

# Kurz und bündig

Prof. Dr. med. Reto Krapf

## Fokus auf... Diätsempfehlungen zur Prävention oder nach einem kardiovaskulären Ereignis

Eine Übersichtsarbeit, die hilfreiche Entscheidungshilfen liefert und bei der Patienteninformation wichtig ist:

- Intermittierendes Fasten? Zu wenig Evidenz.
- Kohlenhydratarme oder ketogene Diäten? Nur vorübergehender Gewichtsverlust, LDL-Cholesterin könnte ansteigen, nicht empfehlenswert.
- Paläolithische Diät (proteinreich, mässig Fette, wenig Kohlenhydrate)? Effekt auf Lipide umstritten, zu wenig Evidenz.
- Vegetarisch gewichtete Diäten? Viele nützliche Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren. Empfehlenswert ist eine zumindest vegetarisch dominierte Diät.
- Mediterrane Diät (frugal, relativ hoher Fettanteil, aber meist aus Olivenöl/Fischen stammend)? Reduziert das kardiovaskuläre Risiko selbst im Vergleich zu einer kalorienreduzierten Normaldiät, empfehlenswert.
- DASH\*-Diät (mediterran-ähnliche Diät mit Fokus auf tiefem Natrium- und hohem Kaliumgehalt)? Signifikante Blutdrucksenkung, bei guter Compliance kardiovaskuläres Risiko und Mortalität gesenkt, somit empfehlenswert.

\* «dietary approaches to stop hypertension»

*Am J Med* 2022, doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.028.

Die Arbeit ist umfassend referenziert und ein Nachschlage-Fundus.

Verfasst am 08.06.2022.

## Praxisrelevant

### Kutane Hypersensitivität auf Allopurinol: dosisabhängig

Diese Nebenwirkung ist potentiell schwerwiegend (bis zur toxischen epidermalen Nekrolyse führend). Es bestehen bekannte Risikofaktoren, die dazu prädisponieren: hohe initiale Allopurinol-Dosis, Niereninsuffizienz sowie ethnisch-genetische Faktoren, vor allem bei Individuen aus Asien (Korea, Thailand, China [Han-Volk]), die gehäuft den HLA-Genotyp B\*5801 aufweisen. Letzterer sollte bei allen Individuen mit diesem Hintergrund bestimmt und bei seinem Vorliegen ein Allopurinol-Verbot verhängt werden.

Eine kanadische Studie [1] bestätigt, dass besonders bei chronischer Niereninsuffizienz eine tiefe Dosis zu Beginn von Vorteil ist. Bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min waren die kutanen Nebenwirkungen nur halb so häufig, wenn die Anfangsdosis von Allopurinol bei  $\leq 100$  mg/Tag als wenn sie darüber

lag (jeweils mehr als 20 000 Individuen in beiden Dosisgruppen). Die absolute Häufigkeit war nicht hoch: Inzidenz von 0,2% bei einer Startdosis  $\leq 100$  mg versus 0,4% bei einer von  $>100$  mg.

Eine Faustregel besagt, dass die initiale Allopurinoldosis nicht über 1,5 mg pro ml/min eGFR (geschätzte GFR) liegen sollte. Aber auch bei Nierengesunden sollte man nicht wie früher üblich mit 300 mg beginnen. Wie kürzlich berichtet [2], lohnt es sich, von tiefen Dosen ausgehend einzutitrieren, bis der Harnsäurezielwert erreicht ist (Selbsttestungen durch die behandelte Person oder in der Hausarztpraxis).

1 *Am J Kidney Dis.* 2022, doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.04.006.

2 *Swiss Med Forum.* 2022, doi.org/10.4414/smfm.2022.09143.

Verfasst am 05.06.2022.

### Intrauterine Pessare: auch postpartal eine sichere Option?

Angeblich verwendet jede siebte Frau, weltweit, ein intrauterines Pessar als Antikonzeptionsmethode. Dessen Wirksamkeit zur Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft liegt in den ersten 12 Monaten bei  $>99\%$ . Bei Implantation in der postpartalen Zeit und/oder bei stillenden Müttern bestand Unsicherheit darüber, ob längerfristig dabei nicht die Gefahr einer Uterusperforation erhöht sein könnte.

