

Unabhängig von sportlicher Aktivität

Langes Sitzen erhöht Morbidität und Mortalität

Wer lange sitzt, ist früher tot, unabhängig davon, ob er ein paar Mal pro Woche sportlich aktiv ist – auf diesen Nenner lässt sich das Ergebnis einer Meta-Analyse bringen, die den Zusammenhang zwischen täglichen Sitz-Zeiten und Krankheitsinzidenzen untersuchte.

Erwachsenen wird empfohlen, pro Woche wenigstens 150 Minuten lang körperlich aktiv zu sein. Dies hat essenzielle Bedeutung für die Primär- und Sekundärprävention von Übergewicht, Diabetes, kardiovaskulären und Malignom-Erkrankungen. Doch Sport allein mag nicht ausreichend sein, wenn Personen sonst weit mehr als die Hälfte ihrer Zeit mit sitzenden Tätigkeiten verbringen. Studien deuten darauf hin, dass ein überwiegend sitzender Lebensstil der Gesundheit abträglich ist, selbst wenn die 150 Minuten Sport pro Woche absolviert werden.

Vor diesen Hintergrund haben sich die Autoren auf die Suche nach Studien begeben, welche Aussagen zum Zusammenhang zwischen Sitzzeiten und Krankheiten erlauben. Sie fanden 47 solche



Studien: 14, die den Zusammenhang zwischen überwiegend sitzenden Tätigkeiten und kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes untersuchten; 14 weitere untersuchten den Zusammenhang mit Krebserkrankungen, 13 erlaubten Aussagen zur Mortalität.

Die grösste Assoziation zeigte sich für den Diabetes: Langes Sitzen war mit einer Hazard Ratio von 1,91 verbunden. Signifikante Zusammenhänge fanden sich aber auch mit der Gesamtmortalität (HR: 1,24), mit der kardiovaskulären Sterblichkeit (1,18) und der Krebssterblichkeit (1,17). Dabei erwies sich, dass die Zusammenhänge durch regelmässige sportliche Aktivität abgemildert und durch fehlende körperliche Aktivität prononciert wurden. Generell war das lange Sitzen jedoch eine Risikofaktor für sich.

▼ WFR

Quelle: A. Biswas, et al.; Sedentary Time and Its Association with Risk for Disease Incidence Mortality, and Hospitalization in Adults. Ann Intern Med 2015; 123-132

Erste Thromboembolie ohne erkennbare Ursache

Darf die Antikoagulation bei negativem D-Dimer-Test gestoppt werden?

Bei Männern nein, bei Frauen vielleicht ja – zu diesen Antworten kommt eine verblindete prospektive Studie für die oben genannte, äussert praxisrelevante Fragestellung.

Das Rezidivrisiko einer tiefen Beinvenenthrombose hängt von den Umständen ab: Liegt der Thrombose ein reversibler Risikofaktor zugrunde (etwa Operation mit Bettlägerigkeit), dann ist das Rezidivrisiko nach Beseitigung des Risikofaktors gering. Die Antikoagulation kann dann entsprechend beendet werden.

Bei Krebserkrankungen ist das Rezidivrisiko hoch, die Antikoagulation wird über lange Zeit empfohlen.

Intermediär ist das Risiko bei ersten Thromboembolien ohne erkennbare Ursache. Hier wäre es wünschenswert, wenn bei den Patienten nach einer gewissen Zeit der Antikoagulation das Rezidivrisiko mit einem Test überprüft werden könnte. Ein solcher Test ist die Bestimmung der D-Dimere: Sind die Werte erhöht, spricht dies für weiterhin bestehende Thrombosegefahr sowie für eine Fortführung der Antikoagulation.

Was aber, wenn die D-Dimere niedrig ausfallen? Kann dann die Antikoagulationsbehandlung beendet werden? Dieser Frage

gingen Autoren in einer Studie mit 410 Patienten im Alter von 75 Jahren oder jünger nach, die aufgrund einer ersten Thromboembolie ohne erkennbare Ursache mindestens 3–7 Monate antikoaguliert worden waren. Bei 319 Patienten, bei denen der D-Dimer-Test zweifach negativ ausfiel, wurde die Antikoagulation nicht fortgeführt.

