) mit solchen ohne entsprechenden Langzeitsymptomen (n=22) verglichen. Neben neuropsychologischen Untersuchungen

wurden MRT Untersuchungen des ZNS durchgeführt. Alle Patient:innen waren während der ersten Infektionswelle an COVID-19 erkrankt.

Patient:innen mit Long-COVID Symptomen klagten über Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und schlechter Konzentrationsfähigkeit (90%), allgemeines Schwächegefühl (82%), rezidivierende und häufige Kopfschmerzen (72%), Angstzustände (58%), Parästhesien (57%), Schlaflosigkeit (57%) und Depressionen (46%). Die Bildgebung zeigte bei Patient:innen mit Long-COVID eine Abnahme der grauen Substanz im Bereich des oberen temporalen Gyrus aber auch degenerative Veränderungen in der weißen Substanz. Die betroffenen Gehirnregionen korrelierten gut mit den neuropsychologischen Veränderungen der Patient:innen.

FAZIT für die Praxis: Der Neuwert der Studie ist die Tatsache, dass mentale Langzeitstörungen nach einer COVID-19 Erkrankung zumindest teilweise auf neuropathologische Veränderungen in bestimmten Hirnregionen zurückgeführt werden können. Inwieweit diese Veränderungen im Aufbau und der neuronalen Vernetzung bestimmter Hirnregionen reversibel sein können oder im Gegenteil Ausgangspunkt weiterer neurodegenerativer Veränderungen werden, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt.

Literatur: Serano del Pueblo VM, et al. Brain and cognitive changes in patients with long COVID compared with infection-recovered control subjects. Brain 2024; doi: 10.1093/brain/awae101

DIE PERIDURALANÄSTHESIE (PDA) SENKT SIGNIFIKANT DIE MÜTTERLICHE MORBIDITÄT

In dieser großen schottischen Datenanalyse aller NHS-Krankenhäuser in Schottland, wurden die Effekte einer geburtshilflichen PDA auf das Auftreten schwerer mütterlicher Morbidität untersucht.

Insgesamt wurden 567.216 Gebärende zwischen der 24 und 42+6 Woche der Schwangerschaft über einen Zeitraum von 2007 bis zum Jahr 2019 inkludiert. Der primäre Outcomeparameter war das Auftreten mindestens einer schweren mütterlichen Morbidität (CDC-Kriterien; **Tabelle 1**) oder die Notwendigkeit einer Intensivstationsaufnahme bis 42 Tage nach der Geburt.

Tabelle 1: CDC Kriterien schwere mütterliche Morbidität

Akuter Myokardinfarkt
Akutes Nierenversagen
Akutes Lungenversagen des Erwachsenen
Luftembolie; Pulmonalembolie
Fruchtwasserembolie
Aneurysma
Transfusion von Blutprodukten
HerzKreislaufstillstand/Kammerflimmern
Konversion des Herzrhythmus z.B. neu aufgetretenes VHF oder supraventrikuläre TA
Disseminierte intravaskuläre Koagulation

Eklampsie
Akute Herzinsuffizienz
Sepsis
Hysterektomie
Zerebrovaskuläre Komplikationen der Schwangerschaft
Schwere anästhesiebedingte Komplikationen
Schock
Sichelzellanämie Krise
Notwendigkeit zur Intubation und Beatmung
Notwendigkeit zur Tracheotomie

125.024 Mütter wurden mit einer peripartalen PDA versorgt. Über alle Patientinnen traten schwere Morbiditäten bei 2412 Frauen auf (4,3 Fälle pro 1000 Geburten). Eine PDA verringerte signifikant das Auftreten maternaler Morbidität um 35%, die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung um 54% und das Auftreten respiratorischer Morbidität um 58%. Der größte positive Effekt einer geburtshilflichen PDA wurde bei Frauen mit Frühgeburten und bei Frauen mit medizinischer Indikation für ein rückenmarksnahes Anästhesieverfahren beobachtet.

FAZIT für die Praxis: Eine geburtshilfliche epidurale Anästhesie vermindert signifikant das Auftreten schwerer peripartaler, mütterlicher Komplikationen. Dieser Effekt ist umso ausgeprägter, je geringer das Gestationsalter des Kindes ist und wenn eine relative medizinische Indikation für ein rückenmarksnahes Anästhesieverfahren besteht. Mehrere Mechanismen könnten zum positiven Effekt der PDA beitragen: Eine signifikante Reduktion der peripartalen Stressantwort der Mutter; die bessere Überwachung und bessere Flüssigkeitstherapie die, in der Regel, mit einer laufenden PDA einhergeht; die Vermeidung von Intubation und Hypoxämie im Rahmen einer Allgemeinnarkose bei notwendiger Sectio; die Vermeidung einer Hypotension im Rahmen einer Spinalanästhesie. Die Ausweitung der klinischen Indikationen für die Anlage geburtshilflicher PDA könnte zu einer signifikanten Verbesserung der mütterlichen Gesundheit im Rahmen der Geburt darstellen.