Eine Kohortenstudie basierend auf elektronischen Patientinnendossiers in den USA verglich knapp 95 000 Frauen mit postpartaler (vier Tage bis sechs Wochen post partum) Implantation mit knapp 327 000 Frauen mit Implantation ohne zeitliche Beziehung zu einer Geburt. Bei Letzteren betrug die partielle und totale kumulative Uterusperforationsinzidenz über fünf Jahre tiefe 0,29%. Bei postpartaler Implantation allerdings 7× mehr, beim Stillen circa ein Drittel mehr. Weil die Perforationsinzidenz bei der Kontrollgruppe aber so tief war, argumentieren die Autoren, dass die potentiellen Probleme mit einer ungewollten Schwangerschaft oder das Vorenthalten des Stillens höher zu gewichten seien als die Möglichkeit einer Uterusperforation.

Die Arbeit ist nicht zuletzt wichtig für den Einbezug der betroffenen Frauen in die Entscheidungsfindung bezüglich postpartaler Antikonzeption.

*Lancet.* 2022, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00015-0.

Verfasst am 08.06.2022.

### Repetitive Eiseninfusionen und Osteomalazie

Parenterale Eisengaben können zu einer ausgeprägten Hypophosphatämie respektive einem Phosphatmangel führen. Die Hypophosphatämie kann Wochen bis Monate persistieren. Der Grund ist, dass dabei der «fibroblast growth factor 23» (FGF-23), das wichtigste Phosphateliminiierende Hormon (via die Nieren), ansteigen kann. Repetitiv angewendet kann dieser durch Eiseninfusionen induzierte Phosphatmangel sogar zu einer Osteomalazie (= Mineralisierungsstörung des Osteoids mit Myopathie, Knochenschmerzen mit Pseudofrakturen, erhöhter alkalischer Phosphatase) führen, woran uns eine Review der publizierten Fallberichte erinnert [1].

Wie häufig Eiseninfusionen zu einer Hypophosphatämie und – bei repetitiver Gabe – zur Osteomalazie führen, ist nicht bekannt. Zumindest wenn repetitive Eiseninfusionen erwogen werden, sollte eine Phosphatbestimmung im Blut (idealerweise simultan auch in einer Urinportion) zum Beispiel 7–10 Tage nach der Infusion vorgenommen werden. Bei Hypophosphatämie ist, wenn immer möglich, auf eine orale Eisensubstitution zu wechseln, bei der das Phänomen nicht bekannt ist. Die Wechselwirkungen zwischen Eisenhaushalt, FGF-23 und Phosphatmetabolismus sind komplex, aber gut untersucht. Für interessierte Kolleginnen und Kollegen siehe Referenz 2.

1 *J Bone Miner Res.* 2022, doi.org/10.1002/jbmr.4558.

2 *Nat Rev Nephrol.* 2020, doi.org/10.1038/s41581-019-0189-5.

Verfasst am 11.06.2022.

### Wieder einmal: Rhythmus- oder Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz?

Die medikamentöse Rhythmuskontrolle verfehlte es, der medikamentösen, alleinigen Frequenzkontrolle gegenüber ihre Überlegenheit bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern (paroxysmal oder persistierend) zu beweisen.

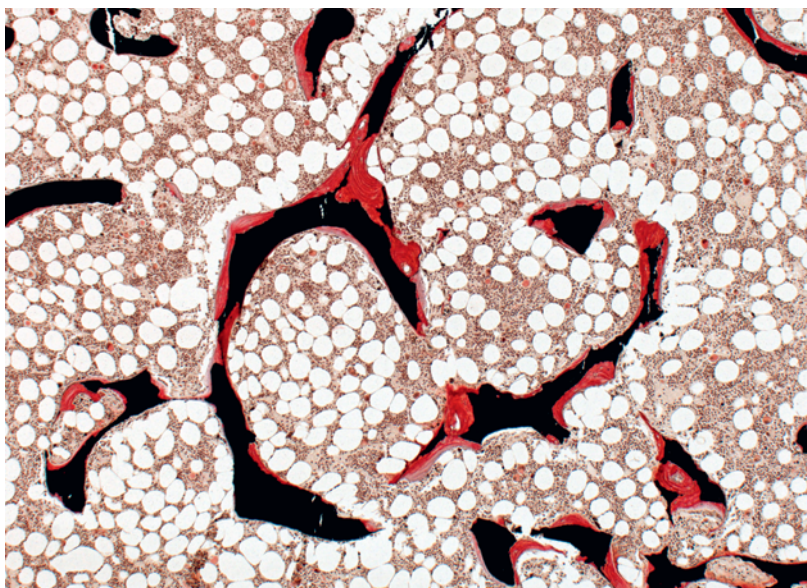
Auch die (ziemlich teurere) Katheterablation hat diesem Anspruch nun nicht genügt, wobei als Endpunkte Gesamtmortalität und Episoden exazerbierter Herzinsuffizienz definiert waren.