In der Folge erlitten im Schnitt 6,7% der Patienten erneute Thromboembolien. Eine genaue Analyse zeigt: Das Risiko bei Männern lag bei 9,7%, bei Frauen ohne Östrogentherapie bei 5,4%, und bei Frauen, deren Thromboembolie im Rahmen einer Östrogentherapie aufgetreten war, bei 0%.

Fazit: Bei negativem D-Dimer-Test ist das Rezidivrisiko bei Männern nicht niedrig genug, um einen Stopp der Antikoagulation zu rechtfertigen. Bei Frauen mag das Risiko hingegen hinreichend niedrig sein.

▼ WFR

Quelle: C. Kearon, et al., D-Dimer Testing to Select Patients with a first Unprovoked Venous Thromboembolism who can Stop Antikoagulant Therapy. Ann Intern Med 2015; 162: 27-34

Renale Denervation bei resistenter Hypertonie

Französische Studie berichtet über eine Blutdrucksenkung um 6 mmHg



Hoffnung für Patienten mit resistenter Hypertonie: Eine kontrollierte und randomisierte Studie aus Frankreich berichtete in der Zeitschrift über einen positiven Therapieeffekt der renalen Denervation.

Die renale Denervationsbehandlung hatte zuletzt für viele Diskussionen gesorgt. Zunächst hatte sich die interventionelle Therapie, bei der ein Katheter von der Leiste in die Nierenarterien vorgeschoben wird und dort Verödungspunkte zur Kappung sympathischer Nervenfasern gesetzt werden, als Hoffnungsträger für Patienten mit resistenter Hypertonie präsentiert. In früheren, unkontrollierten Studien gelangen beeindruckende Blutdruckreduktionen von 20 bis 40 mmHg systolisch, selbst bei Patienten, die mit 4, 5 oder noch mehr Antihypertensiva nicht einstellbar waren.

Im vergangenen Jahr sorgte eine Studie aus den USA für Ernüchterung: Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen renaler Denervation und scheinbarer renaler Denervation war nur gering und nicht signifikant. Kritisiert wurde die Studie heftig, u.a. weil die behandelnden Ärzte wenig Erfahrung mit der Therapie hatten. Auch das begleitende medikamentöse Regime war nicht wirklich geeignet, um den isolierten Effekt der renalen Denervation zu prüfen.

Allerdings war die Studie die erste mit einer echten Kontrollgruppe. Positive Ergebnisse aus einer anderen Studie mit Vergleichsgruppen lagen nicht vor. Deshalb sorgten die Ergebnisse

dieser sog. SYMPPLICITY-HTN-3-Studie dafür, dass die Eingriffszahlen deutlich zurückgingen.

Nun berichtet eine französische Arbeitsgruppe über einen positiven Therapieeffekt der renalen Denervation in der prospektiven, offenen, randomisierten Studie, an der 101 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie teilgenommen hatten. Die renale Denervation wurde an 15 spezialisierten Zentren durchgeführt, im Schnitt wurden 4–5 Ablationspunkte pro Nierenarterie gesetzt.

Zuvor waren alle Patienten mit Indapamid, Ramipril und Amlodipin behandelt worden, ohne dass jedoch der Blutdruck dadurch ausreichend absank. Nach der Randomisierung wurde in beiden Gruppen die medikamentöse Therapie intensiviert, und zwar ggf. mit Spironolacton, Bisoprolol, Prazosin und Rilmenidin. Ziel war ein ambulant gemessener Blutdruck von 135/85 mmHg.

Nach sechs Monaten war der ambulante Blutdruck in der Denervationsgruppe im Mittel um 15,8 mmHg gesunken und in der Kontrollgruppe um im Mittel 9,9 mmHg. Die Differenz von 5,9 mmHg war signifikant, wenngleich nicht von der Dimension, über die in früheren Studien berichtet wurde. Sowohl die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva als auch die Therapieadhärenz seien in beiden Gruppen vergleichbar gewesen.

