

# Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

## Fokus auf... Neue Guidelines zur postmenopausalen Osteoporose

Im Moment sind keine grösseren Interventionsstudien im Gange, was die Halbwertszeit der Guidelines verlängert, deren Lektüre also lohnenswerter, aber in einigen Bereichen nicht weniger kontrovers erscheinen lässt:

- Kalzium-, Vitamin-D-, Alkohol- und Koffeineinnahme sowie physische Aktivität haben keinen messbaren Einfluss auf die Knochendichtemessungen.
- Kalzium und Vitamin D\* verbessern die Wirkung antiosteoporotischer Medikamente nicht.
- Bei hoher Frakturgefährdung (FRAX®- oder GARVAN-Score) in den ersten 10 Jahren der Postmenopause ist eine Östrogentherapie ernsthaft zu erwägen.
- Die isolierte Rolle der Osteodensitometrie in der Frakturprädiktion ist weiterhin nicht klar belegt, denn: Ihr Einschluss in den FRAX-Score erhöht die Risikogenauigkeit nicht.
- Die hohen Interassay-Variationen der Osteodensitometrie sprechen für längere Kontrollintervalle als die häufig empfohlenen 1–2 Jahre.
- Knochenumbauparameter können bei Bisphosphonattherapie Noncompliance-Probleme oder fehlende Wirkung frühzeitig aufdecken.
- Die Guidelines stammen von der «North American Postmenopause Society» mit einem prominent besetzten Expertenpanel [1], eine lesenswerte, für die Praxis hilfreiche und wohlwollende Kritik findet sich in Referenz [2].

\* Gilt für vorbestehend genügende Vitamin-D und Kalziumversorgung.

1 *Menopause*. 2021, doi.org/10.1097/GME.0000000000001831.

2 *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021, doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00283-7

Verfasst am 03.11.2021.

### Bemerkung bei Drucklegung:

Die Artikel mit Bezug zu SARS-CoV-2 mussten, wie alle anderen Artikel, 4 Wochen vor Erscheinen ausgewählt und besprochen werden. Sie haben aber die jetzige Entwicklung mit Auftreten einer weiteren Variante im Umfeld einer erneuten Welle mit dem Delta-Virus geahnt. Lektüre lohnt sich also! Sie kann sogar einen Vorsprung dem Virus gegenüber bringen, dem wir sonst eher hinterherrennen.

## Praxisrelevant

### Ungeimpfte sind eine Gefahr für die Geimpften

Die Schwierigkeiten, die Impfquote in der Schweiz zu erhöhen, und die pseudoliberalen Argumentation gegen eine SARS-CoV-2-Impfung sind unter anderem Ausdruck eines in unserer Gesellschaft generell zu beobachtenden, zunehmenden Egoismus. Dass die Freiheit dort endet oder beendet werden muss, wo sie jene einer relevanten Zahl von Mitmenschen einschränkt, ist nicht mehr Allgemeingut der Erziehung oder des Verhaltens. Zu erinnern ist, dass je grösser das Virusreservoir (Ungeimpfte) bleibt, desto eher können die SARS-CoV-2-Viren eine pathogenere Mutation durchmachen. Schon die jetzigen «Impfdurchbrüche» bei Geimpften sind Folge einer aggressiveren Mutation (Delta-Variante). Es ist bei weiterhin hohem Anteil Ungeimpfter

möglich, dass weitere Mutanten auftreten, die gegen die bisherigen Impfstoffe resistent sind und die errungenen Fortschritte, inklusive der wirtschaftlichen Erholung, zerstören.

Die gleiche Argumentation spricht für eine global getragene Investition zur sehr dringlichen Impfung der afrikanischen Bevölkerung. Man kann nur hoffen, dass die bisherigen Mutationen im S1-(Spike)-Protein, keinen Raum mehr für weitere zulassen, weil vielleicht (?) die Bindungsdomäne für den Rezeptor «nur» eine limitierte Variation zulässt, ohne gleichzeitig die Bindungsaffinität und damit Invasivität zu reduzieren. Irgendwann wird das gemäss massgebenden Mikrobiologen zwar einmal der Fall sein, ob schon im nächsten Frühling, wie viele hoffen, bleibt jedoch abzuwarten.

*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021, doi.org/10.1073/pnas.2114279118.

Verfasst am 07.11.2021.

