

Darmkrebs-Screening

## Sigmoidoskopie reduziert Karzinomsterblichkeit

**Mit einem 1–2maligen Darmkrebs-Screening mit dem flexiblen Sigmoidoskop kann langfristig sowohl die Darmkrebs-Inzidenz als auch die Darmkrebs-Sterblichkeit reduziert werden.**

Tests auf okkultes Blut können sowohl Darmkrebsfälle als auch Darmkrebstodesfälle verhindern. Noch effektiver ist die Endoskopie, die v.a. die Vorstufen – Adenome – zuverlässiger erkennt. Drei europäische Langzeitstudien hatten bisher den Nutzen eines Darmkrebs-Screenings mit dem Sigmoidoskop untersucht. Zwei fanden eine Risikoreduktion für den Darmkrebs, eine auch eine Risikoreduktion für die Darmkrebssterblichkeit, eine andere einen Trend. Die dritte – negative – Studie lief nur sieben Jahre.

### Studie mit 155'000 Patienten und 12 Jahren Follow-up

Im New England Journal of Medicine berichtet nun eine US-amerikanische Autorengruppe die Ergebnisse des prospektiven „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial“ für das Darmkrebs-Screening nach nahezu 12 Jahren Follow-up. Von etwa 155'000 Personen im Alter zwischen 55 und 74 wurde etwa die Hälfte – 77'500 Personen – für ein Darmkrebs-Screening randomisiert. 83,5% dieser Personen erhielten eine Sigmoidoskopie, 54% nach 3 bis 5 Jahren noch eine zweite Untersuchung.

Nach 11,9 Jahren hatten gescreente Personen mit 11,9/100'000 Personen-Jahren ein um 21% ( $p < 0,001$ ) niedrigeres Karzinom-Risiko als die Personen der Kontrollgruppe (15,2/100'000 Personen-Jahre). Bemerkenswert: Obwohl das Sigmoidoskop nur Einblicke

in distale Dickdarmabschnitte gewährt, wurden die Risiken sowohl für distale kolorektale Karzinome (479 vs. 669 Fälle) als auch für proximale Kolonkarzinome (512 vs. 595 Fälle) signifikant reduziert.

### Halbierung der Sterblichkeit an distalen Karzinomen

Das Risiko, am Kolonkarzinom zu sterben, wurde durch die Vorsorge-Massnahme um 26% (252 vs. 341 Fälle,  $p < 0,001$ ) gesenkt. Hier war es so, dass die Mortalität am distalen Kolonkarzinom zu sterben, um 50% reduziert wurde (87 vs. 175 Fälle), dasjenige für proximale Tumoren aber nicht (143 vs. 147 Fälle).

In einem begleitenden Editorial weist John M. Inadomi aus Seattle darauf hin, dass der tatsächliche Effekt der Vorsorge vermutlich noch weit höher sei. Denn zum einen hatten nahezu 50% der Personen der Kontrollgruppe im späteren Verlauf doch eine Sigmoidoskopie. Zum anderen hatten 20% der Patienten in der Screening-Gruppe keine Endoskopie.

### Individualisierte Screening-Angebote möglich

Mit dieser Studie liegt nun gute Evidenz vor, dass sowohl der Bluttest auf okkultes Blut als auch die Sigmoidoskopie wirksam sind. Die komplette Darmspiegelung mag noch wirksamer sein, weil sie auch distale Tumoren erfasst. Allerdings wird sie häufiger abgelehnt. Ihre Effektivität muss deshalb noch bewiesen werden. Auf jeden Fall können Patienten beim Darmkrebs-Screening nun individuelle Angebote gemacht werden.