Literatur: Kearns RJ, et al. Epidural analgesia during labour and severe maternal morbidity: population based study. BMJ 2024; 385: e077190

EXTENDED-INFUSION VON β -LACTAM ANTIBIOTIKA VERSUS INTERMITTIERENDER GABE BEI PATIENT:INNEN MIT NACHGEWIESENER GRAM-NEG. BAKTERIÄMIE: EFFEKTE AUF MORTALITÄT, KOMPLIKATIONEN UND RESISTENZENTWICKLUNGEN

In dieser Kohortenstudie wurden die Effekte kontinuierlicher β -Laktam Antibiotikatherapie (KAT; n = 352; Infusionsdauer \geq 3 Stunden) mit denen einer intermittierenden Gabe (IAT; n = 1056; Infusionsdauer \leq 1 Stunde) bei Patient:innen mit gram-negativer Bakteriämie verglichen. Die beiden Gruppen wurden durch Propensity Scoring aus insgesamt 4861 Patient:innen im Verhältnis 1:3 pseudorandomisiert.

Der primäre Outcomeparameter war die Mortalität bis zum 90 Tag. Sekundäre Outcome Parameter waren Komplikationen im Rahmen der Antibiotikatherapie und die Entwicklung bakterieller Resistenzen.

Das Medianalter der Patienten betrug 67 Jahre (IQR: 55-77 Jahre). Die 90 Tage Mortalität betrug insgesamt 26,5%. Patient:innen in der KAT-Gruppe zeigten eine signifikant geringere Mortalität (OR 0,71; 95% CI 0,52-0,97). Allerdings war dieser Effekt nur bei jenen Patient:innen zu beobachten, die sehr schwer erkrankt waren (Pitt-Bakterämiescore ≥ 4 ; **Tabelle s.u.**). Wurden diese Patient:innen aus der Analyse genommen verschwand der Mortalitätsunterschied zwischen der KAT und IAT Gruppe. Aber auch bei gram-negativen Bakterien mit intermediärer Empfindlichkeit auf das gewählte Antibiotikum war eine kontinuierliche Infusion der intermittierenden Gabe des AB überlegen.

Interessanterweise zeigten Patient:innen in der KAT-Gruppe häufiger Antibiotika-assoziierte Nebenwirkungen (Funktionsstörungen; Phlebitis; Sekundärinfektionen) und mögliche Antibiotikanebenwirkungen (akute Nierenschädigung; allergische Reaktionen; Hautausschläge; Hepatotoxizität)

FAZIT für die Praxis: Ob eine KAT gegenüber einer diskontinuierlichen Therapie tatsächlich Vorteile hat, ist nach wie vor Thema intensiver Diskussionen. Von der Theorie her führt eine verlängerte Infusion von β -Laktam Antibiotika zu längeren Zeiträumen in denen die Konzentrationen des freien, ungebundenen Antibiotikums über der minimal inhibitorischen Konzentration (MIC) des jeweiligen Erregers liegt. Dies soll besonders bei gram-negativen Infektionen positive Outcome-Effekte haben. Wir verabreichen derzeit β -Laktam Antibiotika als „Extended-infusion“ über mindestens 3 Stunden bei Patient:innen im septischen Schock. Wir beobachten keine Probleme mit den dafür verwendeten zentralvenösen Kathetern oder eine Zunahme toxischer Nebenwirkungen im Vergleich zur intermittierenden Verabreichungen von früher. Ein Anstieg der Transaminasen im 2-stelligen Bereich wird im Rahmen einer hochdosierten Antibiotikatherapie häufig beobachtet und auch toleriert. Das akute Nierenversagen ist meist Teil des Multiorganversagens bei Patient:innen im septischen Schock und ist in der Mehrzahl der Fälle mit Beherrschung des Infektionsgeschehens und Wiederherstellung der Hämodynamik reversibel. Bei Patient:innen mit Sepsis ohne MODS verabreichen wir die Antibiotika intermittierend.

Literatur: Karaba SM, et al. Extended-Infusion β -lactam therapy, mortality, and subsequent antibiotic resistance among hospitalized adults with gram-negative bloodstream infections. JAMA 2024; 7: e2418234

Tabelle: Bitt bacteremia Score

Criterion	Points
Fever (oral temperature)	
$\leq 35^{\circ}\text{C}$ or $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2
$35.1\text{--}36.0^{\circ}\text{C}$ or $39.0\text{--}39.9^{\circ}\text{C}$	1
$36.1\text{--}38.9^{\circ}\text{C}$	0
Hypotension	2
Acute hypotensive event with drop in systolic blood pressure > 30 mm Hg and diastolic blood pressure > 20 mm Hg	
or	
Requirement for intravenous vasopressor agents	
or	
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	
Mechanical ventilation	2
Cardiac arrest	4
Mental status	
Alert	0
Disoriented	1
Stuporous	2
Comatose	4

* All criteria are graded within 48 hours before or on the day of first positive blood culture. The highest point score during that time is recorded.

