

Inhaltsverzeichnis: siehe Seite 52

Dank Calprotectin weniger Koloskopien

m van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010 (15. Juli); 341: c3369

Studienziele

Calprotectin ist ein Protein, das im Zytosol von Entzündungszellen vorkommt. Seine Bestimmung im Stuhl dient als Marker für entzündliche Darmkrankheiten. Mit dieser Meta-Analyse wurde untersucht, wieweit durch den Einsatz dieses Tests die Zahl unnötiger diagnostischer Koloskopien reduziert werden kann.

Methoden

Im Rahmen dieser Meta-Analyse wurden Studien in englischer Sprache berücksichtigt, welche bis Oktober 2009 in Medline oder Embase auffindbar waren. Dabei sollten Sensitivität und Spezifität der Calprotectin-Untersuchung bei klinischem Verdacht auf eine entzündliche Darmkrankheit (Abdominalschmerzen und Diarrhoe von mehr als 4 Wochen Dauer oder mehr als 2 Episoden innerhalb von 6 Monaten) untersucht worden sein. Als Referenz-Methode zur Diagnosesicherung war eine Ileo-Koloskopie mit der Histologie von segmentalen Biopsien gefordert.

Ergebnisse

6 Studien mit 670 Erwachsenen und 7 Studien mit 371 Kindern und Jugendlichen erfüllten die Einschlusskriterien. Bei 32% der Erwachsenen und bei 61% der Kinder/Jugendlichen konnte schliesslich eine entzündliche Darmkrankheit verifiziert werden. Die diagnostische Wertigkeit von Calprotectin erreichte bei den Erwachsenen eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 96%, bei den Kindern von 92% bzw. 76%. Die Spezifität bei Kindern war signifikant geringer als diejenige bei Erwachsenen ($p = 0,048$).

In einer hypothetischen Population von 100 Erwachsenen mit Verdacht auf eine entzündliche Darmkrankheit könnte gemäss diesen Ergebnissen nach einem Calprotectin-Test bei 67 Personen auf eine Koloskopie verzichtet werden. Bei 3 der 33 Endoskopierte würde man keine entzündliche Darmkrankheit finden (falsch positiver Test). Bei 6 der Getesteten würde die Diagnose aufgrund eines falsch negativen Testresultates verzögert. Werden die gleichen Berechnungen für Kinder/Jugendliche durchgeführt, resultieren 35 eingesparte Koloskopien, 9 falsch positive und 6 falsch negative Testresultate.

Schlussfolgerungen

Die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl kann bei Verdacht auf eine entzündliche Darmkrankheit die Anzahl unnötiger Koloskopien vermindern. Die Aussagekraft des Tests – insbesondere eines negativen Resultates – ist bei Erwach-

senen besser als bei Kindern. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die berücksichtigten Studien in der Tertiärversorgung durchgeführt worden waren und deshalb die Resultate – aufgrund der unterschiedlichen Prävalenz von entzündlichen Darmkrankheiten – nicht unesehen in die Grundversorgung übertragen werden können.

Zusammengefasst von Franz Marty

Chronischer Durchfall und Bauchschmerzen – hilft uns der Calprotectin-Nachweis diagnostisch weiter? Es handelt sich um einen hochsensiblen und sehr spezifischen Test zum Nachweis von entzündlichen Prozessen im Gastrointestinaltrakt. Er ermöglicht, mit grosser Sicherheit zwischen funktionellen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen im Magendarmtrakt zu unterscheiden. Die Meta-Analyse kommt zum Schluss, dass ein pathologischer Calprotectin-Wert mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung hinweist und hilft, diejenigen Personen mit Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung zu identifizieren, die eine endoskopische Abklärung benötigen.

Die Ressourcen in der diagnostischen Medizin sollten unter den heutigen gesundheits-ökonomischen Verhältnissen nicht strapaziert werden: Nicht jedermann mit chronischem Durchfall und Bauchschmerzen braucht mit diesem Test abgeklärt zu werden. Insbesondere sollten Personen mit einer klassischen funktionellen Darmerkrankung (Rom-III-Kriterien erfüllt)¹ und ohne Hinweise auf eine chronische entzündliche Darmerkrankung nicht getestet werden. Der Calprotectin-Nachweis ist hilfreich bei Personen mit chronischem Durchfall ohne Blutbeimengung mit unklaren Entzündungsparametern. Bei positivem Resultat sollte eine endoskopische Abklärung eingeleitet werden. Bei negativem Test ist eine symptomatische Therapie der Beschwerden angezeigt. Personen mit blutigem chronischem Durchfall sollten in allen Fällen koloskopiert werden, um eine entzündliche Darmerkrankung oder eine kolorektale Neoplasie auszuschliessen. Beim Morbus Crohn ist der Calprotectin-Test geeignet, um den Verlauf zu dokumentieren und Rezidive zu diagnosti-

Was bedeuten die Symbole?

- r** Randomisiert-kontrollierte Studie
- k** Kohortenstudie
- f** Fall-Kontroll-Studie
- m** Meta-Analyse oder systematische Übersicht
- a** Andere Studienart

zieren. Bei der Colitis ulcerosa hingegen sind die klinischen Parameter ausreichend, um den Krankheitsverlauf unter Therapie zu beurteilen. Als Screening-Test für entzündliche Darmerkrankungen bei asymptomatischen Personen sollte der Calprotectin-Test nicht verwendet werden, da die Prävalenz der chronischen entzündlichen Darmerkrankungen gering ist und eine Therapie bei fehlender Symptomatik, auch mit positiver Familienanamnese, nicht indiziert ist.

Gian Dorta

1 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006 (April); 130: 1480-91

Kompressionsstrümpfe verhindern postthrombotisches Syndrom

m Musani MH, Matta F, Yaekoub AY et al. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. *Am J Med* 2010 (August); 123: 735-40

Nach einer tiefen Venenthrombose entwickelt sich oft ein postthrombotisches Syndrom mit Ödem und trophischen Hautveränderungen bis zu Ulzera. Es ist gängige Praxis, zur Prophylaxe solcher Veränderungen Kompressionsstrümpfe zu verwenden; deren Nutzen ist aber aufgrund einzelner negativer Studien in Frage gestellt worden. Die Studienverantwortlichen führten deshalb eine Meta-Analyse aller publizierten randomisierten Studien durch, in denen nach einer dokumentierten tiefen Venenthrombose Kompressionsstrümpfe oder -bandagen verglichen worden waren mit keiner Kompressionsbehandlung.