Die Arbeit ist leider auch ein Beispiel dafür, wie Autorinnen und Autoren (trotz Reviewprozess) ihre Studienresultate überinterpretieren können. Sie seien hier zitiert: «There was no statistical difference in all-cause mortality or heart failure events with ablation-based rhythm control versus rate control.» Punkt und fertig, würde man denken und sogar erhoffen. Nein, denn in den Schlussfolgerungen lautet der nächste Satz wie folgt: «However, there was a nonsignificant trend for improved outcomes with ablation-based rhythm control over rate control.» Die Aussage ist nicht falsch, aber suggeriert, dass hier doch ein positiver Effekt (zugunsten der Ablation) vorliegen könnte.

Kurz und bündig gefragt: Warum denn überhaupt Statistiken machen? Nachdem schon viele Studien bei Applikation eines p-Wertes von nur  $<0,05$  häufig nicht reproduzierbar sind, wird das Problem bei «nicht signifikanter Tendenz» mit Sicherheit noch grösser.

*Circulation.* 2022, doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095.

Verfasst am 09.06.2022.



Nach unentkalkter Aufarbeitung (Methylmetacrylat) und Kossa-Färbung lassen sich die mineralisierten (schwarz) und unmineralisierten (rot) Anteile der Knochentrabekel gut differenzieren. Der Anteil an unmineralisierter Matrix (Osteoid) ist deutlich zu hoch, ein typischer Befund einer Osteomalazie.

Wir danken Herrn Prof. Dr. med. Daniel Baumhoer, Knochentumor-Referenzzentrum und DOESAK-Referenzregister, Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, herzlich für die freundliche Zurverfügungstellung der Abbildung.

## Neues aus der Biologie

### Epigenetische Programmänderungen

Im Verlaufe der Entwicklung des Organismus sind Veränderungen der DNA selber (Methylierungen) und von DNA-bindenden Proteinen (Histonen, durch Zufügen von u.a. Azetyl-, Methylgruppen) wichtig und führen zur Expression, aber auch zum Abschalten gewisser Gene, ohne dass die DNA-Sequenz verändert würde. Exogene Einflüsse können aber auch beim ausgewachsenen Organismus mindestens teilweise irreversible epigenetische Veränderungen zur Folge haben.

Ein populäres Beispiel ist die Alkoholabhängigkeit, die bei Exposition in einem vulnerablen Alter zur Perpetuierung der Abhängigkeit durch ebensolche epigenetische Veränderungen führen kann. Die Gen-«Schere» CRISPR-CAS wird nun auch für therapeutisch gezielte epigenetische Reprogrammierung vorwiegend noch in präklinischen Modellen verwendet. Nur, hier «schneidet» die Genschere nicht! Eine definierte, zur Ziel-DNA

komplementäre RNA-Sequenz (sogenannte «guide rna») wird verwendet, um an den gewünschten Zielort zu kommen. Die Schneidefunktion wurde aber manipulativ inaktiviert, dafür wurde ein Eiweiss «angehängt», das die genannten epigenetischen Veränderungen induziert.

Die Transskription eines Gens kann also freigeschaltet, abgeschaltet oder modifiziert werden. Die Methode hat verschiedene potentielle Vorteile: Die DNA-Sequenz bleibt intakt, die Wirkung ist grundsätzlich reversibel und die Dosis des Geneffektes könnte frei wählbar werden. Die Intervention steht am Anfang der Entwicklung. In solchen Stadien sind negative und positive Überraschungen möglich. Aufmerksame Beobachtung ist angesichts des Potentials aber angesagt!