FRÜHE BEWEGUNGSTHERAPIE MIT EINEM BETT-FAHRRADERGOMETER BEI MECHANISCH BEATMETEN PATIENT:INNEN

In einer randomisierten Studie wurden 360 mechanisch beatmete Patient:innen innerhalb 1-3 Tage nach Beatmungstherapie in 2 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 erhielt nur Physiotherapie (zirka 29 Minuten/Tag) wie üblich auf der Intensivstation

Gruppe 2 wurde zusätzlich zur üblichen Physiotherapie mit einem Bettfahrradergometer beschäftigt. Die Patient:innen mussten 2-5x, während des Intensivstationsaufenthalts, für im Mittel 27 Minuten im Bett Fahrradfahren.

Der primäre Outcomeparameter war die physische Fitness 3 Tage nach der Entlassung von der Intensivstation gemessen als „*Physical Functioning ICU Test Score*“ (PFIT-S).

Radfahren mit dem Bettfahrradergometer hatte keine Nachteile für die Intensivpatient:innen. Allerdings gab es auch keinerlei Unterschiede im Fitnessscore 3 Tage nach Entlassung zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren schreiben in der Konklusion, dass frühzeitiges Ergometer Training im Vergleich zu reiner Physiotherapie keine Fitnessvorteile gegenüber reiner Physiotherapie bringt.

FAZIT für die Praxis: Ich habe im Laufe der Jahre einige Studien zum Thema Physiotherapie und den Nutzen aktive Bewegungstherapie bei Intensivpatient:innen gelesen. Die Ergebnisse sind extrem heterogen. Ich denke es ist nicht erwartbar, dass Fahrradfahren ohne wesentliche Belastung 5x während eines Intensivaufenthaltes für durchschnittlich 27 Minuten irgendeinen positiven Trainings Effekt hat. Der Stimulus für die Muskulatur und das Herzkreislaufsystem dürfte dazu viel zu gering sein! Aber auch die tägliche Physiotherapie von durchschnittlich 29 Minuten erscheint mir in dieser Studie als zu geringer Zeitaufwand. Auch der Sinn eines aktiven Trainings innerhalb der ersten 1-3 Tage bei Patient:innen die ganz offensichtlich wegen schwere Gasaustauschstörungen oder Muskelererschöpfung akut intubiert werden mussten entzieht sich mir völlig. Wer würde z.B. von einem fiebernden Patienten/einer Patientin mit schwerer Pneumonie und beginnenden MODS verlangen auf einem Fahrradergometer zu trainieren? Ich denke die akute Lebensgefahr sollte beseitigt sein, bevor mit einem aktiven Muskeltraining begonnen werden kann. Hier ist wahrscheinlich die Frühmobilisierung aus dem Bett mit Stehversuch und Gehversuchen einem Bettfahrradergometertraining überlegen.

Literatur: Kho ME, et al. Early in-bed cycle ergometer in mechanically ventilated patients. NEJM Evid 2024; 3 :EVIDoA2400137 (doi: 10.1056/EVIDoA2400137)

BLUTDRUCKREDUKTION BEI INTRAZEREBRALER BLUTUNG. WIE SCHNELL; WELCHER ZIELWERT UND SINN?

In einer Observationsstudie die an 4 Schlaganfallzentren durchgeführt wurde, wurden 312 Patient:innen mit intrazerebraler Blutung (ICH) nach CT Diagnostik einer raschen Blutdrucksenkung (systolischer Blutdruck $RR_{sys} \leq 140$ mmHg) innerhalb von 60 Minuten oder einer weniger rigorosen Blutdruckkontrolle unterzogen. Das Blutdruckziel wurde mindestens in den ersten 24 Stunden strikt eingehalten. Nach 24h wurde im Kontroll-CT die weitere Expansion des ICH gemessen. Weitere Outcomeparameter der Studie waren der neurologische Status nach 90 Tagen.

Eine rasche RR_{sys} Reduktion ≤ 140 mmHg innerhalb einer Stunde und das strikte Beibehalten „normaler“ Blutdruckwerte im weiteren Verlauf führte zu einer signifikanten Reduktion des ICH Wachstums und verbesserte die neurologische Prognose in den ersten 90 Tagen.

