

Das «Kurz und bündig» noch aktueller lesen: «online first» unter www.medicalforum.ch

Kurz und bündig

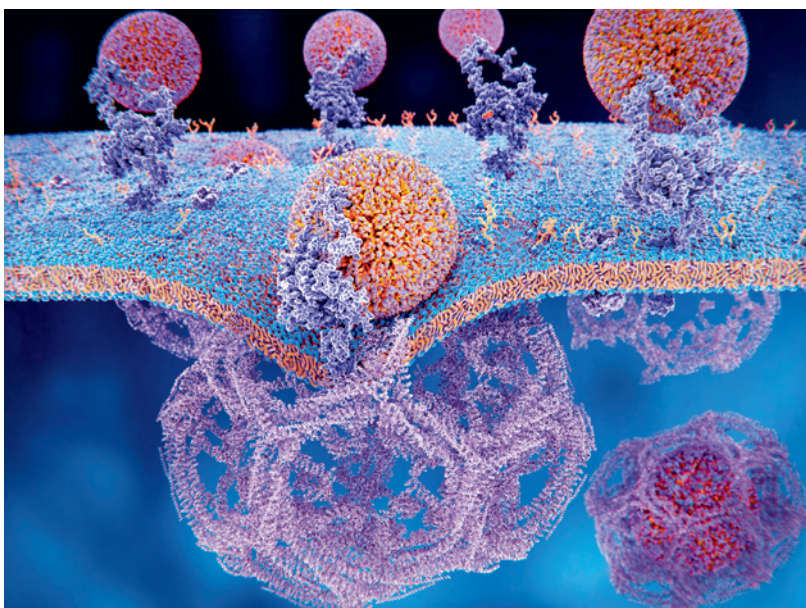
Prof. Dr. med. Reto Krapf

Fokus auf... Primärprophylaxe bei Hypercholesterinämie (Richtlinien 2019)

- 40% der Patienten mit einem Gesamtcholesterin von $<5,2$ mmol/l haben eine koronare Herzkrankheit, während viele Patienten mit höheren Spiegeln nie ein solche erleiden.
- Risikostratifizierung für Erwachsene zwischen 40–75 Jahren für LDL-Cholesterinwerte zwischen 1,8 und 4,9 mmol/l (zusammen mit Blutdruck, www.cvriskcalculator.com*).
- 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses: tief ($<5\%$) bis hoch ($>20\%$).
 - Tiefe Wahrscheinlichkeit ($<5\%$): Lebensstiländerung (kann LDL bis zu 50% senken!).
 - Bei Wahrscheinlichkeiten zwischen 5–20%: Weiterhin ungewiss, ob Lipidsenker Nutzen bringen.
 - Wahrscheinlichkeiten aber bei Zusatzfaktoren erhöht. Diese sind: Kalziumscore der Koronarien, frühere Präeklampsie, Konzeption durch In-vitro-Fertilisation (?), rheumatologische Entzündungskrankheiten, positive Familienanamnese, chronische Nierenerkrankung, erhöhtes hoch-sensitives CRP, zusätzliche Lipidanomalien (Triglyzeride, Lp(a), ApoB).
- Keine Risikokalkulation nötig, aber Statintherapie indiziert bei:
 - Schwerer Hypercholesterinämie (LDL >5 mmol/l)
 - Diabetespatient(inn)en (und LDL $>1,8$ mmol/l, >45 –70 Jahre)

* spezifisch schweizerische Risikokalkulation: www.agla.ch/risikoberechnung/agla-risiko-rechner

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMra1806939. Verfasst am 24.10.2019.



LDL-Cholesterin bindet an den LDL-Rezeptor und wird internalisiert (© Juan Gaertner | Dreamstime.com).

Praxisrelevant

Mein «saurer» Aufstossen geht trotz PPI nicht weg!

Für diese wichtige Studie an «Veterans Administration»(VA)-Spitälern, wurden 366 Patient(inn)en (davon 280 Männer) mit gegen Protonenpumpenhemmer (PPI) resistenten «Refluxbeschwerden» rekrutiert. Interessant war, dass bei 42 Patient(inn)en die Beschwerden dann nach zwei Wochen Therapie mit Omeprazol (20 mg) verschwanden (Compliance-Problem?). Weitere 99 wiesen rein funktionelle Beschwerden auf, denn eine aufwendige Baseline-Abklärung (Endoskopie, Ösophagusbiopsien, Manometrie und intraluminales pH-Monitoring) hatte keine pathologischen Befunde erbracht. Weitere 23 litten an anderen als einer Refluxerkrankung des Ösophagus. Neben den üblichen Ausfällen aus diversen Gründen blieben schliesslich noch 78 Patient(inn)en mit echter, PPI-resistenter Refluxösophagitis. In dieser selektionierten Gruppe war die Funduplicatio besser in der Symptomkontrolle als eine ausgebaute medikamentöse Therapie (PPI und Baclofen, bei Bedarf Tripeltherapie mit Zugabe von Desipramin).