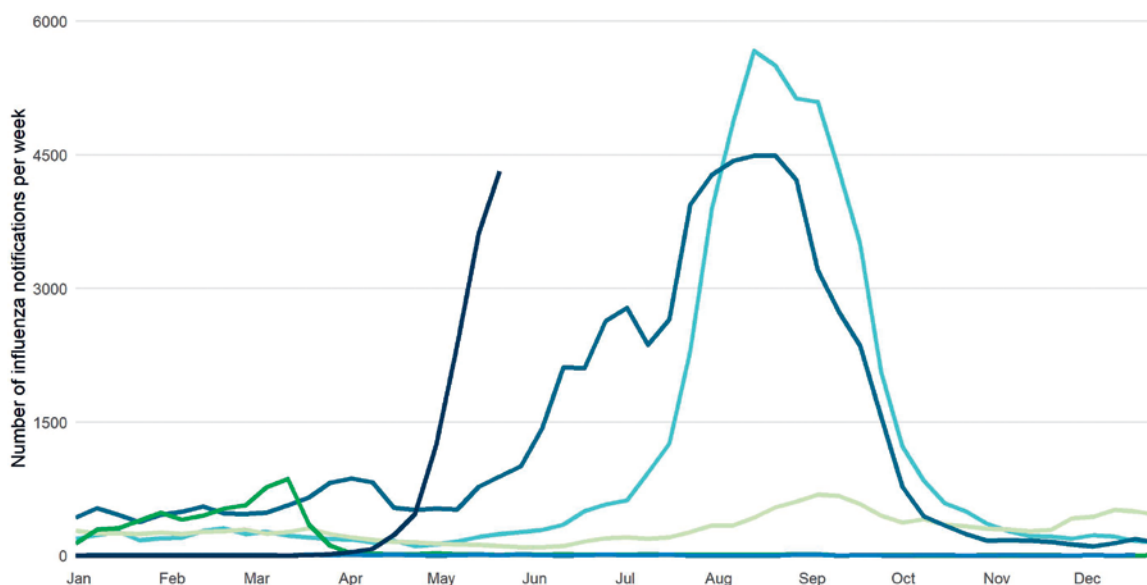
*Sci Adv. 2022, doi.org/10.1126/sciadv.abn2748.*

*Verfasst am 05.06.2022.*

## Das hat uns nicht gefreut

### Vorboten für die Schweizer Grippeaison 2022/2023

Wie in der Schweiz haben auch in Australien die vorwiegend wegen der COVID-19-Pandemie implementierten, nun aber aufgehobenen Schutzmassnahmen (Distanzierung, Masken etc.) zu einer massiven Reduktion (fast auf Null) der Influenzafälle geführt. Dies hat sich nun dramatisch geändert, denn noch nie waren die Influenzafälle in Australien so früh und so schnell angestiegen wie dieses Jahr (dunkelblaue Kurve in der Abbildung).



Meldungen von im Labor bestätigten Influenzafällen in Queensland, Australien, pro Woche (Datenquelle: Queensland Notifiable Conditions System. Zeitraum 1. Januar 2017 bis 29. Mai 2022. <https://www.health.qld.gov.au>, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Da die australischen epidemiologischen Daten sich meist in Europa im Winterhalbjahr replizieren, sollten wir uns auf einen frühen (und mutmasslich aggressiven) Grippebeginn vorbereiten. Vielleicht zwingt uns ja die sich mit einiger Wahrscheinlichkeit abzeichnende Omikron-Welle (vor allem BA 5) diesen Sommer schon wieder, protektive Massnahmen einzuführen oder zumindest zu empfehlen und vorzuleben. Ein früherer Start der Grippe-Impfkampagne als bisher wäre auch keine schlechte Idee.

*<https://www.abc.net.au/news/2022-05-25/flu-cases-soaring-in-australia-after-two-quiet-years/101093746>.*

*Verfasst am 11.06.2022.*

## Für Ärztinnen und Ärzte am Spital

### Personalisierte Indikation für eine adjuvante Chemotherapie

Das Stadium II beim kolorektalen Karzinom liegt vor, wenn die Muskelschicht (IIA), die Serosa (IIB) respektive ein angrenzendes Organ (IIC) infiltriert sind. Klinische Risiko-Scores werden heute verwendet, um die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie zu stellen. Hochrisikofälle können aber ohne Rezidiv bleiben, während Niederrisikofälle progredient sein können. Es besteht also die Gefahr einer Über- oder Unterbehandlung. Mit einer einfachen Blutentnahme kann vom Tumor stammende zirkulierende DNA in Kenntnis der Mutationen im Primärtumor genetisch nachgewiesen

werden. Man spricht auch medizinumgangssprachlich von «liquid biopsy»\*.

Kann man die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie bei diesem Tumor und Stadium durch Analyse der zirkulierenden Tumor-DNA verbessern? Ja, denn eine Indikation dazu basierend auf dem Nachweis oder Ausschluss zirkulierender Tumor-DNA verminderte die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie um fast die Hälfte! Und dies, ohne dass die Rezidivfreiheit postoperativ schlechter ausgefallen wäre. Dieser DNA-Tumormarker kann auch hilfreiche Informationen für die Früherkennung eines Rezidivs oder – wie gemäss dieser Studie – zu massgeschneiderten Differentialindikationen für adjuvante Therapien liefern.