Quelle: R.E. Schoen, P.F. Pinsky, et al.; Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. N Engl. J. Med. 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1114635

Azithromycin-Behandlung

## Autoren berichten erhöhtes Risiko für Herztod

**Autoren einer grossen Studie berichten über eine kleine absolute Risikoerhöhung für den Herztod unter einer Therapie mit dem Makrolid-Antibiotikum Azithromycin, die bei Patienten mit Herzkrankheiten deutlicher ausgeprägt war.**

Die Zeiten ändern sich rasch: Noch vor etwa 10 Jahren war die Hypothese populär, dass eine chronische, durch Chlamydien ausgelöste Infektion der Gefässwände eine Ursache der KHK sein könnte. Interventionsstudien wurden durchgeführt mit gegen Chlamydien aktiven Antibiotika in Dauertherapie, v.a. mit dem besonders lang wirksamen Azithromycin. Der Ansatz erwies sich als wirkungslos. Heute macht man sich eher Sorgen um die proarrhythmogene Wirkung von Makrolid-Antibiotika. Azithromycin gilt hier noch als am wenigsten kardiotoxisch.

Nun sind Autoren in einer grossen Krankenkassen-Kohorte der Frage nachgegangen, ob Azithromycin das kardiovasku-

läre Risiko erhöht. Sie identifizierten 350'000 Patienten, denen das Makrolid fünf Tage lang verordnet wurde, und verglichen die Komplikationsraten mit Patienten, die entweder andere oder keine Antibiotika erhalten hatten. Sie fanden heraus, dass Patienten während einer Azithromycin-Therapie, verglichen mit Patienten ohne Antibiotika, signifikant erhöhte Risiken für Tod aus kardiovaskulärer Ursache (2,88-fach erhöht) oder aus jeglicher Ursache (1,85-fach erhöht) hatten. Das Risiko unter Azithromycin war deutlich grösser als unter Amoxicillin oder Ciprofloxacin, nicht jedoch im Vergleich zu Levofloxacin.

Pro 1 Million behandelte Patienten errechneten die Autoren 47 zusätzliche kardiovaskuläre Todesfälle. Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen vervielfachte sich das Risiko auf 247 Fälle pro 1 Million Behandlungen.

Quelle: W.A. Ray, K.T. Murray, et al.; Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med 2012; 366: 1881-1890

Kontraindikation gegen Vitamin-K-Antagonisten

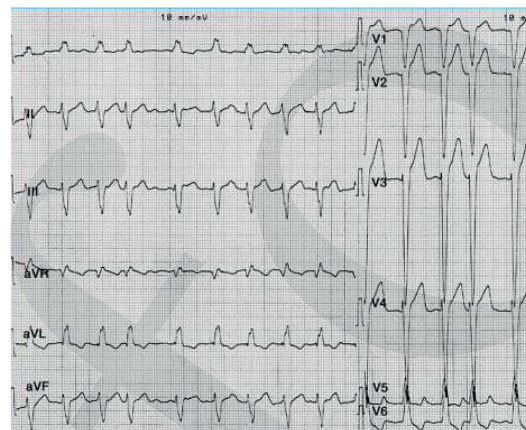
## Bei Vorhofflimmern ASS oder ASS plus Clopidogrel?

**Wenn Patienten mit Vorhofflimmern eine Kontraindikation für Vitamin-K-Antagonisten aufweisen, bringt es nicht sehr viel, zusätzlich zu ASS Clopidogrel zu geben, berichten Autoren in den Annals of Internal Medicine.**

Die antithrombotische Therapie reduziert das Schlaganfall-Risiko bei Vorhofflimmern. Allerdings muss bei jedem Patienten der Nutzen gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Antikoagulation ist mit Abstand die effektivste Massnahme. Doch manche Patienten weisen Kontraindikationen gegen Antikoagulanzen auf.

Ob in dieser Situation ASS plus Clopidogrel gegenüber ASS allein überlegen ist, wurde in der ACTIVE A-Studie untersucht. Die zusätzliche Gabe von Clopidogrel reduzierte in dieser Studie das Schlaganfallrisiko zum Preis von mehr schweren Blutungen.

In der nun vorliegenden Untersuchung wurde der klinische Netto-Nutzen der zusätzlichen Clopidogrel-Gabe in den beiden ACTIVE-Studien A und W errechnet. Dabei wurde die Schwere von klinischen Komplikationen mit berücksichtigt. Das heisst: Neben der Anzahl der Komplikationen wurde auch deren Wirkung auf die Lebensqualität analysiert.