### Antikörperantwort auf eine dritte Anti-SARS-CoV-2-mRNA-Impfung

Die Antikörperantwort auf eine doppelte mRNA-Impfung ist invers proportional zum Alter der Geimpften und nimmt über die Zeit wieder ab. Sogenannte Impfdurchbrüche sind vor allem bei älteren Leuten oder Individuen mit einer suboptimalen Antikörperantwort aus anderen Gründen eine Folge davon. In Israel wurden ab Juli 2021 ältere Leute einer dritten Impfung zugeführt. Bei knapp 100 im Median 70 Jahre alten Individuen lag die Anti-S1-Antikörper-Konzentration bei lediglich noch etwa 65 BAU\*/ml, stieg aber nach der dritten Impfung (Pfizer/Biontech) auf eindruckliche etwa 3600 BAU/ml an.

Die Revakzinierung in der Schweiz für über 65-Jährige ist also sicher gut begründet. Noch besser wäre, die dritte Impfung allgemein zuzulassen oder zumindest aufgrund des Verlaufes der Antikörpertiter nach der zweiten Impfung auf rationaler Basis nochmals zu impfen. Eine zunehmende Zahl von Schweizerinnen und Schweizern wollen diese Tests und zahlen aus eigener Tasche. Diese Wahrnehmung der Verantwortung für die eigene Immunität und den Schutz der Mitmenschen verdient einen verzugslosen Zugang zur Impfung (und zum bezahlten Antikörpertest).

\*BAU: «binding antibody units»

*JAMA*. 2021, doi.org/10.1001/jama.2021.19885.

Verfasst am 06.11.2021.

### Hyperkaliämie: Was passiert, wenn man die RAAS-Hemmer absetzt?

Eine medikamenteninduzierte Hyperkaliämie ist konzentrationsabhängig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, weshalb RAAS<sup>\*</sup>-Hemmer, die wohl wichtigsten medikamentösen Hyperkaliämie-Verursacher, oft bei Auftreten einer Hyperkaliämie abgesetzt werden.

Das ist nicht immer eine gute Idee, denn in der mit nordischem Humor SCREAM («Stockholm Creatinin Measurements», knapp 5700 Studienteilnehmende) genannten Studie traten zwar weniger Rezidive einer Hyperkaliämie auf, aber die Individuen wiesen innerhalb von drei Jahren nach Absetzen der RAAS-Hemmer ein erhöhtes Sterberisiko in absoluten 10% (I, «number needed to harm» = 10 über drei Jahre) gegenüber jenen auf, bei denen diese Medikamente weitergeführt wurden.

Dies sind deutliche Daten für eine Zurückhaltung beim Absetzen von RAAS-Hemmern «nur» wegen Hyperkaliämie. Aber ein Dilemma! Ein Teil der Hyperkaliämien tritt transient in den ersten Wochen auf. Etwas Geduld und Kontrollen können sich lohnen. Diätberatung, Verzicht auf nichtsteroidale Medikamente, konkomittierende Diuretikagaben und allenfalls Kaliumbinder sind zu erwägen. Praktisch wichtig scheint, die Patientinnen und Patienten zu instruieren, die RAAS-Hemmer bei interkurrenten Erkrankungen (die oft die Hyperkaliämie auslösen oder exazerbieren können) wie febrilen Infekten, Durchfall, Erbrechen (beide mit Potential zur prärenalen Insuffizienz) zu pausieren, aber nach Erholung und ärztlicher Kontrolle wiederzubeginnen.

\* RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

*Am Heart J. 2021, doi.org/10.1016/j.ahj.2021.09.014.*

*Verfasst am 06.11.2021.*

## Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

### HerzKreislaufstillstand im Spital

Solche Zwischenfälle sind mit einer kurzfristigen Mortalität noch im Spital von mindestens 25% behaftet. Emotionale Belastungen für Angehörige und Personal wie auch nicht selten Vorwürfe vonseiten der Angehörigen sind häufige Folgen. Frühe Erkennungstechniken und gute Personalausstattung können zu besseren Verläufen führen.

