…, dass ein Vitamin D Mangel in der Schwangerschaft insbesondere in den Wintermonaten das Knochenwachstum des Feten negativ beeinflusst und die Kinder von der Körperlänge her kleiner zur Welt kommen?

Eine Arbeitsgruppe aus Dublin hat bei 60 Frauen das Längenwachstum des Femurs bzw. die fetale Biometrie mit 20, 28 und 34 Wochen korreliert mit der 25(OH) Vitamin D_3 Serumkonzentration der Mutter und auch mit derjenigen im Nabelschnurblut. Die Kohorte wurde unterteilt in eine Winter- und in eine Sommergruppe. Frauen im Winter hatten niedrigere 25(OH) $VitD_3$ Konzentrationen als diejenigen im Sommer. Entsprechend unterschiedlich war die Prävalenz einer Hypovitaminose (<50 nmol/l) welche zwischen 33–97 % variierte je nach Saison bzw. in den Wintermonaten prävalenter. Die Länge des Femurs korrelierte mit der 25(OH) $VitD_3$ Konzentration im mütterlichen Serum gemessen in der 20. Und 34. Woche und auch mit der 25(OH) $VitD_3$ Konzentration im Nabelschnurblut. Kleinere Kinder hatten eine niedrigere Serumkonzentration des $VitD_3$ als grössere. (Walsh JM et al. Pregnancy in dark winters: implications for fetal bone growth? Fertil. Steril. 2012; article in press).

Kommentar
Diese Arbeit liegt voll im Trend. Auch das Bundesamt für Gesundheit hat vor kurzem auf der Basis von randomisierten Studien und Metaanalysen Empfehlungen zur Vitamin D Supplementation bei Schwangeren und Stillenden in der Schweiz herausgegeben. Es wird empfohlen, dass alle Frauen 600IE Vit D pro Tag (15 µg/Tag) einnehmen. Bei dunkler Hautfarbe, Adipositas (BMI >30), bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes oder verringerter Sonnenexposition (Kleidung, nördliche Länder) und bei solchen mit Malabsorbtionssyndromen (Cystische Fibrose, Leberstörungen, Crohn, Kolitis etc.) wird gar empfohlen, die Serumkonzentration des 25(OH) $VitD_3$ zu messen. 25(OH) $VitD_3$ Werte ≥ 50 nmol/l sprechen für eine ausreichende Vitamin D-Versorgung. Bei Mangel sollten Tagesdosen von 1500–2000 IE/Tag verabreicht werden. Offensichtlich verringert eine ausreichende Vit D-Versorgung auch das Risiko einer Präeklampsie.
Der Fetus ist ganz von der mütterlichen Versorgung abhängig. 25(OH) $VitD_3$ kann die Plazentaschranke passieren und wird durch die 1α-Hydroxylase in den Deziduazellen in die aktive Form transformiert. Dies erklärt auch, wieso in der erwähnten Studie ein auffälliges Wachstumsver halten der Kinder bei Vitamin D-Mangel der Mutter gefunden worden ist. Stillende Frauen, die ihrem Säugling kein Vit D geben wollen, sollten eine höhere tägliche Vitamin D-Zufuhr (2000IE/Tag) erhalten. *l.r.*

…, dass eine neue Substanz mit anderem pharmakologischem Ansatz zur Therapie der hyperaktiven Blase in Erprobung ist?

Mirabegron, ein β3-Adrenozeptor Agonist hat in einer kürzlich publizierten und auf dem Kongress der Internationalen Kontinenzgesellschaft (ICS) in Peking vorgestellten Studie bei der Therapie der hyperaktiven Blase, vielversprechende Wirkung bewiesen.
β-Rezeptoren spielen in der Speicherphase der Blase eine wichtige Rolle und unterstützen die Relaxation und führen zu einer Erhöhung der Blasenkapazität.
Die herkömmlichen Medikamente haben eine Affinität zu den muskarinergen Rezeptoren, bei Mirabagron handelt es sich um einen anderen und neuen Therapieansatz.
Eine kürzlich publizierte amerikanische und kanadische plazebokontrollierte Phase III Multizenterstudie mit über 1300 Patientinnen zeigte eine signifikante Verbesserung der hyperaktiven Blase mit weniger Nebenwirkungen als mit herkömmlichen Anticholinergika. (Nitti V. et al., J. Urol. 2012; DOI 10.1016/j.uro.2012.10.017.