Fünf Studien, jede mit weniger als 200 Fällen, erfüllten die Aufnahmekriterien für die Meta-Analyse. Der Zeitpunkt der Randomisierung, die Dauer der Behandlung und die Definition des postthrombotischen Syndroms waren unterschiedlich; als «schwer» wurde aber in allen 4 Studien, in denen nach Schweregrad differenziert wurde, das Vorliegen eines aktiven oder abgeheilten Ulkus gewertet. 91% der 338 behandelten Kranken verwendeten Unterschenkel-Kompressionsstrümpfe. Mit Kompressionsbehandlung betrug das relative Risiko für ein mässiggradiges postthrombotisches Syndrom 0,52 und für ein schweres 0,38, d.h. durch die Kompressionsbehandlung liessen sich etwa zwei Drittel aller Ulzera infolge tiefer Beinvenenthrombose verhindern. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Für die Studienverantwortlichen bestätigen diese Resultate die Evidenz für eine Kompressionsbehandlung nach tiefer Beinvenenthrombose.

Kompressionsstrümpfe sind schwierig an- und auszuziehen und werden von vielen Kranken als unbequem empfunden. Mit dieser Studie haben wir ein objektives Argument zur Verordnung einer Kompressionstherapie, auch wenn einige Fragen noch offen sind. Eine in Gang befindliche randomisierte Studie mit 800 Kranken (SOX-Studie) soll die definitive Evidenz bringen. Beruhigend ist die Tatsache, dass bereits die leichter zu tragenden Unterschenkelstrümpfe einen Nutzen zeigen, so dass wir die besonders unbeliebten Oberschenkelstrümpfe für spezielle Fälle reservieren können.

Zusammengefasst von Markus Häusermann

Nicht jede kohlenhydratarme Kost ist gesund

k Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010 (7. September); 153: 289-98

Studienziele

Eine kohlenhydratarme Ernährung, deren Proteine und Fette hauptsächlich aus pflanzlichen Quellen stammen, zeigte in Kurzzeitstudien einen günstigen Effekt auf Körpergewicht und Blutfettwerte. In der vorliegenden Studie mit einer Beobachtungszeit von über 20 Jahren wurden die langfristigen Auswirkungen einer solchen Ernährungsweise auf die Sterblichkeit untersucht.

Methoden

Im Rahmen der «Nurses' Health Study» und der «Health Professionals' Follow up Study» beantworteten 85'168 Frauen und 44'548 Männer aus medizinischen Berufen über Jahre hinweg Fragen zu ihren Lebensgewohnheiten, so auch zu ihrer Ernährung. Damit konnte der prozentuale Kohlenhydrat-, Fett- und Proteingehalt der Mahlzeiten sowie die Herkunft der Fette und Eiweisse bestimmt werden. Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Kohlenhydratanteil der Nahrung und der Gesamtmortalität, sowie den kardiovaskulären und malignombedingten Todesraten untersucht. Ebenso wurden kohlenhydratarme Ernährungsmuster, deren Eiweisse und Fette vorwiegend aus tierischen Quellen stammten, mit solchen überwiegend pflanzlicher Zusammensetzung verglichen.

Ergebnisse

Die Mortalität war bei Personen, die sich am kohlenhydratärmsten ernährten, um 12% höher verglichen mit denjenigen, deren Ernährung am meisten Kohlenhydrate enthielt. Baute die kohlenhydratarme Ernährung vorwiegend auf tierischen Eiweissen und Fetten auf, konnte eine Zunahme der gesamten Mortalität um 23% gezeigt werden. Dabei nahmen kardiovaskuläre Todesfälle um 14%, diejenigen aufgrund eines bösartigen Tumors um 28% zu. Hingegen verminderte sich die Gesamtmortalität um 20%, wenn die kohlenhydratarme Kost hauptsächlich vegetarischen Ursprungs war. Dies wirkte sich vor allem auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit aus, die sich um 23% verminderte, die Sterblichkeit an Krebs hingegen veränderte sich nicht. Wessen Ernährung die ungünstige Kombination eines niedrigen Kohlenhydratanteils kombiniert mit einem höheren Anteil an tierischen Fetten und Eiweissen aufwies, tendierte generell zu einem «ungesünderen» Lebensstil: Solche Personen wiesen eher einen höheren Körper-Massen-Index auf, rauchten häufiger und assen seltener Früchte und Gemüse. Allerdings wurden die obigen Berechnungen hinsichtlich dieser Störfaktoren korrigiert.

Schlussfolgerungen

Der Einfluss einer kohlenhydratarmen Ernährung auf die Sterblichkeit ist abhängig von deren Zusammensetzung – dabei schneidet der Genuss von Fetten und Proteinen pflanzlicher Herkunft günstiger ab als von solchen tierischen Ursprungs.

Früchte, Gemüse und Typ-2-Diabetes

m Carter P, Gray LJ, Troughton J et al. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 (18. August); 341: c4229

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit konnte allgemein kein Nutzen einer an Früchten und/oder Gemüsen reichen Ernährung auf das Auftreten eines Typ-2-Diabetes gezeigt werden. Wer hingegen täglich grosse Mengen an grünem Blattgemüse (z.B. Spinat) verzehrt, kann damit sein Diabetes-Risiko bis zu 14% verringern. Dabei wurde die Gruppe von Personen mit der höchsten täglichen Einnahme (durchschnittlich 143 g) mit denjenigen, welche kaum je Blattgemüse konsumierten (täglich durchschnittlich 21 g), verglichen. Warum sich gerade grünes Blattgemüse günstig auf das Auftreten einer Zuckerkrankheit auswirkt, bleibt unklar; die Studienverantwortlichen diskutieren aber verschiedene mögliche Mechanismen.

Beide Studien zusammengefasst von Bettina Wortmann

«An apple a day keeps the doctor away» – diese alte Weisheit scheint nun einmal mehr auch in den neuesten prospektiven Kohorten-Studien bestätigt worden zu sein: eine mehr pflanzliche Ernährungsform hat moderat (!) protektive Wirkungen bezüglich Mortalität. Wie in dieser Studie dürfen mögliche protektive einzelne Ernährungsfaktoren nicht isoliert betrachtet werden, sondern müssen mit assoziierten Faktoren wie z.B. Anteil an nicht-pflanzlichen (sprich: tierischen) Nahrungskomponenten in Relation gestellt werden. Klar ist, dass «an apple a day» nicht genügt, wenn wir weiter rauchen, zu viel essen und uns nicht bewegen.