### Bescheidener Effekt

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der klinische Netto-Nutzen der zusätzlichen Clopidogrel-Behandlung allenfalls mässig sei. Dieser Nutzen mag für manche Patienten klinisch relevant sein. Es sei aber auch nicht auszuschließen, dass Clopidogrel nutzlos ist oder gar einen geringfügigen negativen Effekt ausübe, so die Autoren.

▼ WFR

Quelle: St. J. Conolly, J.W. Eikelboom, et al.; Net Clinical Benefit of Adding Clopidogrel to Aspirin Therapy in Patients with Atrial Fibrillation for Whom Vitamin K Antagonists are Unsuitable. Ann Intern Med 2011; 155:579-586

Bei Älteren

## EKG-Veränderungen prädiktiv für KHK-Ereignisse

**Veränderungen im Ruhe-EKG sind bei älteren, herzgesunden Personen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert und tragen zu einer besseren KHK-Risikoabschätzung bei.**

Bei Älteren lassen sich KHK-Komplikationen anhand traditioneller Risikofaktoren weniger akkurat vorhersagen als bei Patienten mittleren Alters. Häufig weisen Ältere aber EKG-Veränderungen auf. Inwiefern diese die Abschätzung des KHK-Risikos verbessern können, untersuchten Autoren aus San Francisco in einer Populations-basierten Studie anhand von 2192 Personen im Alter von 70 bis 79 Jahren, bei denen keine Herzkrankheiten bekannt waren.

Zu Beginn und nach vier Jahren wurde ein Ruhe-EKG geschrieben. Die Patienten wurden im Schnitt acht Jahre lang nachverfolgt.

### Doppeltes Risiko bei leichten EKG-Abnormalitäten

Die Ergebnisse ihrer Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC-Study) publizierten die Autoren kürzlich in der Zeitschrift JAMA. Zu Studienbeginn hatten 13% der Patienten

leichte und 23% der Patienten deutliche EKG-Abnormalitäten. Beides war prädiktiv für spätere KHK-Ereignisse. So lag das KHK-Risiko für Personen ohne EKG-Veränderungen bei 17 pro 1000 Patientenjahre, jenes von Personen mit EKG-Veränderungen aber bei 30 pro 1000 Patientenjahre.

Patienten die nach vier Jahren neue oder persistierende EKG-Veränderungen aufwiesen, hatten ebenfalls ein etwa doppelt so hohes Risiko für KHK-Komplikationen.

Als leichte EKG-Veränderungen wurden leichte ST-Streckenveränderungen eingestuft. Deutliche EKG-Veränderungen waren definiert als QS-Wellenveränderungen, linksventrikuläre Hypertrophie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Leitungsblöcke, Vorhofflimmern oder deutliche ST-Streckenveränderungen.

▼ WFR

Quelle: R. Auer, D.C. Bauer, et al.; Association of Major and Minor ECG Abnormalities with Coronary Heart Disease Events. JAMA 2012; 307(14): 1497-15057

Lauftraining und Mortalität

## Grösster Nutzen bei massvollem Training

**Wer regelmässig die Laufschuhe schnürt, hat eine um 19% geringere Sterblichkeit im Vergleich zu Mitmenschen, die nicht laufen gehen. Dabei scheint moderates Training den besten Effekt auf die Prognose zu haben.**

Die Ergebnisse der beim US-amerikanischen Jahreskongress für Sportmedizin vorgestellten retrospektiven Studie sind gute Nachrichten für Freizeitjogger und in gewisser Weise demotivierend für Sportler, die härter trainieren. Die Autoren hatten 52'000 Männer und Frauen im Schnitt 15 Jahre beobachtet, die an der Aerobics Center Longitudinal Study teilgenommen haben und zu Studienbeginn kardiovaskulär gesund waren. 27% der Studienteilnehmer gingen regelmässig laufen. 2984 Personen starben während der Beobachtungszeit.