Kommentar
In dieser Studie waren die Nebenwirkungen ähnlich wie in der Plazebogruppe; Verstopfung, eine typische Nebenwirkung bei Anticholinergika, trat in weniger als 2 % der Fälle auf.

Möglicherweise bieten sich hier neue medikamentöse Therapieoptionen mit weniger störenden Nebenwirkungen an.

a.k.

…, dass eine molekulare Verwandtschaft zwischen gewissen Mamma- und Ovarialkarzinomen bestehen?

Die umfassende Molekularanalyse von 800 Mammakarzinomen durch Forscher des NCI (National Cancer Institute) im Rahmen des „Cancer Genome Atlas“ wurden jüngst im renommierten Nature (2012; 490:61–70) publiziert. Die molekularen Parameter bestätigten eine Unterteilung der Mammakarzinome in 4 Hauptgruppen (Luminal-A, Luminal-B, Erb-B_2-Überexpression und „basal like“) (Tab.1).

Tab 1. Subtypen des Mammakarzinoms

Intrinsischer Subtyp	Klinikopathologische Definition
Luminal A	**„Luminal A“** ER und /oder PR positiv HER2 negativ Ki-67 niedrig (< 14 %) (Proliferationsindex)
Luminal B	**„Luminal B“ (HER2 negativ)** ER und /oder PgR positiv HER2 negativ Ki-67 hoch **„Luminal B“ (HER2 positiv)** ER und /oder PgR positiv Ki-67 jeder Wert HER2 überexprimiert, amplifiziert
Erb- B_2-Überexpression	**„HER2 positiv“ (non luminal)** HER2 überexprimiert, amplifiziert ER, PgR negativ
„basal“ like“	**„Triple negativ (ductal)** ER, PgR negativ HER2 negativ

(modifiziert aus Ann. Oncol. 2012; 22:1743)

Neu war die Beobachtung, dass auf Genom-Ebene viele Gemeinsamkeiten zwischen „basal like“ (d. h. den Basalzellen der Haut ähnlichen) Mammakarzinomen mit serösen Ovarialkarzinomen gefunden wurden.

Kommentar
Die immer genauere, auf Genomanalyse beruhende Charakterisierung der verschiedenen Karzinome wird die Basis sein für neue Behandlungskonzepte. Gerade die basalzellähnlichen Mammakarzinome (Triple negativ) haben eine schlechte Prognose, sind schwierig zu behandeln mit zum Teil sehr toxischen Chemotherapie-Kombinatinen. Dem gegenüber ist die heute gängige Chemotherapiekombination (Carboplatin/Taxol) beim serösen Ovarialkarzinom relativ gut verträglich. Die naheliegende erste Frage ist deshalb: Sollen wir diese basalzellartigen Mamma-Ca. adjuvant wie ein seröses Ovarialkarzinom behandeln?

m.k.h.

…, dass Patienten eine falsche Vorstellung von der tatsächlichen Wirksamkeit einer Chemotherapie haben?

Ca. 2000 Patientinnen mit metastasierten Lungen- und Dickdarm-Ca, die alle eine palliative Chemotherapie (CT) erhielten wurden befragt. 69 % der Pat. Mit Lungen-Ca und 81 % mit Colorectal-Ca meinten, dass die CT nicht palliativ, sondern kurativ sei! Patienten die ihr Verhältnis zu den Ärzten als gut beurteilten, waren signifikant häufiger in

diesem Glauben, genauso wie Hispanics und Schwarze im Vergleich zu Weissen, der Bildungsgrad der Pat. hatte hingegen keinen Einfluss. Ärzte die optimistischer auftraten wurden von den Patienten als kommunikativ besser eingestuft. (N. Engl. J. Med. 2012; 367:1616).

Kommentar
Im metastasierten Zustand werden Verbesserungen des overall survivals von ein paar Monaten durch neue Chemotherapeutika oder Kombinationen im Allgemeinen als Fortschritt gepriesen. Bei einer Progression im metastasierten Zustand auf eine neue Chemotherapie zu wechseln ist nicht selten die „einfachste" Lösung, die es erlaubt end of life Fragen auszuweichen. Da heute immer mehr professionelle gute Palliativinstitutionen zur Verfügung stehen, gibt es heute wertvolle Alternativen zu diesem schematischen „einfachen" Weg, der keinen Einfluss auf das Überleben hat und mit relativ hohen Kosten verbunden ist. Unsere Aufgabe ist es, die entscheidenden Fragen am Lebensende zusammen mit den Patienten und deren Angehörigen nicht zu verdrängen sondern auf eine menschliche, ärztliche, professionelle Art sich damit auseinanderzusetzen.

m.k.h.