Die Hauptbotschaft der Arbeit ist, dass sich hinter der Dyspepsie oder den Refluxsymptomen, die nicht klar auf PPI ansprechen, nur in einer kleineren Zahl echte Refluxösophagiden verbergen. Vor Ausbau der medikamentösen Therapie oder Zuweisung zur Refluxchirurgie müssen diese Patient(inn)en sorgfältig, allenfalls vielleicht sogar noch einmal, mit den oben erwähnten Methoden abgeklärt werden.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1811424. Verfasst am 22.10.2019.

Kardiovaskuläre (Un-)Sicherheit der Testosteronsubstitution

In einer Kohorte von mehr als 15000 durchschnittlich 60-jährigen Männern in Grossbritannien war die Testosteronsubstitution bei biochemisch nachgewiesenen tiefen Werten von freiem oder totalem Testosteron mit einer leicht erhöhten Inzidenz (+21%) von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert. Die mittlere Beobachtungsperiode betrug 4,7 Jahre, die Resultate waren unabhängig vom Vorliegen vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen. Etwa 70% der Probanden hatten einen Body-Mass-Index >30 , 60% waren

Raucher oder Ex-Raucher und die Hälfte wies eine Hypertonie auf. Diese hohen Zahlen belegen Gründe für den Hypogonadismus einerseits und die Vermutung, dass bei Fehlen kardiovaskulärer Risikofaktoren die Testosteron Nebenwirkungen geringer sein könnten. Diese Überlegungen und die Ungenauigkeit über Dauer und Dosis des Testosteronsatzes schwächen die Aussagen dieser Publikation, die durch eine prospektive Interventionsstudie konkretisiert und abgesichert werden sollte.

Am J Med. 2019, doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.022.

Verfasst am 21.10.2019.

Das hat uns nicht gefreut

Steigende Suizidraten bei Jugendlichen in den USA

Die Suizidraten von Menschen im Alter zwischen 10 und 24 Jahren haben in den USA nach einer stabilen Phase zwischen 2000 und 2008 mit knapp sieben Suiziden auf 100 000 Menschen dieses Alters und Jahr seither (2017) um mehr als 50% zugenommen. Mehr als 11 auf 100 000 Jugendliche mit Dominanz in den dünn besiedelten Staaten des «Midwest» beendeten ihr Leben. US-spezifisch oder gar -charakteristisch ist der vom Amt für «Vital Statistics» angebotene Vergleich: Die Zahl der Suizide liegt seit 2010 signifikant über der Zahl von Mordopfern: 2017 wurden knapp 8 pro 100 000 in dieser Altersgruppe und Jahr ermordet. Laut dem Bundesamt für Statistik könnte in der

Schweiz ein anderer Trend bestehen (siehe Abbildung): Die Suizidraten waren bei 15–24-Jährigen in der Zeit zwischen 2012 und 2016 etwa halb so hoch wie in der Vergleichsperiode (1995–1999). Männliche Jugendliche haben nach wie vor ein 3–4-fach erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zu gleichaltrigen Mädchen/Frauen. Allerdings sollte dies keine Entwarnung bedeuten: Angesichts vieler exogener, über die Zeit (also auch in Zukunft) variabler Einflüsse kann man in der Schweiz noch nicht von einer nachhaltigen Abnahme der Suizidraten sprechen.

1 <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db352.htm>.

2 <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/kataloge-datenbanken/grafiken.assetdetail.7007824.html>.

Verfasst am 21.10.2019.

Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

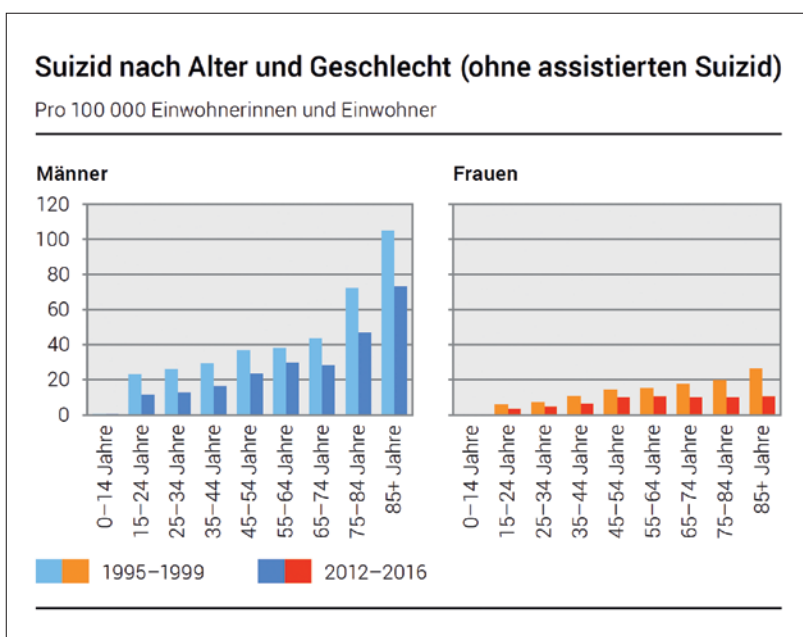
Ischämische Konditionierung am Arm: enttäuschte Hoffnungen

Im Gegensatz zu seit 1986 publizierten tierexperimentellen und verschiedenen, allerdings kleinen, humanen Studien findet eine aktuelle Studie (CONDI-2/ERIC-PPCI) keinen Effekt der ischämischen Konditionierung auf den Verlauf und die Prognose (1 Jahr) nach Erleiden eines ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI). Die Studie randomisierte zwischen 2013 und 2018 5401 europäische Patient(inn)en, die wegen eines sogenannten STEMI mit einer perkutanen koronaren Intervention behandelt wurden, in eine Gruppe mit oder ohne ischämische Konditionierung. Die ischämische Konditionierung (viermal 5 Minuten Tourniquet-Kompression am Arm mit jeweils 5 Minuten Pause) wurde entweder schon in der Ambulanz oder vor/während der koronaren Intervention appliziert. Diese zusätzliche Konditionierung änderte den 1-Jahres-Verlauf nach STEMI nicht (Häufigkeit von Herzinsuffizienz und kardialer Mortalität). Die Frage bleibt, ob bei Patient(inn)en, deren Infarktgefäß nicht sofort wiedereröffnet wird, das ischämische Konditionieren nicht doch einen Effekt haben könnte. Die Methode hatte schon in der Limitierung des Myokardschadens bei Herzoperationen und bei elektiven Koronardilatationen enttäuscht, wobei bei der letzteren eine Limitierung der postinterventionellen Hypertroponinämie auffällig ist. Der Mechanismus der Methode, falls einer existiert, ist unklar. Proponenten inkriminieren einen zirkulierenden kardioprotektiven Faktor, neural oder humoral reguliert.

Lancet 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32039-2.

Verfasst am 21.10.2019.

Diese Version vom 10.12.2019 wurde nach dem Erscheinen der gedruckten Fassung korrigiert. Im «Fokus auf» wurde der LDL-Wert bei den Diabetespatient(inn)en korrigiert von >1,9 zu >1,8 mmol/l. Wir entschuldigen uns für die in der Printversion vorhandenen Druckfehler.



Suizid nach Alter und Geschlecht (ohne assistierten Suizid). Quelle: Bundesamt für Statistik (BFS) – Todesursachenstatistik (CoD), © BFS.

Hängt die postoperative Komplikationsrate von der «Tiefe» der Anästhesie ab?

Bei gut 6600 (von mehr als 18000 gescreenten) Patient(inn)en (60 Jahre und älter) wurde die Prognose nach grösseren chirurgischen Operationen und Anästhesie mit einem volatilen/inhalativen Anästhetikum – ebenfalls entgegen den Befürchtungen in kleineren Studien – nicht durch die Tiefe der Anästhesie (Titration der Anästhetikadosis basierend auf EEG-Monitoring) beeinflusst [1]. Die Autoren des Begleiteditorials [2] zeigen sich aber wegen potentieller, hämodynamischer Konsequenzen der tieferen Anästhesie zurückhaltend (Hypotonie mit Myokardischämien, Niereninsuffizienzen). Die Studie schien aber in Bezug auf den arteriellen Mitteldruck gut kontrolliert und zeigte keine Unterschiede dieses Wertes in der Kontroll- und experimentellen Gruppe.

1 *Lancet* 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32315-3.

2 *Lancet* 2019, doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32465-1.

Verfasst am 21.10.2019.