Korrelierte man Lauftraining mit der Sterblichkeit, zeigte sich, dass Läufer verglichen mit Nicht-Läufern ein um 19% niedrigeres Sterberisiko hatten. Aufgeschlüsselt nach der Intensität des Lauftrainings fanden die Autoren, dass Moderation in Bezug auf Frequenz, Distanz, und Geschwindigkeit den grössten prognostischen Nutzen nach sich zog. Wer 15 bis 25 Kilometer pro Woche lief, hatte eine um 27% reduzierte Mortalität. Mit grösseren Distanzen verringerte sich der Nutzen zunehmend und verlor bereits bei Distanzen über 30 km pro Woche die Signifikanz. Ähnliches galt für die Geschwindigkeit: Wer 10–11 km pro Stunde lief, profitierte mit einer Mortalitätsreduktion von 21–27%. Bei 12 und mehr km/h sank der Vorteil in den nicht-signifikanten Bereich.

Studienautor Dr. Carl Lavie vom Ochsner Health Center in New Orleans war persönlich nicht begeistert von seinen Ergebnissen. Als Marathon- und Halbmarathonläufer läuft er 50–80 km pro Woche, und angesichts der Trainingsintensität wahrscheinlich nicht in dem gemächlichen Tempo, welches den grössten Mortalitäts-Benefit garantierte.

Die Ergebnisse werfen die Frage auf, ob Langstreckenläufer kardiovaskuläre Risiken eingehen. Vereinzelt wurde von myokardialen Fibrosen berichtet, die Arrhythmien Vorschub leisten. Andere Studienautoren fanden auch bei Elite-Athleten keinerlei Anzeichen dafür. Im Gegenteil: Um die kardiale Compliance zu verbessern, also die Elastizität in der Diastole, muss über lange Zeit sehr viel Lauftraining absolviert werden.

▼ WFR

Quelle: D.C. Lee, R.R. Pate, et al. Running and all-cause mortality risk – is more better? Annual Meeting, American College of Sports Medicine 2012; San Francisco; Presentation 3471



Foto: Peter Atkins – Fotolia

Familiäres Hypertonie-Risiko

## Ein guter Grund, sportlich aktiv zu werden

**Personen mit familiärer Hypertonie-Belastung können in Primärprävention ihr Bluthochdruckrisiko um 21–34% senken, wenn sie ein moderates bis gutes Fitness-Niveau aufrecht erhalten.**

Eine genetische Belastung ist einer der stärksten Prädiktoren für Bluthochdruck. Regelmässige körperliche Belastung ist eine anerkannte Strategie, um primärpräventiv der Hypertonie vorzubeugen.

Autoren haben nun anhand des Kollektivs der Aerobic Center Longitudinal Study untersucht, in wie fern sich Personen mit genetischer Belastung durch Training vor Bluthochdruck schützen können. 6278 Personen nahmen an der Studie teil, 33% davon hatten Eltern mit Hypertonie. 1545 Teilnehmer entwickelten während des Follow-ups eine Hypertonie.

In einer multivariaten Analyse, die andere Risikofaktoren berücksichtigte, erwiesen sich ein moderates bis hohes Fitness-Level als Schutzfaktor vor Hypertonie. So hatten Patienten mit genetischer Belastung ein 70% höheres Hypertonie-Risiko als Personen ohne genetische Belastung, wenn sie gar nicht trainierten. Genetisch belastete Personen mit guter Fitness hingegen hatten nur ein um 16% höheres Risiko als familiär nicht vorbelastete Personen.

In der Gruppe der genetisch belasteten Personen sank das Hypertonie-Risiko um 21% bzw. 34%, wenn ein moderates bzw. gutes Fitness-Niveau aufrecht erhalten wurde. Für ein moderates Fitness-Niveau notwendig sind z.B. ca. 2½ Stunden Walking pro Woche.

„Die Ergebnisse unterstützen die Empfehlungen, mit Hilfe von regelmässiger körperlicher Bewegung der Hypertonie vorzubeugen, insbesondere bei familiärer Belastung“, resümieren die Autoren.

▼ WFR

Quelle: R.P. Shook, D.C. Lee, et al.; Cardiorespiratory fitness reduces the risk of incident hypertension association with parenteral history of hypertension. Hypertension 2012; 59: 1220-1224