

Assoziation oder Ursache?

Zusammenhang zwischen Vitamin D und Krebsüberleben

Es gibt Hinweise, dass Vitamin D (25OHD) mit der Prognose bei Krebs assoziiert ist, unklar bleibt ohne Interventionsstudien natürlich die Frage, ob eine Assoziation ursächlich sei, oder ob einfach ein gesünderer Lebensstil zu höherem Vitamin-D-Spiegel und besserem Krebsüberleben führe.

Irische Forscher versuchten, der Antwort näher zu kommen, indem sie in einer systemischen Übersicht und Meta-Analyse nicht nur nach einem möglichen Zusammenhang zwischen zirkulierendem Vitamin D und Verlauf bei Krebserkrankungen, sondern auch genetische Störungen am Vitamin-D-Rezeptor und im Bereich des Vitamin-D-Signalwegs untersuchten.

Aus 64 Arbeiten konnten 41 165 Fälle in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Höhere 25OHD-Spiegel waren mit besserem Gesamtüberleben (HR = 0.74, 95% CI: 0.66-0.82) und Progressionsfreiem Überleben (HR = 0.84, 95% CI: 0.77-0.91) assoziiert. Geneti-

sche Variationen (Polymorphismen, SNPs) im Bereich von Genen, die für Vitamin-D-Rezeptor und -Signalweg kodieren, waren mit schlechterem Gesamtüberleben (für rs1544410 (BsmI): HR = 1.40, 95% CI: 1.05-1.75) und Progressionsfreiem Überleben (rs7975232 (ApaI): (HR = 1.29, 95% CI: 1.02-1.56) assoziiert.

Die Autoren schliessen, dass der Nachweis von Assoziationen von funktionellen Varianten im Bereich des Vitamin-D-Signalwegs mit Überleben einen gewichtigen Hinweis auf eine kausale Beziehung zwischen Vitamin-D-Spiegel und Krebsüberleben darstelle, welche auch in dieser Meta-Analyse hoch signifikant bestätigt werden konnte. Sie regen an, interventionelle klinische Studien, stratifiziert nach Genotyp, zu planen.

▼ HKS

Quelle: The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. Vaughan-Shaw PG. Et al.: Br J Cancer. 2017 Mar 16. doi: 10.1038/bjc.2017.44.

Überleben nicht beeinflusst

Nutzen der Palliativmedizin

Der Stellenwert der Palliativmedizin hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Bei unheilbaren Leiden und am Lebensende kann das Ziel einer Behandlung nicht mehr die Heilung, auch nicht mehr die Kontrolle der Krankheit sein, vielmehr geht es um die Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität. Damit ist nicht selten der Anspruch verbunden, dass der frühe Miteinbezug von Palliative Care nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität, sondern auch eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirken könne.

In einer Meta-Analyse sollte der Zusammenhang zwischen Palliative Care und Lebensqualität, Symptombelastung und Überleben bei Patienten und Effekte für Betreuer untersucht werden. Untersucht wurden 43 randomisierte kontrollierte Studien mit 12 731 Patienten im mittleren Alter von 67 Jahren, bei 35 Studien wurde übliche Pflege als Kontrolle genommen.

Palliative Pflege war nach 1- und nach 3-monatiger Dauer statistisch und klinisch signifikant mit besserer Lebensqualität und

geringerer Symptombelastung verbunden, letztere konnte allerdings bei einer Analyse nur derjenigen Studien mit geringem Bias nicht mehr nachgewiesen werden. Hingegen ergab sich kein Zusammenhang zwischen Palliative Care und Überleben (HR 0.90; 95% CI, 0.69–1.17). Palliativpflege war assoziiert mit besserer Pflegeplanung, grösserer Zufriedenheit von Patienten und Betreuern sowie vermindertem Verbrauch von Ressourcen.