▼ WFR

Quelle: M. Azizi, et al.; Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENHTN): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015, doi: org/10.1016/S0140-6736(14)61942-5

Schwangerschaftshypertonie

Wie strikt muss der Blutdruck eingestellt werden?

Bei Schwangerschaftshypertonie spielt es für den Ausgang der Schwangerschaft sowie die Rate schwerer Komplikationen bei der Mutter keine Rolle, ob der Blutdruck strikt oder weniger strikt eingestellt wird.

Fast 10% aller Schwangeren entwickeln eine Hypertonie, davon 1% auf dem Boden eines bestehenden Bluthochdruckes. Sowohl eine vorbestehende Hypertonie als auch ein Gestationshypertonus vor der 34. Schwangerschaftswoche sind mit einem erhöhten Risiko perinataler und mütterlicher Komplikationen assoziiert.

Internationale Leitlinien empfehlen eine Therapie des Hochdrucks. Aber das Therapieziel ist nicht eindeutig. Deshalb haben die Autoren der sog. CHIPS-Studie jetzt bei 987 Frauen in einer internationalen Multicenterstudie zwei Strategien miteinander verglichen: eine weniger strikte Einstellung mit einem diastolischen Zielwert von 100 mmHg und eine strikte Kontrolle mit einem dias-

tolischen Druckwert von 85 mmHg. 75% der Frauen hatten eine vorbestehende Hypertonie.

Primärer Endpunkt war die Kombination aus Verlust des Kindes und intensivmedizinischer Betreuung des Neugeborenen über wenigstens 48 Stunden. Dieser Endpunkt trat in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf (31,4% vs. 30,7%). In 3% bzw. 2,7% starb das Kind. Die Rate schwerer mütterlicher Komplikationen unterschied sich ebenfalls nicht (3,7% vs. 2%).

Insgesamt konnte bei der Gruppe der Patientinnen mit strikter Blutdruckkontrolle ein im Schnitt um 4,6 mmHg niedrigerer diastolischer Blutdruckwert erreicht werden. Einziger Vorteil in dieser Gruppe: Schwere Hypertonien (<160/110 mmHg) traten hier mit 27,5% seltener auf als in der Kontrollgruppe (40,6%).

▼ WFR

Quelle: L.A. Magee, et al.; Less Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 371: 407-17

Typ-1-Diabetes

Sterblichkeit auch bei guter BZ-Kontrolle erhöht

Typ-1-Diabetiker haben im jungen Erwachsenenalter selbst bei guter Stoffwechseleinstellung eine doppelt so hohe Mortalität wie Nichtdiabetiker. Bei schlechten HbA1c-Werten steigt die Mortalität deutlich an.

Typ-1-Diabetiker haben eine kürzere Lebenserwartung als stoffwechselgesunde Menschen. Bisher ist aber nie systematisch untersucht worden, welchen Einfluss die Güte der Stoffwechseleinstellung auf die Prognose hat. Dies haben nun schwedische Autoren auf Basis von Daten des schwedischen nationalen Diabetes-Registers nachgeholt. Sie hatten insgesamt 33 915 Typ-1-Diabetiker im Durchschnittsalter von 36 Jahren rekrutiert und jedem Patienten fünf vergleichbare Nichtdiabetiker gegenübergestellt. Das mittlere Follow-up betrug 8 Jahre. In dieser Zeit verstarben 2701 der 33 915 Diabetiker (8%) und 4835 der 169 249 Kontrollpersonen (2,9%). Das Mortalitätsrisiko der Patienten war signifikant etwa 2,5-fach erhöht. An kardiovaskulären Ursachen verstarben 2,7% der Diabetiker und 0,9% der Nichtdiabetiker.