Neues aus der Biologie

Mechanismus der phytotherapeutischen Blutdrucksenkung

Einer Reihe von pflanzlichen Extrakten (in Europa namentlich Lavendel, Kamille, Basilikum, Oreganon, Majoran, Thymian, Fenchelsamen, Ingwerwurzeln) werden signifikante, blutdrucksenkende Effekte nachgesagt. Aus allen diesen «blutdrucksenkenden» Pflanzen, nicht aber aus Pflanzen ohne vermuteten hypotensiven Effekt, konnte eine kleinmolekulare Substanz, Aloperin, isoliert werden. Aloperin aktiviert in glatten Gefässmuskeln einen Kalium-transportierenden Kanal (KCNQ5). Dies führt zur Entspannung der Muskelzellen respektive zu einer Vasodilatation. Die Aktivierung dieses Kaliumkanals war spezifisch, andere molekulare Formen von Kaliumkanälen liessen sich durch Aloperin nicht modulieren. In der klassischen Medizin sind keine Aktivatoren dieses Kanals bekannt. Die Resultate könnten also Basis für eine entsprechende Herstellung und Testung von Aloperin oder Analoga in der Hypertoniebehandlung sein.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019, doi.org/10.1073/pnas.1907511116.

Verfasst am 22.10.2019.

Auch noch aufgefallen

Jünger werden wie Odysseus?

Bei einer einjährigen Studie mit zehn gesunden, etwa 55-jährigen Männern führte die Zufuhr/Einnahme



Odysseus in freudiger Erwartung von Penelope, zu deren offensichtlichem Genuss er sich badenderweise verjüngen liess ... (Mosaikszene aus Homers Odyssee im Bardo Museum in Tunis, Tunesien, © Fotokon | Dreamstime.com).

eines Cocktails aus humanem Wachstumshormon, Metformin (500 mg/d) und Dehydroepiandrosteron nach Massgabe des Verlaufs einer Reihe epigenetischer Alterungsmarker zu einer epigenetischen Verjüngung. Diese betrug für das Einnahmejahr zwei Jahre im Vergleich zur chronologischen Alterung [1]! Das epigenetisch bestimmte Alter wird allgemein als biologisch relevanter als das chronologische angesehen. Vielleicht etwas seriöser, aber mit der gleichen Stossrichtung entworfen, führte eine Tripeltherapie von Medikamenten, die in diverse Sensoren der zellulären Nährstoffversorgung eingreifen, bei der *Drosophila*-Fliege zu einer Lebensverlängerung um fast 50% [2]. Die Medikamente waren Lithium, Rapamycin und Trametinib*. Werden wir einmal oder unsere Nachkommen wie Zauberlehrlinge oder noch schlimmer dastehen?

* Diese Medikamente hemmen in der Reihenfolge ihrer Erwähnung die Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK-3), den «mammalian target of rapamycin» (mTOR) und die mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK).

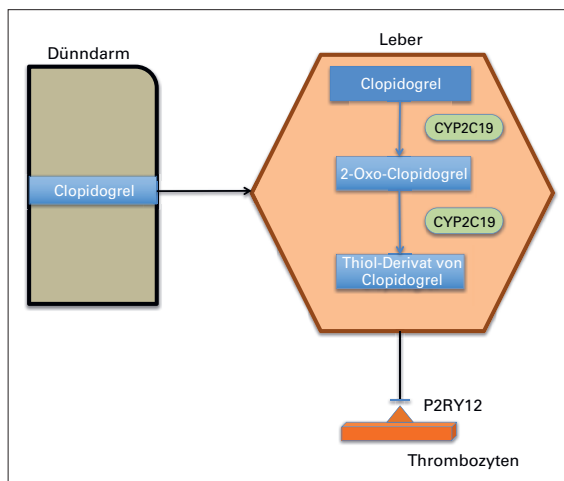
1 *Aging Cell* 2019, doi.org/10.1111/ace1.13028.

2 *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019, doi.org/10.1073/pnas.1913212116.

Verfasst am 22.10.2019.

Genotypisierung vor Verordnung einer dualen Plättchenhemmung lohnt sich!

Die weiter unten besprochenen Arbeiten («Etwas langweilig ...») suggerieren in der Einleitung, dass das billigere (seit einigen Jahren als Generikum erhältliche) und sehr wahrscheinlich mit weniger Blutungsnebenwirkungen behaftete Clopidogrel seine Indikation auf dem Gebiet des akuten Koronarsyndroms verloren hätte. Die schlechtere klinische Wirkung in nichtselektierten Studienpopulationen beruht massgeblich auf sogenannten Langsam-Metabolisierern von Clopidogrel (eine sog. Pro-Drug, siehe Abbildung) wegen einer