Die andere Studie, eine Meta-Analyse, zeigte, dass reichlicher Konsum von grünem Blattgemüse das Risiko eines Diabetes Typ 2 zu reduzieren vermag. Schön – so what? Es wird über Mechanismen spekuliert – z.B. antioxidative Wirkstoffe. Könnte die Protektion nicht auch durch die höhere Nitratzufuhr im Gemüse bedingt sein (Nitrat aus der Nahrung bewirkt u.a. eine Zunahme von NO)? Further investigations needed – so der letzte Satz des Artikels. Der BMI der Studienpopulationen bewegte sich zwischen 23 und 30 kg/m². Wäre da nicht «weniger essen» auch eine sinnvolle Massnahme? Scheinbar nicht, da weiterkonsumieren weniger anstrengend ist.

Paolo M. Suter

Kreuzband-Ruptur nicht sofort operieren

f Frobell RB, Roos EM, Roos HP et al. A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears. *N Engl J Med* 2010 (22. Juli); 363: 331-42

Studienziele

Die chirurgische Rekonstruktion eines gerissenen vorderen Kreuzbandes (VKB) wird – zusammen mit physiotherapeutischen Rehabilitationsmassnahmen – als entscheidend für die Wiederherstellung der Kniestabilität betrachtet. Allerdings fehlten bislang gesicherte Daten, welche diese Annahme untermauern. In dieser schwedischen Studie wurde untersucht, ob die frühzeitige, durch Rehabilitationsmassnahmen unterstützte Rekonstruktion eines gerissenen

VKB bessere Ergebnisse ergibt, als wenn die Operation verzögert und nur bei persistierenden Zeichen einer Instabilität durchgeführt wird.

Methoden

Es wurden 121 Personen mit einer akuten Ruptur des VKB und einem Durchschnittsalter von 26 Jahren untersucht. Die meisten waren männlich und sportlich aktiv, der durchschnittliche Körper-Massen-Index betrug 24. Nach dem Zufall wurden sie entweder früh (d.h. in den ersten 10 Wochen nach dem Unfall) oder verzögert und nur bei persistierenden Instabilitätsbeschwerden operiert. Alle Beteiligten wurden einem intensiven, strukturierten physiotherapeutischen Rehabilitationsprogramm unterzogen. Als primärer Endpunkt diente die Differenz zum Ausgangswert nach 24 Monaten bei 4 von 5 Subskalen des «Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score» (KOOS; 0-100). Als sekundäre Endpunkte wurden alle 5 Subskalen des KOOS sowie zwei weitere Funktionscores (SF-36/TAS) verwendet.

Ergebnisse

Von den 62 Personen, welche für eine frühzeitige Operation vorgesehen gewesen wären, wurde eine nicht operiert. 23 der 59 Personen mit Option auf Spätoperation liessen sich schliesslich operieren, 36 entschieden sich für Rehabilitationsmassnahmen allein. Hinsichtlich des primären Endpunktes unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nur um 0,2 Punkte (39,2 gegenüber 39,4 Punkte; 95% Vertrauensintervall -6,5 - +6,8). Auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen

Bei jungen, aktiven Personen mit einer akuten Ruptur des vorderen Kreuzbandes ist die frühzeitige Bandrekonstruktion, wenn gleichzeitig ein geeignetes Rehabilitationstraining durchgeführt wird, einer verzögerten, optionalen Operation bezüglich Kniestabilität 2 Jahren nach Unfall nicht überlegen. Dank letzterem Vorgehen kann die Häufigkeit von chirurgischen Bandrekonstruktionen deutlich reduziert werden.

Zusammengefasst von Thomas Weissenbach

In dieser Studie werden lediglich zwei Behandlungspfade nach VKB-Ruptur verglichen. Somit müssen zwei Fragestellungen separiert werden:

Erstens: Ist die Frühoperation der bedarfsgerechten Spätoperation überlegen? Die Studienverantwortlichen finden identische Resultate nach 2 Jahren. Dadurch lassen sich zwei Drittel der Eingriffe vermeiden, wenn man die Option auf eine Spätoperation erhält. Ein Lob den Studienverantwortlichen!

Zweitens: Ist die Operation besser als das konservative Vorgehen? Diese Frage kann mit der Studie prima vista nicht beantwortet werden, da die konservativ «überlebende» Gruppe einer positiven Selektion entsprechen dürfte. Die Angaben zur erreichten Punktzahl auf der «Tegner Activity Scale» (TAS) zur Sportfähigkeit bestätigen jedoch die Erfahrung, dass die (Früh-)Operierten von ursprünglich 8 (Wettkampfsport) nur noch auf 6,5 Punkte (Freizeitsport) kommen, was man von einem konservativen Vorgehen auch erwarten darf.

Luzi Dubs

Abhängigkeit von Demenzen durch Verhaltensschulung kaum vermindert

I Gitlin LN, Winter L, Dennis MP et al. A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers: the COPE randomized trial. *JAMA* 2010 (1. September); 304: 983-91

Studienziele

Die meisten der über 5 Millionen an Demenz erkrankten Menschen in den USA leben zu Hause und werden von Familienmitgliedern betreut. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung benötigen sie zunehmend Hilfe bei den grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens wie Essen, Anziehen usw. und bei den sogenannten «instrumentellen» Aktivitäten wie beispielsweise Telefonieren oder Benutzen von Verkehrsmitteln. In dieser Studie wurde versucht, mittels einer nicht-pharmakologischen Intervention auf Verhaltensebene die Unabhängigkeit und Lebensqualität von Demenzkranken zu erhalten, sowie die Betreuungspersonen zu unterstützen.

Methoden

Zwischen März 2006 und Juni 2008 wurden in Pennsylvania 237 Demenzkranke mit einem «Mini Mental Test» von weniger als 24 Punkten nach dem Zufall entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. In der Interventionsgruppe wurde ein Programm durchgeführt («Care of persons with dementia in their environments», COPE), mit dem man die Demenzkranken unterstützte, indem man ihren Umgebungsstress reduzierte und die Kompetenz der Betreuenden verbesserte. In bis zu 12 Sitzungen arbeiteten speziell geschulte Pflegenden sowie Beschäftigungstherapeuten und -therapeutinnen mit den Kranken und ihren Betreuungspersonen. Die Betreuenden in der Kontrollgruppe wurden von wissenschaftlichem Personal dreimal kurz telefonisch kontaktiert und erhielten Broschüren der Alzheimer-Vereinigung.

Ergebnisse

Nach vier Monaten zeigte sich bei der COPE-Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine geringe, aber signifikante Verbesserung bezüglich der funktionellen Abhängigkeit. Diese betraf vor allem die instrumentellen Aktivitäten, bei den übrigen Aktivitäten des täglichen Lebens wurde kein signifikanter Unterschied erreicht. Nach 9 Monaten konnte dieser Nutzen nicht mehr nachgewiesen werden. Bezüglich der Häufigkeit aggressiven Verhaltens und der Lebensqualität der Kranken selber konnte zu keinem Zeitpunkt eine Verbesserung gezeigt werden. Hingegen konnten Wohlbefinden und Selbstvertrauen der Betreuenden in der COPE-Gruppe deutlich gesteigert werden. Auch nach 9 Monaten berichteten diese von einer relevanten Verbesserung ihrer Lebensqualität, dem Verständnis der Krankheit und dem Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten, die ihnen Anvertrauten kompetent zu betreuen.