…, dass perioperative Kolloidlösungen (Flüssigkeitsersatz) zu mehr Nausea führten als Kristalloide (z. B. Ringer-Lactat?).

Prospektiv randomisiert erhielten je 60 Pat., die ambulant gynäkologisch operiert wurden, entweder Kristalloide oder Kolloidlösung (Hydroxyethylstärke) als Flüssigkeitsersatz. Zwei Stunden nach der Operation hatten die Pat. in der Kolloidgruppe signifikant häufiger Nausea (38.2 % versus 17.9 %, p = 0.03) und der durchschnittliche Nausea-Score war signifikant höher (1.49+/-3 versus 0.6 +/–0.2, p = 0.028).
(Hayes I. et al., BMC Anaesthesiology 2012; 12:15).

Kommentar
Nach gynäkologischen Operationen besteht ein erhöhtes Risiko für ein „PONV" (postoperative nausea and vomiting). Auch eine medikamentöse Prophylaxe kann das PONV nicht völlig eliminieren. Gerade bei kleineren Eingriffen, wie einer Laparoskopie sind prophylaktische Medikamente nicht besonders wirksam. Deshalb sucht man nach weiteren Möglichkeiten die PONV-Inzidenz zu senken, z. B. durch Rehydratation. Diese soll gerade bei Laparoskopien eine effiziente Strategie sein. Die antiemetische Wirkung von Kristalloiden ist dosisabhängig und man benötigt relativ hohe Flüssigkeitsmengen (30–40 ml/kg) Theoretisch erwartete man von Kolloidlösungen wegen längerem Verweilen im Gefässsystem eine bessere Wirkung. Dies hat sich nun nicht bestätigt.

In der vorliegenden Studie hatte jede fünfte Patientin trotz Kristalloidgabe eine Nausea. Diese scheint opiatbedingt zu sein. Eine moderne „Fast-Track-Anästhesie" versucht deshalb eine postoperative Opiatgabe zu vermeiden durch eine bereits während der Operation (30 Min. vor Op-Ende gegebene relativ hohe Dosis von Nicht-Opiat-Analgetika (z. B. 2 g Aminophenazon). Dies in der Absicht, den sogenannten Schmerzrebound nach Beendigung der Narkose abzufangen.

m.k.h.

…, weshalb Tomaten rot werden?

Tomatenzüchtern gelang vor Jahren ein Coup: Sie identifizierten Tomaten mit einem Gendefekt, der dazu führt, dass die Früchte auch unter dem Einfluss des pflanzlichen Reifehormons Ethylen nur sehr langsam nachreifen. Händler und Anbaubetriebe freute das, denn somit blieb ihnen mehr Zeit, die anfangs noch grüne Ware vom Ort der Ernte zu den Verkaufsfilialen zu befördern. Dort konnte sie dann mit Hilfe von Ethylenbegasung zur Reife gebracht werden. Andere Früchte wie Paprika, Weintrauben oder Erdbeeren zeigen generell keine Nachreife, sie müssen im reifen Zustand geerntet und möglichst bald

verbraucht werden. Forscher des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam sind der Frage nachgegangen, warum Ethylen in manchen Pflanzen zur Nachreife führt und von anderen gar nicht bemerkt wird.

Sie untersuchten den pflanzlichen Stoffwechsel der nachreifenden Tomate und der nicht-nachreifenden Habanero-Chili zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor und nach dem sogenannten Breaker-Point, dem Tag, an dem die Frucht durch einen sichtbaren Farbumschwung in den Reifeprozess eintritt.
Bei Tomaten kommt es an genau diesem Tag zu einer Freisetzung gewaltiger Mengen Ethylen, man spricht auch von einem „Ethylenschock“. Das gasförmige Phytohormon Ethylen aktiviert seine eigene Synthese, sobald die Pflanze von außen mit Ethylen in Berührung kommt. Aus diesem Grund werden grüne Bananen schneller gelb, wenn sie neben Äpfeln aufbewahrt werden, da Äpfel eine ausgezeichnete Ethylenquelle darstellen.
Nicht so bei Chilis. „Es sieht so aus, als ob Ethylen keinerlei Einfluss auf die Genexpression oder den Stoffwechsel von Habenero-Chilis hat obwohl die Gene für den Abbau der pflanzlichen Zellwand oder die Carotenoid-Biosynthese während des normalen Reifeprozesses an der Pflanze sowohl bei Tomate als auch bei Paprika vermehrt gebildet werden,“ erklärt Gruppenleiter Alisdair Ferne. Das Molekül, das bei Paprika und anderen nicht-nachreifenden Früchten den Reifeprozess anstößt, suchen die Forscher noch.
Quelle: Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (www.mpimp-golm.mpg.de).