\* In kurz und bündiger Erfahrung wird die hier besprochene und in der klinischen Routine noch nicht voll etablierte «liquid biopsy» gelegentlich mit «liquid cytology» verwechselt. Letztere, genauer bezeichnet als «liquid-based cytology», ist aber die moderne (und gegenüber den sogenannten Papanicolaou-Ausstrichen zu bevorzugende) Methode der Zellsuspension von Proben eines Zervikalabstriches im Rahmen von Screening-Untersuchungen auf Zervikalkarzinome.

*N Engl J Med. 2022, doi.org/10.1056/NEJMoa2200075.  
Verfasst am 05.06.2022.*

## Auch noch aufgefallen

### Wem geht es nach einer Trennung besser?

In der ökonomischen und soziologischen Scheidungstheorie (so der Name des Spezialgebietes) nimmt der Zusammenhang zwischen der Erwartung der Folgen einer Scheidung oder Trennung und dem Entscheid dazu eine wichtige Rolle ein. Dabei wird eine Trennung meist primär nur von einem der Partner angestrebt. Diesen (den sogenannten «initiators») geht es laut dieser Studie nach der Trennung auch deutlich besser als der Partnerin oder dem Partner, die den Schritt nicht wagten, nicht konnten oder gar nicht wollten.

Intuitiv ein erwartetes Resultat. Vielleicht war der Leidensdruck der «initiators» höher und damit die Erleichterung grösser oder sie sind jene in der Beziehung, die ihr Schicksal mutiger in die eigenen Hände nehmen wollen oder können. Die Hände können aus vielen Gründen gebunden sein. Interessant auch, dass unter den «initiators» Frauen besser vertreten waren. Tröstlich andererseits, dass sich die vielen gemessenen Parameter (Wohlbefinden, ökonomische Situation und anderes mehr) auch bei den «non-initiators» meist innert Monaten wieder erholten.

*Proc Natl Acad Sci U S A. 2022, doi.org/10.1073/pnas.2020901119.  
Verfasst am 08.06.2022.*

### Warum verlaufen SARS-CoV-2-Infekte bei diabetischen Individuen aggressiver?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde in vitro ein «diabetisches Milieu» in renalen Organoiden erzeugt und mit den Effekten eines Kontrollmilieus verglichen. Organoide können unter geeigneten Bedingungen in vitro aus pluripotenten Stammzellen zu organähnlichen – in diesem Falle nierenähnlichen –, multizellulären Komplexstrukturen herangezogen werden. Mit ihnen kann man den Effekt von Änderungen des extrazellulären Milieus, aber auch beispielsweise Medikamenten- und Toxinwirkungen studieren.

Eine extrazelluläre Erhöhung der Glukosekonzentration führte zu einer Überexpression des SARS-CoV-2-Rezeptors ACE-2 («angiotensin converting enzyme 2») und konsekutiv zu einer höheren zellulären Aufnahme von SARS-CoV-2-Viren. Eine genetische Zerstörung von ACE-2, nicht aber von anderen potentiellen SARS-CoV-2-Rezeptoren, hob die Infektiosität der SARS-CoV-2-Viren auf.

Die Überexpression dieses Rezeptors ist also zentral für schwerere Verläufe beim Diabetes und die Hemmung der ACE-2-Expression könnte eine wirksame Infektionsprophylaxe erreichen lassen.

*Cell Metab. 2022, doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.009.  
Verfasst am 09.06.2022.*

### Heben nichtsteroidale Antirheumatika die Wirkung von Bisphosphonaten auf?

Ja, möglicherweise. Eine Post-Hoc-Analyse der Effekte eines Bisphosphonates (Clodronat), aufgetrennt nach Komedikation mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) respektive ohne NSAR-Exposition, zeigt quantitativ eindrücklich, dass eine NSAR-Komedikation die Bisphosphonat-induzierte Frakturrisikoreduktion aufhob und auch mit einem stärkeren, weiteren Verlust der Knochenmineraldichte assoziiert war.

Die Beobachtung ist klinisch potentiell von grosser Bedeutung, muss aber noch besser bewiesen werden, zumal der Mechanismus dieser vermuteten Negativinteraktion unbekannt ist. Bis wir soweit sind, wäre eine alternative Schmerztherapie in dieser Patientengruppe sicherheitshalber erwägenswert.

*J Bone Miner Res. 2022, doi.org/10.1002/jbmr.4548.  
Verfasst am 11.06.2022.*

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»!