Den Autoren ist aufgefallen, dass die Vorteile einer Palliativpflege umso geringer ausfallen, je besser die Studie geplant ist, dass aber die Verbesserung der Lebensqualität unabhängig davon stets signifikant belegt werden kann. Die Behauptung, dass Palliation mit einer Verbesserung des Überlebens assoziiert sei, konnte nicht nachvollzogen werden, die Vorteile sind aber auch unabhängig davon so eindrucklich, dass Befürworter auf dieses schwache Argument gut und gerne verzichten könnten.

▼ HKS

Quelle: Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Kavalieratos D. et al.: JAMA. 2016 Nov 22;316:2104-2114

Peradipös und euthyreot

Sind Normwerte von TSH gewichtsabhängig?

Der Spiegel von Thyreotropin oder Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) unterliegt auch bei euthyreoten Individuen einer Vielzahl von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Behandlung mit Kontrazeptiva und anderen Medikamenten (z. B. im Rahmen der Therapie von Herzkrankheiten) und schwerste Erkrankungen mit Intensivtherapie. Zudem sind Normwerte abhängig von der Labormethode, so dass Resultate nur in Kenntnis der individuellen Normwerte des ausführenden Laboratoriums interpretiert werden können.

Frühere Studien haben eine Korrelation von Gewicht und Serumspiegel von TSH gezeigt mit höheren Werten bei obesen Personen und tieferen Werten nach markantem Gewichtsverlust mittels Diät oder nach bariatrischer Chirurgie. Spanische Forscher stellten sich die Aufgabe, eine allfällige Relation zwischen Körpergewicht und Schilddrüsenwerten genauer zu analysieren und zu klären, ob diese einen Einfluss auf die Klassifikation der Hypothyreose haben könnte. Sie untersuchten 3928 für die erwachsene Bevölkerung Spaniens repräsentative Personen aus der nationalen Di@bet.es Studie, die frei von Schilddrüsenkrankheiten waren. Datenmässig wurden klinische und demographische Parameter und klinische Untersuchungsbefunde erfasst sowie Blut- und Urinproben. TSH, fT4, fT3 und TPO AK wurden mittels ElektroChemilumineszenz (E170, Roche Diagnostics, Basel) analysiert.

In der Kategorie der Normalgewichtigen (BMI 20–24.9 kg/m²) fand sich für TSH ein 95%-Vertrauensbereich (p2.5–97.5) von 0,6–5,5 mU/l, bei den Untergewichtigen (BMI < 20 kg/m²) von 0,6–4,8 mU/l, bei den Übergewichtigen (BMI 25–29.9 kg/m²) von 0,6–5,5 mU/l, bei den Obesen (BMI 30–39.9 kg/m²) von 0,5–5,9 mU/l und bei den morbid Obesen (BMI ≥ 40) von 0,7–7,5 mU/l. Im Vergleich zur Kategorie der Normalgewichtigen stieg die Prävalenz von hohen TSH-Werten > 5,5 mU/l (97,5. Perzentile der Normalgewichtigen) in der Kategorie der morbid Obesen um einen Faktor > 3 (P < 0.01) an. Parallel dazu konnte eine positive Korrelation von Gewicht und fT3 resp. dem Verhältnis fT3/fT4 dokumentiert werden.

Die Autoren interpretieren diese Veränderungen als Anpassungsphänomene, indem fT3 als wichtiger Modulator der Thermogenese und Energieausgabe wirkt. Als möglicher Link zwischen Fettgewebe und gesteigerter TSH-Freisetzung werden Leptin und andere Adipokine diskutiert. Die erhöhten TSH-Spiegel widerspiegeln demzufolge keine Hypothyreose, so dass bei Obesen und v. a. schwerst obesen Personen bei der Diagnose einer subklinischen Hypothyreose Vorsicht angesagt ist, insbesondere dann, wenn als Normwertbereich für TSH derjenige einer normalgewichtigen Population verwendet wird.

▼ HKS

Quelle: Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. Valdés S. et al.: Obesity (Silver Spring). 2017 Mar 9. doi: 10.1002/oby.21796.

Studie in britischen Krankenhäusern

Sparsamer Chinolon-Einsatz reduzierte C. difficile-Infektionen erheblich

Verschreibungsrestriktionen für bestimmte Antibiotika, nicht aber verschärfte Hygienevorschriften, scheinen in England dazu geführt zu haben, dass die Häufigkeit von Clostridium difficile-Infektion um 80% gesunken ist.