h.p.s.

…, dass Ibuprofen zur Prophylaxe der Höhenkrankheit genauso wirksam zu sein scheint wie Acetazolamid oder Dexamethason?

In einer randomisierten Studie bei 86 gesunden, nichtakklimatisierten erwachsenen Probanden wurde entweder Placebo oder 600 mg Ibuprofen als orale Medikation 6 Stunden vor dem Start eines forcierten Aufstiegs von 1367 Höhenmetern auf 4190 Höhenmetern gegeben. Outcome measure waren Inzidenz und Schweregrad einer akuten Höhenkrankheit, bezogen auf den validierten, symptombasierten Lake Louise Questionnaire. (Lake Louise consensus on definition and quantification of altitude illness. In Sutton JR et al. (eds.): Hypoxia. Mountain Medicine. 1992:327–30).

Signifikant weniger Probanden in der Ibuprofengruppe (40 %) als in der Placebogruppe (69 %) entwickelten eine akute Höhenkrankheit (Number needed to treat: 3,9). Gleichzeitig war der Schweregrad der Höhenkrankheit bei den Versagern niedriger als im Placeboklientel, allerdings ohne statistische Signifikanz (Ann. Emerg. Med. 2012; 950:484).

Kommentar
Nonsteroidale antientzündliche Medikamente blockieren die Cyclooxygenasekaskade und verhindern damit die Produktion von Prostaglandinen- und Thromboxanen, welche bekannterweise die vaskuläre Permeabilität erhöhen. Genau dieses Problem ist bei der Entstehung der Höhenkrankheit beteiligt. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass Ibuprofen gegenüber den bisher eingesetzten Substanzen Acetazolamid bzw. Dexamethason, offensichtlich genauso wirksam ist, und zwar in der gleichen Grössenordnung. Da beide ein deutlich höheres Nebenwirkungsrisiko beinhalten, scheint Ibuprofen durchaus die Chance zu besitzen, Therapie der ersten Wahl zu sein. Vielleicht lassen sich sogar in der therapeutischen Situation bei Ibuprofenversagern mit den beiden anderen genannten Substanzen noch zusätzliche Effekte erzielen. *b.s.*

…, dass eine Regionalanästhesie bei der abdominalen Hysterektomie der Allgemeinanästhesie in Bezug auf postoperativen Schmerzmittelverbrauch und Lebensqualität überlegen ist?

40 gesunde Frauen, bei welchen eine abdominale Hysterektomie vorgesehen war, wurden entweder für eine Allgemeinanästhesie oder eine Regionalanästhesie randomisiert. Der postoperative Erholungszustand wurde nach 24 und 48 Stunden anhand eines validierten Fragebogens (QoR-40) verglichen. Gleichzeitig wurde der Opioidverbrauch in dieser Zeit gemessen. Für beide Parameter und beide Zeitpunkte zeigte sich eine hochsignifikante Überlegenheit der Regionalanästhesie. Gleichzeitig liess sich eine umgekehrte lineare Beziehung zwischen dem Opioidverbrauch und der postoperativen Erholungsqualität aufzeigen ($P < 0.001$).

Kommentar
Höchste Zeit, dass man wieder einmal auf die Vorteiel der Regionalanästhesie auch bei der abdominalen Hysterektomie hinweist. Diese ist nämlich auch bei den vaginalen Eingriffen im starken Rückzug begriffen, möglicherweise bedingt durch eine vor längerer Zeit getätigte, etwas unglückliche Experten-Aussage in der Sendung „Puls“. Besonders gefreut hat mich der Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Lebensqualitätsverlust und verbrauchtem postoperativen Opioid. Diese werden mittlerweile nicht nur bei der abdominalen oder endoskopischen Hysterektomie sondern auch bei Mammaeingriffen und sonstigen kleinen und mittleren Operationen z.B. als PCA sehr grosszügig verteilt, lösen aber bei vielen Patienten das Schmerzproblem nur auf Kosten einer erheblichen Einbusse der postoperativen Lebensqualität.

b.s.