Das Mortalitätsrisiko der Typ-1-Diabetiker hing von der Qualität der Stoffwechseleinstellung ab. Patienten mit ordentlicher Einstellung (HbA1c unter 7) hatten eine gegenüber Kontrollen um den Faktor 2,36 erhöhte Sterblichkeit. Diese stieg mit schlechter werdenden HbA1c-Werten zunächst nur allmählich an: 2,38 bei HbA1c-Werten zwischen 7,0 und 7,8, 3,11 bei Werten zwischen 7,9 und 8,7, 3,65 bei HbA1c-Werten zwischen 8,8 und 9,6. Danach erfolgte eine sprunghafte Risikoerhöhung: Patienten mit HbA1c-Werten jenseits der 9,6 hatten eine um den Faktor 8,5 erhöhte Gesamtsterblichkeit und eine um den Faktor 10,5 erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit. ▼ WFR

Quelle: M. Lind, et al.; Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1072-82

Diabetesprävention schützt das Hirn

Früher Diabetes geht häufig mit kognitivem Abbau im Alter einher

Diabetesprävention sowie gute Blutzuckerkontrolle im mittleren Alter schützen vor einem Diabetes-bedingten Nachlassen der kognitiven Leistung später im Leben.

Es ist wohlbekannt, dass bei Diabetes das Demenzrisiko erhöht ist. Weniger gut charakterisiert ist die Assoziation zwischen Diabetes und dem Nachlassen der kognitiven Leistung. Da Letzteres der Demenz vorausgeht, könnte es sinnvoll sein, deutliche Risikofaktoren für den kognitiven Abbau zu identifizieren und bei betroffenen Patienten früh zu intervenieren.

In der aktuellen Studie ist die Assoziation zwischen Diabetes in mittleren Jahren und einem kognitiven Abbau 20 Jahre später prospektiv an einem Kollektiv von 13 351 Personen untersucht worden. Dazu wurden einerseits die HbA1c-Werte der Patienten überwacht. Andererseits wurden die Patienten nach 20 Jahren kognitiven Funktionstests unterzogen.

Insgesamt zeigte sich, dass ein Diabetes mellitus in mittleren Jahren mit einem um 19% erhöhten Risiko für einen kognitiven Abbau 20 Jahre später einherging – im Vergleich zu Personen ohne Diabetes. Auch ein Prädiabetes (HbA1c 5,7% bis 6,4%) im mittleren Alter erwies sich als Risikofaktor für mentale Spätfolgen. Bei Patienten mit schlecht kontrolliertem Diabetes waren die negativen kognitiven Folgen stärker ausgeprägt als bei gut kontrollierten Diabetikern. Auch bei langjährigem Diabetes war das Risiko grösser als bei erst kürzlich diagnostiziertem Diabetes. ▼ WFR

Quelle: A.M. Rawlings et al.; Diabetes in Midlife and Cognitive Change over 20 Years. A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 785-793

Symptomatische Karotisstenose

Stent und Operation sind langfristig gleichwertig

Eine Langzeitauswertung der sog. International Carotid Stenting Study (ICSS) kam kürzlich in *The Lancet* zum Schluss, dass Operation und Stent-Therapie bei symptomatischer Karotisstenose in etwa gleichwertig sind.

In der ICSS-Studie war zwischen 2001 und 2008 bei 1713 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose die klassische Endarteriektomie mit der Stent-Implantation verglichen worden. Kurzfristig hatte die Operation den Vergleich gewonnen: Tod oder Schlaganfall erlitten 7,5% (Stent) und 3,4% (OP) der Patienten. Kritisiert worden war damals jedoch, dass die Stent-Implantateure der Studie noch nicht sehr erfahren waren in der Durchführung des Eingriffes. Fünf

Jahre später haben sich Zahlen angeglichen: Tod oder Schlaganfall mit schwerer Behinderung haben in beiden Gruppen jeweils 6,5% der Patienten erlitten – kein Unterschied.

Vor diesem Hintergrund kann die Wahl der Behandlung individuell mit dem Patienten besprochen werden. Das Stenting ist mit einem erhöhten periprozeduralen Risiko sowie mit einem insgesamt erhöhten Risiko für oft leichtere Schlaganfälle verbunden (15% vs. 9% nach fünf Jahren). Nach der Operation kommt es hingegen häufiger zu Herzinfarkten. Zudem besteht hier das Risiko von Nervenverletzungen. ▼ WFR

Quelle: M. Brown, et al.; *Lancet* 2014; doi: 10.1016/S0140-6736(14)61184-3