Vor 15 Jahren wurden britische Krankenhäuser noch regelmässig von C. difficile-Epidemien heimgesucht. Die Gesundheitspolitik reagierte 2006 mit Vorschriften, welche die Verordnungen von Fluorchinolonen einschränkten und die Hygienestandards verbesserten. Daraufhin sank die Häufigkeit der C. difficile-Infektionen dramatisch.

Die vorliegende retrospektive Beobachtungsstudie hat nun untersucht, welchen Beitrag die beiden Massnahmen zu dieser erfreulichen Entwicklung leisteten. Dazu wurden die Antibiotika-Verschreibungen eruiert sowie bei 4000 C. difficile-Isolaten das Genom analysiert. Anschliessend wurden die Raten der Infektio-

nen durch Fluorchinolon-empfindliche und -resistente Keime im Verlauf ermittelt.

Tatsächlich haben die Kliniken den Fluorchinolon-Einsatz deutlich reduziert. Gleichzeitig sank der Anteil von Infektionen durch Erreger, die gegen diese Antibiotika resistent waren, ganz erheblich. Die Zahl der Infektionen durch Erreger, die auf Fluorchinolone empfindlich waren, blieb jedoch konstant.

Die Autoren folgerten, dass der Rückgang der Infektionen den veränderten Verschreibungsgewohnheiten zu verdanken ist. Hätten die Hygiene-Massnahmen etwas bewirkt, wäre zu erwarten gewesen, dass auch der Anteil von Infektionen durch Chinolon-empfindliche Erreger zurückgegangen wäre.

▼ WFR

Quelle: Dingle KE, et al.; Effects of control interventions on Clostridium difficile infection in England: an observational study. Lancet Infectious Diseases

Bescheidene Compliance

Impfung gegen FSME bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Gemäss dem aktuellen Schweizerischen Impfplan 2017 des BAG wird eine vollständige Impfung gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME), im Volksmund auch «Zeckenimpfung» genannt, allen Personen ab 6 Jahren empfohlen, die sich in einem Endemiegebiet aufhalten.

Der Impfplan kann unter folgendem Link bezogen werden: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/neue-empfehlungen-2017/schweizerischer-impfplan.pdf.download.pdf/schweizerischer-impfplan-de.pdf>. Die Karte der Gebiete mit FSME-Impfempfehlung wird vom BAG jährlich aktualisiert und ist auf www.map.geo.admin.ch unter «Geokatalog», «Gesundheit», «FSME – Impfempfehlung» abrufbar (Abb. 1). In der Schweiz wurden von 2002 bis 2015 durchschnittlich 135 Personen mit einer gewissen Varianz pro Jahr gemeldet, am häufigsten bei Männern über 50 Jahr in den Sommermonaten. Die Hospitalisationsrate liegt bei 80%. Die Dunkelziffer v.a. an leicht verlaufenden Fällen dürfte wesentlich höher sein. Weniger als die Hälfte der gemeldeten Patienten erinnern sich an den Zeckenstich und noch weniger wissen, wo und wann sie gestochen worden sein könnten.

Das Schema der Basisimmunisierung gegen FSME ist abhängig vom Impfstoff, falls notwendig, kann ein Schnellschema angewendet werden. Auffrischimpfungen werden nur noch alle 10 Jahre empfohlen, da die Notwendigkeit von häufigeren Auffrischimpfungen nicht belegt ist. Unklar ist, wie viele Patienten, die eine erste Impfung erhalten hatten, eine vollständige Basisimmunisierung in Übereinstimmung mit