…, dass beim Einsatz repetitiver Dosen von Fluconazol zur Behandlung rezidivierender Candida albicans Kolpitiden selten aber möglicherweise zunehmend mit einer Fluconazol Resistenz der Candiastämme gerechnet werden muss?

Insgesamt wurden zwischen 2000 und 2010 an der „Vaginitis Clinic“, Wayne State University (Jack Sobel), 25 Fälle mit resistenten Candidastämmen gefunden. Als signifikanter Risikofaktor wurde eine häufige Fluconazol-Anwendung identifiziert, wobei 10 der 25 Frauen mit einer wöchentlichen Fluconazol Erhaltungsdosis behandelt worden waren. (Obstet.Gynecol. 2012; 120:1407–1414).

Kommentar
Fluconazol ist seit 1993 im Gebrauch. Resistente Candidastämme waren an dieser Institution bis zum Beginn des neuen Jahrtausends extrem selten. Offensichtlich nimmt dieses Problem zu und ist deshalb von Bedeutung, weil Alternativen zum Fluconazol, insbesondere dann, wenn auch noch eine Kreuzresistenz gegenüber Itraconazol und Ketaconazol besteht, mit vielen Problemen verbunden sind. Wie mir Dr. Marco Rossi, Leiter Infektiologie am Luzerner Kantonsspital bestätigen konnte, existiert das Problem zunehmender Resistenzen auch bei uns, insofern sollte diese Studie auf jeden Fall dazu dienen, den allzu leichtfertigen Umgang mit den Fluconazolen in der täglichen Praxis kritisch zu überdenken (nehme mir das selbst auch zu Herzen!).

b.s.

…, dass eine frühe Menarche gefährlicher ist als eine späte Menopause?

Wir sprechen über das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. In einer grossen Metaanalyse die 117 epidemiologischen Studien einschliesst, konnte die „Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer“ zeigen, dass sowohl eine frühe Menarche als auch eine späte Menopause das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs erhöhen – allerdings beeinflussen diese beiden Faktoren das Erkrankungsrisiko in unterschiedlichem Ausmass (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (Lancet Oncol., 2012; 13:1141–1151). In die Analyse wurden 120 000 Frauen mit Mammakarzinom und 300 000 gesunde Frauen eingeschlossen. Das mittlere Alter bei der Menarche lag bei 13.1 Jahren, das mittlere Alter bei Eintritt

der Menopause bei 49.3 Jahren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 54 Jahren.
Die Analyse zeigt, dass ausgehend vom Durchschnittsalter bei der Menarche jedes Jahr des früheren Eintritts der ersten Regelblutung, das Brustkrebsrisiko um 5 % erhöht. Im Vergleich dazu, beträgt die Risikoerhöhung für jedes verspätete Jahr des Eintritts der Menopause 2.9 %. Eine weitere interessante Beobachtung zeigt, dass zwei Gruppen von gleichaltrigen Frauen, von denen sich eine Gruppe noch vor und die andere Gruppe sich bereits nach der Menopause befindet, das Risiko für Brustkrebs um 43 % in der prämenopausalen Gruppe höher ist. Die frühere Menarche scheint jedoch keinen Zusammenhang mit dem Rezeptorstatus zu haben.

Kommentar
Eine Erklärung für die Ergebnisse der Metaanalyse könnte in der Beobachtung zu finden sein, dass bei Mädchen mit einer früheren Menarche höhere Östrogenspiegel nachgewiesen werden können als bei Mädchen, die im Vergleich erst später ihre erste Menstruation haben.

Zusätzlich kann nachgewiesen werden, dass Frauen mit einer früheren Menarche höhere Östrogenspiegel während der gesamten reproduktiven Phase haben. Diese Erhöhung bleibt bis in die Postmenopause erhalten. Aufgrund dieser Beobachtungen könnte erklärt werden, warum sich eine frühe Menarche deutlich stärker auf das Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom auswirkt, als eine späte Menopause.

n.h.