Eine wirklich gute medikamentöse Therapie oder Einigkeit darüber fehlen aber: In der grössten bisherigen Studie, aus Dänemark, wurden von knapp 2400 Individuen mit akuten HerzKreislaufstillständen gut 500 randomisiert und doppelblind entweder mit Vasopressin (20 IU)

und Methylprednison (40 mg), je intravenös, oder Placebo behandelt. Die Intervention sollte so schnell wie möglich erfolgen, allerdings dauerte dies dann in der Realität doch acht Minuten. Vasopressin/Methylprednison führten signifikant häufiger zum Wiedererlangen einer spontanen Zirkulation (bei 42%) als Placebo (33%,  $p = 0,03$ ). Bemerkenswert ist, dass nur etwa jede zehnte Person in beiden Studienarmen nach 30 Tagen noch am Leben war. Auch war der Effekt auf andere sekundäre Endpunkte wie den neurologischen Verlauf nicht unterschiedlich. Es bleibt also noch viel Verbesserungspotential, denn der Effekt auf die spontane Zirkulation scheint nicht nachhaltig zu sein (Mortalität und neurologischer Verlauf nach 30 Tagen etwa gleich schlecht). Zudem bedeutet die grosse Ausschlussrate wohl, dass die Resultate nicht oder nur teilweise generalisierbar sind.

*JAMA. 2021, doi.org/10.1001/jama.2021.16628.*

*Verfasst am 01.11.2021.*

## Neues aus der Biologie

### SARS-CoV-2: wahrscheinlich kein neurotropes Virus

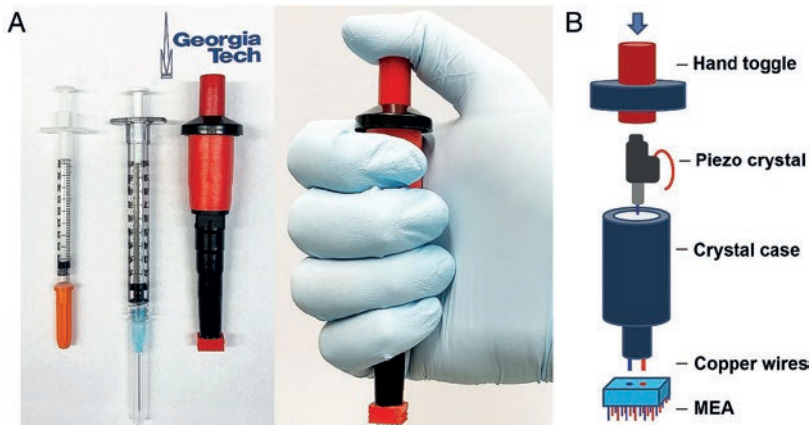
Die akute Anosmie ist für eine COVID-19-Erkrankung diagnostisch und kann isoliert oder zusammen mit anderen Symptomen einer COVID-19-Erkrankung auftreten. Die Zielzellen für das SARS-CoV-2 sind die respiratorischen, mit Zilien versehenen Epithelzellen des Nasenraumes und die subtentikulären Zellen im Bereich der Nervenendigungen des Nervus olfactorius im Nasendach.

Bei 85 Individuen, die an COVID-19 verstorben waren, konnten innert Tagen Gewebeproben auf replizierende Viren aus den Zellen des Nasendachs und des Bulbus olfactorius untersucht werden. Die Untersuchungsergebnisse sind eindeutig: kein Nachweis von SARS-CoV-2 in den olfaktorischen Neuronen oder im Bulbus olfactorius selbst. Ganz im Gegensatz zu den subtentikulären Zellen und dem respiratorischen Zylinderepithel. Somit ist zumindest in diesem Bereich das SARS-CoV-2 nicht neuroinvasiv. Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Anosmie erklären die Autoren durch Störung der Mikroarchitektur (wegen geschädigter Subtentikulärzellen) an den olfaktorischen Nervenendigungen im olfaktorischen Epithel. Zitat: «... olfactory neurons become [by this mechanism, ed] affected without being infected» [1]. Diese humane Studie bestätigt frühere tierexperimentelle Beobachtungen [2].

*1 Cell. 2021, doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027.*

*2 Brain Behav Immun. 2020, doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032.*

*Verfasst am 04.11.2021.*



Die Abbildung **A** stellt den Impf-«ePatch» im Größenvergleich zu 0,5- und 1,0-ml-Spritzen und seine Handhabung dar, während Abbildung **B** die Komponenten des «ePatches» im Inneren zeigt. Der Impfstoff wird mittels des MEA-Stückes (= «microneedle electrode array») auf einen Daumendruck in die Haut appliziert.