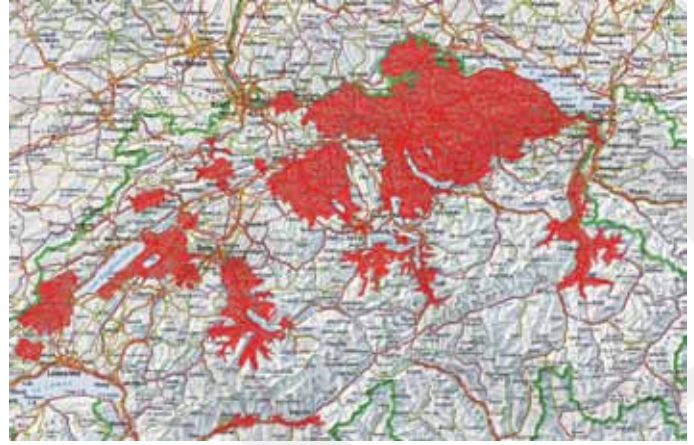


Abb. 1.: Gebiete mit FSME-Impfempfehlung gemäss BAG 2017

den gültigen Impfempfehlungen erhalten. Dies zu klären war Ziel einer Studie an 7266 Patienten von 638 Allgemeinpraxen und 4194 Patienten von 114 pädiatrischen Praxen in Deutschland, welche eine erste Dosis von FSME-Immune® oder Encepur® erhalten hatten.

Von den eingeschlossenen Patienten erhielten lediglich 28% sowohl eine zweite als auch dritte Injektion innerhalb einer Toleranzperiode von $\pm 25\%$ um den empfohlenen Zeitpunkt. Dabei war die Wahrscheinlichkeit, eine vollständige Impfung zu erhalten in pädiatrischen Praxen mehr als doppelt so hoch (OR 2.15; 95% CI 1.92-2.41) wie in Allgemeinpraxen. Personen unter 18 Jahren erwiesen sich als besser compliant als Personen über 65 Jahren. Am schlechtesten schnitten jüngere Erwachsene zwischen 18 und 30 Jahren ab, die nur in rund 22% (OR 0.77; 95% CI 0.61-0.96) den Impfplan einhielten.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Compliance mit der Impfung gegen FSME tief ist. Dabei besteht ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter der zu Impfen und dem Typ der impfenden Arztpraxis. Die immer noch zu hohe Zahl von schweren Erkrankungen ermahnt, die aktuelle Impfpraxis zu überdenken.

▼ HKS

Quelle: Compliance with vaccination against tick-borne encephalitis virus in Germany. Jacob L. et al.: Clin Microbiol Infect. 2017 Jan 28. doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.012

Asthma-Patient in der Hausarztpraxis

Studie findet erheblichen Anteil von Fehldiagnosen

Bei vom Hausarzt diagnostizierten Asthma-Patienten könnte es sich lohnen, die Diagnose fachärztlich zu überprüfen. Kanadische Autoren fanden in einer Studie, dass 33% der erwachsenen Patienten gar kein Asthma hatten.

Bei erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale kann es zu spontanen Remissionen kommen. Denkbar ist aber auch, dass Hausärzte eine klinische Diagnose ohne gründliche Lungenfunktionsuntersuchung stellen, die nicht richtig ist.

Wer einmal als Asthmatiker apostrophiert wurde, nimmt u.a. Umständen lebenslang Medikamente. Ungünstig wäre, wenn diese auch noch inhalative Steroide enthalten, aber die Diagnose nicht korrekt ist. In einer prospektiven Multicenter-Kohorten-Studie

haben Autoren in Kanada bei erwachsenen Patienten mit Asthma-Diagnose vom Hausarzt die Diagnose gründlich erneut evaluiert. Dabei kamen Symptom-Tagebuch, Spirometrie sowie verschiedene Provokationstests unter Ausschleichen der Asthma-Medikation zum Einsatz.

Ergebnis: 203 von 613 Patienten hatten gar kein Asthma. 12 dieser Patienten litten an anderen schwerwiegenden kardiopulmonalen Erkrankungen. 191 waren lungengesund. Nach einem Jahr wurden diese Patienten erneut untersucht. Zu diesem Zeitpunkt waren weiterhin 181 Personen ohne krankhaften Lungenbefund.

▼ WFR

Quelle: Aaron SD, et al., Reevaluation of Diagnosis in Adults with Physician-Diagnosed Asthma. JAMA 2017; 317(3): 269-279