Schlussfolgerungen

Die geprüfte Intervention führt nach 4 Monaten zu einer geringen Verbesserung der Funktionsfähigkeit von zu Hause betreuten Demenzkranken, die nach 9 Monaten nicht mehr nachzuweisen ist. Die Betreuungspersonen der Interventionsgruppe hingegen profitieren stärker und nachhaltiger.

Zusammengefasst von Felix Tapernoux

An dieser Studie besonders bemerkenswert ist die Diskrepanz bei den Ergebnissen. Die Resultate der objektiven Befunde und der subjektiven Einschätzung durch die Betreuungspersonen stimmen nicht miteinander überein. Die objektive Funktionsfähigkeit der Menschen mit Demenz hat sich in dieser Studie trotz der aufwändigen persönlichen Beratungen nur minim verbessert. Die subjektiven Rückmeldungen der Betreuungspersonen («Caregivers») dagegen zeigten einen enormen Effekt der Intervention. Viele Betreuungspersonen sagten, dass sie von der intensiven Beratung profitiert hätten und dass ihnen das bei der häuslichen Betreuung geholfen habe. Die Studie belegt damit, dass bei einer Demenz die ärztliche Empfehlung von nicht-pharmakologischen Massnahmen sinnvoll ist. Memory-Kliniken, die mit den lokalen Angeboten vernetzt sind, können hier Hausarzt/Hausärztin und Betroffene nicht nur bei der Diagnostik der Demenz, sondern auch beim Finden geeigneter Massnahmen unterstützen.

Andreas Stuck

Welche Behandlung bei starken Monatsblutungen?

m Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ* 2010 (16. August); 341: c3929

Viele Frauen leiden unter unangenehm starken Menstruationsblutungen. Moderne Behandlungsmethoden wie verschiedene Arten der Gebärmutter-Schleimhautdestruktion (Endometriumablation) und die intrauterine Hormonapplikation durch Levonorgestrel-freisetzende intrauterine Systeme (IUS, Mirena®) haben die Gebärmutterentfernung als Therapie weitgehend abgelöst. Um die Behandlungen besser miteinander vergleichen zu können, haben die Studienverantwortlichen dieser Meta-Analyse, wo immer möglich, Daten individueller Patientinnen aus randomisierten Studien extrahiert. Als wichtigster Endpunkt wurde die «Zufriedenheit der Patientinnen» 12 Monate nach der Behandlung gewählt, da dieser in den meisten Studien erhoben worden war. 30 Studien insgesamt und 17 mit individuellen Daten von insgesamt 2'814 Frauen konnten für die Analyse verwendet werden. In 7 Studien wurde die Hysterektomie mit der Endometriumablation verglichen, in 14 die verschiedenen Techniken der Endometriumablation untereinander, in einer einzigen die Hysterektomie mit intrauterinen Systemen und in 8 die Wirkung von intrauterinen Systemen gegenüber derjenigen einer Endometriumablation. Der Anteil Frauen mit Myomen als Ursache für die Blutungsstörung betrug maximal 30%, das durchschnittliche Alter ungefähr 40 Jahre.

Die Zufriedenheit der Patientinnen war 12 Monate nach Hysterektomie signifikant höher als nach der Endometriumablation, während die verschiedenen Techniken der Endometriumablation und intrauterine System vergleichbare Resultate ergaben. Es konnte allerdings auch festgestellt werden, dass die Zufriedenheit mit der Einschätzung der eigenen Lebensqualität korreliert. Blutungen traten 12 Monate nach

Therapiebeginn unter intrauteriner Hormonbehandlung häufiger auf als nach einer Endometriumbi-ablation, ein Jahr später verhielt es sich aber umgekehrt. Die Hysterektomie verursachte mehr postoperative Schmerzen und eine längere Hospitalisationszeit als die ablativen Verfahren. Die Qualität der verwendeten Studien war insgesamt als eher schlecht.

Die mangelnde Qualität der Studien lässt keine konklusiven Aussagen zu. Zudem galt die Zufriedenheit der Betroffenen als Hauptmass für den Therapieerfolg. Diese korrelierte mit der Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustandes und kann so stark durch das subjektive Empfinden beeinflusst sein. Deshalb muss dieser Aspekt bei der Interpretation unbedingt berücksichtigt werden, wenn qualitative Daten als Endpunkte dienen. Nicht-invasive, die Fertilität erhaltende Behandlungsmethoden sollten, wenn immer möglich, vorgezogen werden.

Zusammengefasst von Anne Witschi

Kalziumpräparate – nicht ganz so harmlos?

m Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010 (29. Juli); 341: c3691

Osteoporose führt bei älteren Leuten häufig zu schmerzhaften Frakturen und im Zusammenhang mit Schenkelhalsfrakturen gar zu einer erhöhten Sterblichkeit. Da Kalziumsupplemente die Knochendichte erhöhen und wahrscheinlich die Frakturrate – wenn auch gering – vermindern können, nehmen vor allem viele ältere Frauen solche ein. In einer 2008 publizierten randomisierten Studie mit gesunden älteren Frauen wurden mehr Herzinfarkte in der Gruppe mit Kalziumsubstitution gegenüber Placebo festgestellt, aber kein Unterschied bezüglich Mortalität. Mit Hilfe dieser Meta-Analyse sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und der Gabe von Kalzium geklärt werden. Es wurde nach randomisierten Studien mit mindestens 100 Teilnehmenden gesucht, in welchen die Gabe von mindestens 500 mg Kalzium mit Placebo verglichen wurde und die mindestens ein Jahr dauerten. Die Kombination von Calcium mit Vitamin D hingegen wurde nicht berücksichtigt. 11 Studien mit knapp 12'000 untersuchten Personen erfüllten diese Kriterien, allerdings entsprachen bei keiner Studie die kardiovaskulären Ereignisse dem primären Endpunkt, sondern mussten zum Teil noch nachträglich erfragt werden. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 4 Jahren trat bei 166 Personen mit Kalzium und bei 130 mit Placebo ein Myokardinfarkt auf (RR 1,27, 95% CI 1,01-1,59), Todesfälle und andere kardiovaskuläre Ereignisse waren nicht signifikant häufiger. Aus Sicht der Studienverantwortlichen führt – angesichts der grossen Anzahl von Leuten, die Kalzium einnehmen – auch die geringe Zunahme des Risikos zu einer erheblich grösseren Anzahl an Herzerkrankungen.