Clopidogrel wird intestinal schnell resorbiert und muss in der Leber durch zwei Metabolisierungsschritte bioaktiviert werden. Neben dem wichtigsten CYP2C19 sind dabei noch andere mikrosomale Enzyme beteiligt. Die Thiol-Form des Clopidogrel hemmt den Adenosindiphosphat-Rezeptor (P2Y₁₂) auf den Thrombozyten, wodurch die ADP-induzierte Plättchenaktivierung und -aggregation für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten (7–9 Tage) gehemmt sind. Nicht dargestellt ist der hepatische Abbauweg des Clopidogrel: Circa 85% des Medikamentes werden hepatisch durch Hydroxylierung inaktiviert.

mit Funktionsverlust einhergehenden Mutation des CYP2C19. Die Mutationshäufigkeit ist enorm variabel: Bei Europäern 2,5%, bei Ostasiaten 14,5%. Eine Studie aus den Niederlanden zeigt nun, dass Clopidogrel (für Patient[inn]en ohne Mutation) in den 12 Monaten nach Koronardilatation gleich wirksam wie Prasugrel/Ticagrelor war. Blutungen traten in der so selektionierten Clopidogrel-Gruppe weniger häufig, allerdings mit knapper Signifikanz ($p = 0,04$) auf.

N Engl J Med. 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1907096.
Verfasst am 26.10.2019.

Etwas langweilig, aber trotzdem wichtig

Direkte Gegenüberstellungen von Medikamenten gleicher Wirkungsklassen zählen nicht zu den kurz und bündigen Literaturpräferenzen. Für die Patient(inn)en können sie aber doch relevant sein: Die sogenannten Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten (P2Y₁₂-Inhibitoren wie Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel) sind zusammen mit Azetylsalizylsäure Bestandteile der dualen Plättchenhemmung beim akuten Koronarsyndrom. Während von Ticagrelor und Prasugrel Vorteile gegenüber Clopidogrel gezeigt wurden, war die

relative Wirkung von Ticagrelor im Vergleich von Prasugrel unbekannt. Mehr als 4100 Patient(inn)en mit akutem Koronarsyndrom (mit und ohne ST-Hebungen) und geplanter invasiver Intervention wurden prospektiv entweder in eine Ticagrelor- oder Prasugrel-Behandlungsgruppe randomisiert [1]. Nach 12 Monaten war ein gemeinsamer Endpunkt (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) in der Prasugrel-Gruppe mit 6,9% signifikant seltener aufgetreten als in der Ticagrelor-Gruppe (9,3%, $p = 0,006$). Grössere Blutungskomplikationen traten in beiden Gruppen bei etwa 5% auf. Ein Editorial empfiehlt für die verschiedenen Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms (auch abhängig von der gewählten Intervention) eine differenzierte Indikation für Prasugrel oder Ticagrelor ([2], siehe Figur 1).

1 *N Engl J Med.* 2019, doi.org/10.1056/NEJMoa1908973.

2 *N Engl J Med.* 2019 doi.org/10.1056/NEJMe1911207.

Verfasst am 22.10.2019.

Kontrovers

Wie hoch ist das Risiko nach einer Dengue-Impfung?

Das Dengue-Virus kommt in vier Serotypen daher und eine frühere Infektion kann bei einer Zweitinfektion mit einem anderen Serotypen ein bedrohliches hämorrhagisches Fieber auslösen. Das – noch nicht allseits akzeptierte – Phänomen ist unter dem Terminus «Antikörper-abhängige Stimulation» («antibody-dependent enhancement») bekannt. Auf den Philippinen wurden mehr als 1 Million Kinder mit dem von Sanofi hergestellten Dengvaxia™ geimpft. Falls diese Kinder bei der Impfung sogenannte seronegativ waren, führte die Impfung – die genaue Gefährdung ist umstritten – zu einer Häufung schwerer Dengue-Erkrankungen. Die Impfung wird nun gemäss Sanofi und der Weltgesundheitsorganisation für seronegative Kinder nicht mehr empfohlen. Da sich die Impfstoff-induzierten Antikörper von jenen durch das Virus selbst induzierten unterscheiden, sollten die geimpften Kinder untersucht werden, ob sie jetzt seronegativ gegen das «Wildtyp»-Virus sind, oder sie sollten – im Falle der Positivität – bei febrilen Erkrankungen sofort in ärztliche Betreuung gelangen. Auf den Philippinen allenfalls nicht immer einfach möglich ... Ein neuerer Impfstoff, der das Phänomen der «Antikörper-abhängigen Stimulation» nicht induzieren soll, ist in Evaluation.

Science 2019, doi.org/10.1126/science.365.6457.961.

Verfasst am 26.10.2019.