Bild: Ausschnitt aus Figure 1 aus Xia D, Jin R, Byagathvalli G, Yu H, Ye L, Lu CY, et al. An ultra-low-cost electroporator with microneedle electrodes (ePatch) for SARS-CoV-2 vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(45):e2110817118. doi: 10.1073/pnas.2110817118. © 2021 the Author(s); published by PNAS; this open access article is distributed under Creative Commons Attribution License 4.0 (CC BY 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

## Das hat uns gefreut

### Elektronische, transkutane Applikatoren

Diese «ePatch» genannten Instrumente werden in der Kardiologie (Ableitung von EKG) angewendet und neuerdings aber auch zur transkutanen Applikation von DNA-Impfstoffen, zum Beispiel gegen SARS-CoV-2, entwickelt. Es ist eine billige (= 1 Dollar) Methode (siehe Abbildung), die zu einer zeitsparenden (Massen-)Impfung, inklusive auch bei Syringophobie, führen könnte.

Die DNA wird mittels eines «Elektroporation» bezeichneten Prozesses sub-/intrakutan appliziert. Die benötigte Menge der DNA soll zehnmal kleiner als bei klassisch subkutan oder intramuskulär applizierenden Methoden sein. Die Antikörperantwort bei Mäusen auf die Elektroporation-Impfung war ausgezeichnet. Eine Impfstoff sparende, einfach und in grossen Mengen schnell verwendbare Methode also. Leider kam sie für die Impfoffensive des Bundes zu spät...

*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021, doi.org/10.1073/pnas.2110817118.  
Verfasst am 04.11.2021.

## Das hat uns nicht gefreut

### Wann sollte man intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) operieren?

Diese Neoplasien der Pankreasgänge werden als Vorstufen duktaler Adenokarzinome des Pankreas angesehen. Angesichts der operativen Risiken einer Resek-

tion und der schlecht verstandenen Biologie, namentlich der zeitlichen Entwicklung bis zur Malignität, stellt sich die Frage des Zeitpunktes der Resektion. Die maligne Transformation ist bei Neoplasien in den dukталen Verzweigungen langsamer als bei jener im Pankreasgang selber. Laut einer retrospektiven Kohortenstudie (n= 1439, 2001–2019) aus Heidelberg erfolgte bei Anwendung von allgemein akzeptierten sogenannten «watch-and-wait»-Kriterien die Resektion vor allem in letzterer Lokalisation oft zu spät:  $\frac{1}{3}$  der Tumoren erwiesen sich zum Zeitpunkt der Resektion bereits als invasiv-maligne. Die Resektion erfolgte laut Studiendefinition also zu spät. Eine Überarbeitung der Kriterien der «watch and wait»-Strategie und ein besseres Verständnis der Transformation, allenfalls untermauert durch neue onkologische Biomarker wie zirkulierende Tumorzellen und/oder zirkulierende Tumor-RNA und Tumor-DNA, scheinen dringlich.

*JAMA Surg.* 2021, doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0950.  
Verfasst am 07.11.2021.

## Auch noch aufgefallen

### Fluvoxamin bei COVID-19: Sollen wir das schon glauben?

Angesichts der ungenügenden Impfquote kommt wirksamen Anti-SARS-CoV-2-Therapien eine wichtige Rolle zu. Allerdings ist die Erfolgsgeschichte noch sehr überschaubar. In dieser Situation gewinnen bereits zugelassene Medikamente zusätzlich an Attraktivität und werden zuhauf ausgetestet, so auch das Fluvoxamin (Floxyfral®) in einer Dosis von  $2 \times 100$  mg/Tag für zehn Tage. In den Laienmedien wurde bereits begeistert über die prospektiv randomisierende, plazebo-kontrollierte, brasilianische Studie berichtet, die bei je gut 700 symptomatischen SARS-CoV-2-infizierten Risikopatientinnen und -patienten (u.a. Adipositas, Hypertonie, Immunsuppression, Alter >50 Jahre) einen Vorteil von Fluvoxamin (verabreicht innert 3–4 Tagen) hinsichtlich Häufigkeit einer Konsultation auf einer Notfallstation oder einer Hospitalisation fand. Absoluter Unterschied 5%, «number needed to treat» (NNT) = 20.

Kurz und bündige Fragezeichen: Notfallkonsultationen und Hospitalisationen beruhen oft auf situativen und subjektiven Entscheiden, man hätte sich härtere Endpunkte wie Intubationen, Long-COVID und Mortalität (für diese konnte keine definitive Aussage gemacht werden) gewünscht. Ethnische Faktoren könnten eine Übertragung auf die Schweiz hinfällig machen, und das hier allseits prävalente Delta-Virus gehörte in der Studienpopulation nicht zu den Haupterregern. Schliesslich würde man sich eine überzeu-

gende Vorstellung darüber wünschen, wie denn Fluvoxamin wirken könnte.