Dieser Meta-Analyse liegen heterogene und bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse schlecht dokumentierte Studien zugrunde. Ihre Resultate sind deshalb umstritten. Zudem haben die Studienverantwortlichen die Kombination von Kalzium und Vitamin D, die heute praktisch immer eingesetzt wird, nicht untersucht. Trotzdem ist es inakzeptabel, dass Kalziumsupplemente, die alleine verwendet eine bescheidene Wirkung auf die Frakturhäufigkeit haben, die Herzinfarktrate um 30% erhöhen könnten. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen, sollen Kalziumpräparate – bevorzugt kombiniert mit Vitamin D – hauptsächlich bei alimentärer Unterversorgung verordnet werden. Auch die Kombination von Kalzium mit anderen Osteo-

porose-Medikamenten wie beispielsweise Bisphosphonaten ist weiterhin angebracht, da deren gute Ergebnisse immer zusammen mit Kalzium erreicht worden sind.

Zusammengefasst von Peter Koller

Kleine Studien verzerren die Resultate von Meta-Analysen

a Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S et al. *BMJ* 2010 (16. Juli); 341: c3515

Meta-Analysen gelten als Eckstein der evidenzbasierten Medizin, da sie eine Zusammenfassung aller publizierten Resultate zu einem Thema liefern und aufgrund der grösseren Zahl untersuchter Personen eindeutiger Aussagen zulassen. Betrachtet man solche Meta-Analysen genauer, fällt auf, dass in kleineren Studien eher ein grösserer Nutzen der untersuchten Intervention gefunden wird als in grossen. Diese Beobachtung kann durch eine schlechtere methodologische Qualität kleiner Studien erklärt werden, aber auch durch den sogenannten «Publication bias». Dies ist der systematische Fehler, der dadurch entsteht, dass gerade bei den kleineren Studien eher die positiven, d.h. diejenigen, welche einen Nutzen der untersuchten Intervention finden, publiziert werden. Ob ein solcher Bias vorliegt, kann mit folgenden zwei Methoden geprüft werden: Einerseits indem die Analyse mit und ohne die kleinen Studien gemacht und die Resultate verglichen werden. Andererseits durch das Erstellen eines «Funnel Plots». Dabei werden auf der x-Achse die gefundenen Effektgrössen und auf der y-Achse ein die Studiengrösse repräsentierender Wert (in der vorliegenden Untersuchung der Standardfehler) aufgezeichnet. Die dabei erzielte Punkteschar sollte die Form eines symmetrischen, umgekehrten Trichters haben. Ist der Trichter asymmetrisch, so deutet dies auf einen Publikations-Bias hin.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde der verzerrende Effekt kleiner Studien anhand von 13 Meta-Analysen zu verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei Hüft- und Kniearthrose evaluiert. Sowohl bei Auswertung der «Funnel Plots» als auch im Vergleich der Resultate mit und ohne Einbezug von kleineren Studien zeigte sich, dass bei mindestens 5 von 13 Meta-Analysen der Nutzen der Intervention aufgrund der kleinen Studien überschätzt worden war. Dazu gehörten die Meta-Analysen zu Akupunktur, Glucosamin, Chondroitin, lokal applizierten nicht-steroidalen Entzündungshemmern und Viscosupplementation. Für Glucosamin, Chondroitin und Viscosupplementation konnte ohne die kleinen Studien kein statistisch signifikantes Resultat mehr gefunden werden.

Da Meta-Analysen für die Beurteilung von therapeutischen Interventionen eminent wichtig sind, müssen äusserst strenge Qualitätsansprüche an sie gestellt werden. Der sicher häufigste Fehler ist eine unvollständige Zusammenstellung der zu analysierenden Daten. Dieser ist oft nicht zu vermeiden, denn firmeninterne Daten und nicht publizierte Studien sind kaum zugänglich. Zum Glück gilt in den USA der «Freedom of Information Act», d.h. sämtliche bei der Arzneimittelbehörde eingereichten Daten können von allen eingesehen werden – etwas, das bei der Swissmedic unverständlicherweise noch nicht gestattet ist. Zunehmend wird aus obigen Gründen auch mit Recht gefordert, dass alle geplanten Studien vor ihrer Durchführung in staatlich kontrollierten Registern eingetragen werden müssen.

Zusammengefasst von Renato L. Galeazzi

Sauerstoff ohne Nutzen in der Palliativmedizin?

I Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 (4. September); 376: 784-93

Bei Lungenkrankheiten, die zu einer ungenügenden Sauerstoffaufnahme führen, ist der Nutzen einer Sauerstoff-Heimtherapie gut belegt. Dyspnoe ist aber ein häufiges, belastendes Symptom auch in der Endphase anderer Krankheiten, die zum Tod führen. Andere Faktoren wie muskuläre Schwäche oder Angst und Hilflosigkeit sind an ihrer Entstehung mitbeteiligt. Obwohl der Nutzen kaum untersucht wurde, gilt die Gabe von Sauerstoff zur Linderung von Atemnot in der palliativen Pflege als Standard. In der vorliegenden Studie wurde der symptomatische Nutzen einer Sauerstoff-Heimtherapie bei 239 terminal Kranken ohne Hypoxämie (p_aO_2 über 7,3 kPa) mit unterschiedlichen Grundkrankheiten und einer erwarteten Überlebenszeit von mindestens einem Monat untersucht. Nach dem Zufall erhielten die Untersuchten doppelblind für 7 Tage einen Sauerstoff-Konzentrator, der entweder Sauerstoff oder normale Raumluft abgab.

Nach Installation des Geräts und der Anwendung von 2 l pro min via Nasenonde konnte in beiden Gruppen eine kleine, aber statistisch signifikante Abnahme der angegebenen Dyspnoe beobachtet werden. Zwischen den Gruppen blieben die Unterschiede aber ohne Signifikanz. Die Verbesserung von Dyspnoe und Lebensqualität war marginal grösser in der Sauerstoffgruppe. Interessanterweise gaben die Leute aus der Sauerstoffgruppe morgens und diejenigen aus der Raumluftgruppe abends tendenziell weniger Dyspnoe an.