FAZIT für die Praxis: Die Assoziation zwischen rascher Wiederherstellung physiologischer Blutdruckwerte und ICH Expansion war hochsignifikant und unabhängig vom Alter, Geschlecht, Antikoagulation und initialen ICH Volumen der Patient:innen. Somit ist die initiale RR_{sys} Kontrolle eine der wichtigsten klinische Maßnahme um weitere neurologische Schäden von Patient:innen mit ICH abzuwenden.

GLUKOKORTIKOID INDUZIERTER NEBENNIERENINSUFFIZIENZ: WIE SOLL EINE CHRONISCHE STEROIDTHERAPIE AUSGESCHLICHEN WERDEN?

Bei Patient:innen unter chronischer Einnahme von Glukokortikoiden gibt es häufig Unsicherheiten über das Ausschleichen der Hormonpräparate nach längerer Einnahme. Die europäische Gesellschaft für Endokrinologie hat gemeinsam mit der amerikanischen endokrinologischen Gesellschaft eine Leitlinie zu diesem Thema verfasst. Die Hauptaussagen der Leitlinie sind:

- Bei Gabe von Glukokortikoiden unter 3-4 Wochen kann, unabhängig von den verwendeten Dosierungen, das Hormon ohne Ausschleichphase abgesetzt werden
- Wenn die Gabe von Glukokortikoiden > 3-4 Wochen erfolgte, muss die Entwöhnung so erfolgen, dass Symptome einer Nebenniereninsuffizienz möglichst vermieden werden.

Hierzu gelten folgende Richtlinien:

Bei Dosierungen > 40mg Prednisolon Äquivalent, sollte die wöchentliche Dosisreduktion maximal 5-10mg betragen

Wenn die tägliche Dosierung < 40mg Prednisolon-Äquivalent liegt werden langsamere Dosierungsreduktionen, z.B. 2,5mg alle 1-4 Wochen bei Prednisolon-Äquivalenzdosen von 10-20mg bzw. 1mg Reduktion alle 1-4 Wochen bei Dosierungen unter 10mg Prednisolon-Äquivalent empfohlen

Patient:innen die länger wirksame Glukokortikoide, z.B. Dexamethason, einnehmen sollten für die Entwöhnung auf kürzer wirksame (Hydrokortison oder Prednisolon) umgestellt werden

Wenn im Rahmen des Ausschleichens eines Glukokortikoids physiologische Äquivalenzdosierungen erreicht sind (entspricht 4-6mg Prednisolon-Äquivalent) empfehlen die Autor:innen entweder ein weiteres langsames Ausschleichen oder die Bestimmung eines morgendlichen Kortisolwerts. Liegt das Plasmacortisol > 10µg% kann das orale Steroid einfach abgesetzt werden. Ist der Plasmacortisolwert < 10µg% muss weiter langsam, unter Beobachtung klinischer Symptome, ausgeschlichen werden. Eine Kontrolle des Cortisolwertes sollte zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden

Die Durchführung von ACTH Stresstests wird nicht mehr empfohlen

In einem Kommentar schreiben die Autoren, dass es durchaus schwierig sein kann zwischen Symptomen die auf den Steroidentzug zurückgehen, Symptomen der beginnenden Nebenniereninsuffizienz und wiederkehrenden Symptomen der Erkrankung, welche die Steroidtherapie indiziert hat, zu unterscheiden. Bei Unsicherheit ob es sich um einen Relapse der ursprünglichen Erkrankung handeln könnte sollte von einem weiteren Steroidentzug

abgesehen werden und weitere klinische Beurteilung, sowie Untersuchungen abgewartet werden.

Tabelle: Äquivalenzdosen und Cushingschwelle diverser oraler Kortikoidpräparate

Cortisontherapie, Umrechnungstabelle

Relative Wirkungsstärken von Nebennierenrindenhormonen (nach W. Forth, D. Henschler, W. Rummel: Pharmakologie und Toxikologie)

Substanz (Handelsname)	rel. Gluco. Wirkung	rel. Mineral. Wirkung	Cushing-Schwellendosis (mg/d)
Cortisol (<i>Hydrocortison Hoechst</i>)	1	1	30 mg
Cortison (<i>Cortison CIBA</i>)	0.8	0.8	40 mg
Prednison (<i>Decortin, Ultracorten</i>)	4	0.6	7.5 mg
Prednisolon (<i>Decortin-H; Deltacortril, Hostacortin, Ultracorten-H</i>)	4	0	7.5 mg
Methyl-Prednison (<i>Urbason</i>)	5	0	6 mg
Triamcinolon (<i>Volon</i>)	5	0	6 mg
Dexamethason (<i>Fortecortin</i>)	30	0	1.5 mg
Betamethason (<i>Celestan</i>)	30	0	1 mg
Fluocortolon (<i>Ultralan</i>)	5	0	7.5 mg

Literatur:

Beuschlein F et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society joint clinical guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 2024; 190: G25 (doi: 10.1093/ejendo/lvae029)