*Lancet Glob Health. 2021, doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4.  
Verfasst am 01.11.2021.*

### Und das? Vielleicht schon eher...

Knapp 600 mit milder bis mittelschwerer Symptomatik an COVID-19 erkrankte Individuen und erhöhtem Risiko für einen schwereren Verlauf erhielten doppelt verblindet innerhalb von fünf Tagen der klinisch fassbaren Erkrankung einen virusneutralisierenden Antikörper (Sotrovimab) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt (Notwendigkeit einer Hospitalisation von >24 Stunden und Mortalität, bis 29 Tage nach Randomisierung). In der Placebogruppe trat dieser Endpunkt in 7%, in der Behandlungsgruppe nur in 1% ( $p = 0,002$ ) der Fälle auf.

Wenn es sich auch «nur» um eine Interimsanalyse einer Phase-III-Studie handelt, sind die Resultate eindrücklich. Die Verträglichkeit des Antikörpers war sehr gut, potentiell könnte er ambulant intramuskulär appliziert werden (Methode in Abklärung).

*N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2107934.  
Verfasst am 06.11.2021.*

### Und das? Wenn die Studien dann publiziert (und überprüfbar) sind...

Der Endpunkt «Hospitalisationsrate» hat sich in der COVID-19-Literatur nun fest verankert, als Annäherung («proxy») für schwerere Verläufe. Im September wurde von der Herstellerfirma Merck berichtet, dass Molnupiravir die Hospitalisationsrate auf 50% senke. Molnupiravir wird in den RNA-Code des SARS-CoV-2 eingebaut und verhindert eine weitere Virusreplikation. Diese Studie wurde wegen dieses Erfolgs vorzeitig abgebrochen, wie auch die aktuelle, die einen oral verabreichten Protease-Inhibitor (PF 07321332, Pfizer) kombiniert mit dem lange bekannten HIV-Medikament Ritonavir untersuchte. Ritonavir verstärkt die

Hemmung der viralen Protease durch PF 07321332 und damit die Zusammenfügung der einzelnen Proteine und als Folge davon die Konstruktion eines intakten SARS-CoV-2-Virus. Laut Presseangaben betrug die Hospitalisationsrate in der Placebogruppe 7%, in der PF-0732132/Ritonavir-Gruppe lediglich 0,8%.

*Science. 2021, doi.org/10.1126/science.acx9590.  
Verfasst am 08.11.2021.*

### Doppelter Inkretin-Agonismus beim Diabetes mellitus Typ 2

Die Inkretine stimulieren die Insulinfreisetzung im Rahmen einer postprandialen Hyperglykämie. Es gibt zwei Typen von Inkretinen: Das glukoseabhängige, insulinotrope Peptid, abgekürzt GIP, und das Glukagon-ähnliche Peptid 1, abgekürzt GLP-1. Agonisten vor allem des letzteren haben sich sehr effektiv in der Glukosekontrolle, Gewichtsabnahme, Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Verlangsamung der Progression einer chronischen Niereninsuffizienz erwiesen. Entsprechend den Erwartungen zeigte ein doppelter Agonist, das heisst von GIP und GLP-1, das sogenannte Tirzepatid, einen noch stärkeren Effekt auf Gewichtsreduktion und Glukoseeinstellung nach Massgabe der HbA<sub>1c</sub>-Werte nach 40 Wochen [1]. In einem Falle war Tirzepatid gegen den GLP-1-Agonisten Semaglutid [2], im anderen Falle gegen Placebo [3] getestet worden. Interessant wird sein, dieses Medikament des doppelten Inkretin-Agonismus hinsichtlich seiner Wirkung und Differentialindikation mit den SGLT-2-Inhibitoren zu vergleichen.

1 *Nat Rev Endocrinol. 2021, doi.org/10.1038/s41574-021-00540-y.*

2 *N Engl J Med. 2021, doi.org/10.1056/NEJMoa2107519.*

3 *Lancet. 2021, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6.*

*Verfasst am 03.11.2021.*

Das «Kurz und bündig» finden Sie auch als Podcast unter [emh.ch/podcast](http://emh.ch/podcast) oder in Ihrer Podcast-App unter «EMH Journal Club»!