Die beispielhaft geplante und durchgeführte Studie endet mit einem spannenden Resultat: Entgegen der Erwartung linderte die Anwendung von Sauerstoff die Atemnot bei terminal Kranken höchstens marginal besser als Raumluft. Zwar wird dies in der Praxis wenig ändern: Auch wenn der Nutzen des Sauerstoff-Konzentrators mehrheitlich einer Placebowirkung entspricht, wird man nicht Raumluft zuführen, wenn man schon ein solches Gerät installiert. Die Studie könnte allerdings bei uns die naheliegende, aber wohl zu mechanistische Vorstellung von «Dyspnoe = zu wenig Sauerstoff» erschüttern. Vielleicht werden wir dann in einer entsprechenden Situation einmal eher den Betroffenen und ihren Angehörigen zuhören als eine Sauerstoffbehandlung verschreiben?

Zusammengefasst von Peter Ritzmann

Intensive Therapie verhindert mikrovaskuläre Diabeteskomplikationen nicht

I Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010 (7. August); 376: 419-30

In einem Studienarm der ACCORD-Studie («Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes») wurden bei Personen mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko die Auswirkungen einer intensiven medikamentösen Blutzuckersenkung mit einem Ziel-HbA1c von unter 6,0% untersucht. Diese Behandlung wurde nach durchschnittlich 3,7 Jahren Dauer abgebrochen, da die Mortalität zu diesem Zeitpunkt in der intensiv therapierten Gruppe um 22% hö-

her lag. Als mögliche Gründe für dieses unerwartete Resultat wurden einerseits die Geschwindigkeit, mit der die Blutzuckersenkung erreicht wurde und andererseits die eingesetzten Glitazone diskutiert (siehe infomed-screen September/Oktober 2008). In der aktuellen Publikation werden die Ergebnisse bezüglich eines kombinierten Endpunktes mit mikrovaskulären Komplikationen nach Abschluss der ursprünglich geplanten 5-jährigen Dauer der ACCORD-Studie veröffentlicht.

Bezüglich des primären kombinierten Endpunktes (Dialyse, schwere Niereninsuffizienz, Vitrektomie oder Laserkoagulation an der Netzhaut) fand sich weder im Moment, in dem die intensive Behandlung gestoppt wurde, noch nach 5 Jahren ein signifikanter Unterschied (je 11%). Wurde zu diesem Zeitpunkt das Auftreten einer Neuropathie dazu gezählt, ergab sich ein kleiner Unterschied, der aber statistisch ebenfalls keine Signifikanz erreichte (38% gegenüber 40%).

Die aktuelle Analyse der ACCORD-Daten zeigt, dass mit einer intensiven Blutzuckersenkung bezüglich harter Endpunkte kein kurz- bis mittelfristiger Nutzen zu erzielen ist, auch wenn dabei auf mikrovaskuläre Veränderungen fokussiert wird. Dies erstaunt nicht, wurden doch auch in anderen Diabetes-Studien die Vorteile einer besseren Blutzuckereinstellung erst nach Jahren sichtbar. Wenn weichere Endpunkte wie das Fortschreiten von diabetischen Retinaveränderungen herangezogen werden, kann auch in der ACCORD-Studie ein Nutzen der niedrigeren Blutzuckerwerte gezeigt werden.¹ Das entscheidende Resultat der ACCORD-Studie, vor dessen Hintergrund ein solcher möglicher Nutzen beurteilt werden muss, ist aber die beobachtete «Übersterblichkeit» in der intensiv blutzuckersenkend behandelten Gruppe: Entscheidend für den Gesamtnutzen einer blutzuckersenkenden Therapie ist offenbar die Art und Weise, wie die Blutzuckersenkung erreicht wird. Neue blutzuckersenkende Medikamente, deren Nutzen nicht anhand harter Endpunkte belegt ist, sollen deshalb nur mit grösster Zurückhaltung eingesetzt werden.

Zusammengefasst von Peter Ritzmann

¹ ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010 (15. Juli); 363 :233-44

Prostatakrebs-Screening: aktuelle Evidenz zusammengefasst

m Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuburger MM et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2010 (14. September); 341: c4543

In dieser systematischen Übersicht werden 2 ältere und 4 seit 2009 veröffentlichte randomisierte Studien zusammengefasst, die den Nutzen eines Prostatakrebs-Screenings untersucht hatten. Den grössten Teil der rund 387'000 Untersuchten in dieser Meta-Analyse tragen die grosse europäische Studie (ERSPC, über 182'000 Teilnehmer) und die grosse amerikanische Studie (PLCO, über 76'000 Teilnehmer) bei, deren Resultate im Jahr 2009 publiziert wurden (siehe infomed-screen Juli/August 2009). Zusätzlich konnten noch die Daten der Teilnehmer einer französischen Unterstudie der ERSPC und der Göteborg-Studie aus Schweden, die zum Teil mit der schwedischen ERSPC-Kohorte deckungsgleich war, berücksichtigt werden.

Bezüglich Gesamtmortalität konnte keine der Studien einen Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings aufzeigen. Zusammengefasst betrug das relative Sterberisiko in den

Screening-Gruppen 0,99 (95% CI 0,97-1,01). Bezüglich Risiko, an einem Prostatakarzinom zu sterben, hatte einzig die Göteborg-Studie einen signifikanten Vorteil des Screenings gefunden (RR 0,56). Wenn alle Studien zusammengefasst wurden, war auch der Vorteil bezüglich Sterberisiko an Prostatakarzinom nicht signifikant (RR 0,88; 95% CI 0,71-1,09). In den Screeninggruppen wurden signifikant mehr Prostatakarzinome diagnostiziert (plus 46%), vor allem solche im Stadium I (plus 95%). Die Studienverantwortlichen diskutieren ausführlich, was schuld daran sein könnte, dass sich die frühe Diagnose von Prostatakarzinomen nicht in eine verminderte Sterblichkeit an der Krankheit umsetzt (günstige Prognose der diagnostizierten Erkrankungen, «Überdiagnose» und «Überbehandlung» durch die falsch positiven Befunde der Screeninguntersuchungen).

Auch die systematische Übersicht der aktuellen Evidenz aus randomisierten Studien vermag die Fragen im Zusammenhang mit dem Prostatakrebs-Screening nicht zu beantworten: Soll überhaupt gescreent werden? Wenn ja, wer und in welchem Alter soll gescreent werden? Gehört zum Screening nur eine PSA-Bestimmung oder auch eine rektale Palpation? Die Studienverantwortlichen kommen zwar zum Schluss, dass auf Grund der heute vorliegenden Daten ein Screening auf Prostatakrebs nicht generell empfohlen werden könne. Sie gestehen aber ein, dass es allenfalls bestimmte Gruppen geben könnte, für die ein Screening sinnvoll sein könnte. Die Entscheidung für oder gegen eine Screeninguntersuchung bleibt damit dem Ermessen der Individuen und deren Behandelnden anheimgestellt.

Zusammengefasst von Peter Ritzmann

Weniger ist mehr – auch bei der Antikoagulation

k Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010 (13. September); 170: 1433-41

Durch die Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten bei Vorhofflimmern (VF) kann die Anzahl ischämischer Insulte eindeutig vermindert werden. Da von VF betroffene Personen häufig auch eine koronare Herzkrankheit aufweisen und eventuell sogar mit einem Stent behandelt worden sind, erhalten sie zur Plättchenhemmung oft zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel (Plavix® u.a.) oder sogar beides, obwohl der zusätzliche Nutzen nur schlecht dokumentiert ist. Noch weniger weiss man über das Ausmass der Gefahr, eine Blutung zu erleiden, obwohl aus theoretischen Gründen an einem höheren Risiko nicht zu zweifeln ist. Die vorliegende dänische Studie verwendet Angaben aus landesweiten Datenbanken zu Spitaldiagnosen und Arzneimittelverschreibungen sowie die Todesfallstatistik, um die Bluthäufigkeit unter den verschiedenen Antikoagulantien (sowie deren Kombination) und deren Wirkung auf die Reduktion von Schlaganfällen zu untersuchen.

In den Jahren 1997 bis und mit 2006 wurden 118'606 Kranke mit neu aufgetretenem VF aus dänischen Spitälern entlassen. Bei 82'854 wurden ein oder mehrere gerinnungshemmende Medikamente neu verordnet. Während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,3 Jahren traten jährlich bei Einsatz des Vitamin K-Antagonisten Warfarin allein bei 3,9% eine tödliche oder nicht-tödliche Blutung auf, mit ASS allein bei 3,7%, mit Clopidogrel allein bei 5,6%, mit

ASS plus Warfarin bei 6,8%, mit ASS plus Clopidogrel bei 7,4%, mit Warfarin plus Clopidogrel bei 13,9% und mit der Kombination von allen drei untersuchten Substanzen bei 15,7%. Trotz der höheren Blutungsrate war bei Verwendung einer Kombinationstherapie die Häufigkeit von Insulten nicht vermindert.

Die Analyse dieser retrospektiven Beobachtungsstudie stützt sich auf in Spitälern erhobene Daten, daher wurden möglicherweise vorwiegend schwerer Erkrankte erfasst. Zudem ist nicht bekannt, ob es sich im Einzelfall um ein chronisches, anfallsweises oder intermittierendes VF gehandelt hatte. Auch gibt es keine Angaben zu den erreichten INR-Werten; Blutungen, die nicht zu einer Hospitalisation oder zum Tod führten, konnten nicht erfasst werden. Aber die Resultate anderer Studien, die von den Autoren durchgeführten Sensitivitäts-Analysen sowie die eher konservativen Berechnungen deuten darauf hin, dass die Ergebnisse repräsentativ und vertrauenswürdig sind. In der Allgemeinpraxis muss daher genau abgefragt werden, ob alle von Spezialärztinnen und -ärzten verordneten Medikamente im Einzelfall weiter verschrieben werden sollen.

Zusammengefasst von Renato L. Galeazzi

screen-telegramm

Wie einer Demenz vorbeugen?

k Ritchie K, Carrière I, Ritchie CW et al. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ* 2010 (5. August); 341: c3885

In den letzten Jahren hat die Anzahl dementer Personen weltweit zugenommen; anhand von Beobachtungsstudien konnten verschiedene mögliche Risikofaktoren identifiziert werden. Im Rahmen dieser Kohortenstudie bei 1'433 Personen im Alter von über 65 Jahren sollten diese Faktoren gewichtet werden. Als bedeutender Schutzfaktor erwies sich eine hohe «kristallisierte Intelligenz» - diese umfasst Wissen und Fähigkeiten, welche durch lebenslange kognitive Aktivität angeeignet werden konnten. Wichtige Risikofaktoren waren ein geringer Gemüse- und Früchtenkonsum sowie das Vorliegen eines Diabetes oder einer Depression. Der wichtigste genetische Faktor erwies sich als weniger bedeutsam als jeder der obigen vier modifizierbaren Faktoren allein. Aufgrund einer Beobachtungsstudie können zwar keine kausalen Schlüsse gezogen werden, die Studienverantwortlichen präsentieren jedoch interessante Gedanken zu möglichen präventiven Massnahmen auf Bevölkerungsebene.

Mehr Myokardinfarkte nach kalten Tagen

a Bhaskaran K, Hajat S, Haines A et al. Short term effects of temperature on risk of myocardial infarction in England and Wales: time series regression analysis of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) registry. *BMJ* 2010 (10. August); 341: c3823

Anhand dieser Beobachtungsstudie in verschiedenen Ballungszentren Grossbritanniens sollte der Einfluss der Umgebungstemperatur auf akute koronare Ereignisse untersucht werden. Nach Korrektur für mögliche Störgrössen wie Feinstaubbelastung, Häufigkeit viraler Infekte usw. zeigte sich pro 1°C tieferer Tagesdurchschnittstemperatur eine um 2% höhere kumulative Rate an Herzinfarkten über die darauffolgenden 28 Tage. Am höchsten war das Risiko vom zweiten bis zum 14. Tag nach dem entsprechendem Kältetag. Hohe Temperaturen hingegen zeigten keinen Einfluss auf die Infarktrate. In früheren Studien konnte ein negativer Einfluss von sehr tiefen und sehr hohen Temperaturen auf die Gesamt mortalität gezeigt werden - akute koronare Ereignisse tragen offenbar nur zur erhöhten Sterblichkeit bei Kälte bei.

Früher Dialysebeginn nicht besser

I Cooper BA, Branley P, Bulfone L et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010 (12. August); 363: 609-19

Der erhoffte Nutzen eines zunehmend früheren Dialysebeginns bei chronischer Niereninsuffizienz, konnte in dieser randomisierten Studie aus Australien/Neuseeland nicht bestätigt werden. Die Kranken, bei denen bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) zwischen 10 und 15 ml/min mit der Dialyse begonnen wurde, unterschieden sich bezüglich Sterblichkeit und diverser anderer Endpunkte wie z.B. der Lebensqualität nicht von denjenigen, bei denen die Dialyse erst bei einer GFR von unter 7 ml/min geplant war. Zwar musste auch bei letzteren in 76% der Fälle wegen des Auftretens von Symptomen bereits früher gestartet werden. Die Zeit bis Dialysebeginn war aber durchschnittlich 5,4 Monate länger als in der ersten Gruppe. Man darf also ohne Schaden mit der Dialyse zuwarten, bis Urämiesymptome eine solche erforderlich machen!

Risikoärmere Geburten während den normalen Arbeitszeiten

K Pasupathy D, Wood AM, Pell JP et al. Time of birth and risk of neonatal death at term: retrospective cohort study. *BMJ* 2010 (15. Juli); 341: c3498

Es ist günstiger, während den normalen Arbeitszeiten zu gebären als in der Nacht oder am Wochenende – denn in dieser Kohortenstudie war dann das Risiko eines neonatalen Todes kleiner (4,2 zu 10'000 statt 5,6 zu 10'000). Die zusätzlichen Todesfälle waren vor allem auf ungenügende Sauerstoffversorgung unter der Geburt zurückzuführen. Auch wenn geplante Kaiserschnitte nicht in die Analyse einbezogen wurden, blieb das erhöhte Risiko zu Unzeiten bestehen. Da man den Zeitpunkt einer Geburt (ausser bei geplantem Kaiserschnitt) nicht wählen kann, müssen wohl Wege gesucht werden, die Betreuung Gebärender auch ausserhalb der normalen Arbeitszeiten zu optimieren!

Bessere Prognose bei HPV-positiven Tumoren im Hals-Nasen-Ohren-Bereich

a Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010 (1. Juli); 363: 24-35

Aufgrund von retrospektiven Fallserien wird vermutet, dass Personen, in deren Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich humane Papillomaviren (HPV) nachgewiesen worden waren, eine günstigere Prognose aufweisen. Mit dieser Zusatzanalyse an den 323 Teilnehmenden einer randomisierten Studie zu verschiedenen Strahlentherapieschemata sollte dieser Verdacht erhärtet werden. Nach Korrektur für verschiedene Einflussfaktoren wie Alter, Tumorstadium, Raucheranamnese, Therapieschema usw. konnte für HPV-positive Tumoren eine Verminderung des Sterberisikos um 58% gezeigt werden. Ausnahmsweise einmal «good news» für Papillomaviren!

Nach Abort bald neue Schwangerschaft anstreben

K Love ER, Bhattacharya S, Smith NC et al. Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BMJ* 2010 (5. August); 341: c3967

Nach Aborten wird häufig dazu geraten, mit einer nächsten Schwangerschaft zuzuwarten. Diese Empfehlung kann durch die Resultate dieser schottischen Kohortenstudie nicht gestützt werden – hier schnitten die Frauen am besten ab, welche innerhalb der ersten 6 Monate wieder schwanger geworden waren. Sie wiesen die höchste Lebendgeburtenrate und das kleinste Risiko für einen erneuten Abort, einen Schwangerschaftsabbruch oder eine ektopische Schwangerschaft auf. Auch verschiedene Geburtskomplikationen waren seltener, einzig eine medikamentöse Geburtseinleitung war etwas häufiger notwendig. Man soll also die Frauen eher ermuntern, möglichst schnell zu versuchen wieder schwanger zu werden!

Telegramme von Alexandra Röllin

Glossar zu den klinischen Studien

Zusammengestellt von Peter Ritzmann

Die folgende alphabetische Liste enthält eine Auswahl von Begriffen, die bei der Besprechung von klinischen Studien immer wieder auftauchen.

«**allocation concealed**»: Damit die -> Randomisierung nicht unterlaufen werden kann, wird die Zuteilung in die Gruppen vor den Einschliessenden geheim gehalten.

Benefit: Wird ein erwünschter Endpunkt (z.B. Symptomfreiheit für ein Jahr) in einer Studie durch die Intervention verbessert, wird von Benefitzunahme («benefit increase») gesprochen. Die Benefitzunahme wird gleich errechnet wie die -> Risikoreduktion.

Beobachtungsstudie: Eine Studie, in der Untersuchungen, aber keine Interventionen an einem Kollektiv durchgeführt werden. Dazu gezählt werden z.B. -> Kohortenstudien und -> Fall-Kontroll-Studien.

«**bias**»: -> Fehler, systematischer

«**confounding**» («**left out variable error**»): Systematischer Fehler, verursacht durch bekannte oder unbekannte Faktoren, die den untersuchten Endpunkt beeinflussen, aber bei der Analyse nicht berücksichtigt werden (können).

«**cluster randomized trial**»: -> Randomisiert-kontrollierte Studie, in der nicht einzelne Personen sondern ganze Gruppen (z.B. Patientinnen einer Praxis) nach dem Zufall der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt werden. Wird eingesetzt z.B., um Effekte einer Intervention in Praxen oder Kliniken zu erfassen.

doppelblind: Waren Untersuchende wie auch Untersuchte «verblindet» (-> Verblindung) bezüglich der durchgeführten Intervention, wird von einer «doppelblinden» Studienanordnung gesprochen.

Endpunkt: Ereignisse/Parameter die der Fragestellung entsprechend in einer Studie registriert werden (z.B. Cholesterin-Werte, Myokardinfarkte, Todesfälle). Je nach ihrer klinischen Relevanz werden Endpunkte als «hart» oder «weich» bezeichnet (-> Surrogatparameter).

Endpunkt, primärer: Derjenige Endpunkt, auf den die Studienanlage zugeschnitten ist. Die erforderliche Studiengrösse und die -> «Macht» der Studie wird für diesen Endpunkt berechnet.

Fall-Kontroll-Studie: Eine retrospektive Studie, wo zu einer Gruppe von Merkmalsträgern (z.B. Frauen mit osteoporotischen Wirbelbrüchen) eine sonst möglichst vergleichbare Kontrollgruppe ohne das untersuchte Merkmal gesucht wird («matching»). Gesucht werden Unterschiede in der Vorgeschichte (z.B. Milchkonsum, Einnahme von Kontrazeptiva), die das Auftreten des untersuchten Merkmals erklären könnten.

Fehler, systematischer («bias»): Durch die Studienanlage verursachte Verzerrung der Resultate. Verursacht z.B. durch nicht zufällige Auslese der Vergleichsgruppen (Selektions-Bias) u.a.

«**Gold-Standard**»: Referenz-Verfahren zum Nachweis einer Krankheit, mit dem die Resultate eines diagnostischen Tests verglichen werden können.

«**hazard ratio**»: «Hazard» bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis eintritt. Wie bei einer -> Überlebenszeitanalyse wird dabei der Zeitpunkt berücksichtigt, wann das Ereignis eintritt. Im Gegensatz zum relativen Risiko wird also mit einer «hazard ratio» nicht nur ein Ausbleiben sondern auch ein späteres Eintreffen eines Ereignisses als Effekt erfasst. Der Effekt sieht deshalb meistens grös-

ser aus, wenn er als «hazard ratio» dargestellt wird.

«intention to treat»: Bei der Auswertung der Studienresultate werden alle Untersuchten zu der Studiengruppe gerechnet, in die sie vor Beginn der Intervention zugeteilt waren (auch wenn die Intervention nicht wie geplant durchgeführt wurde).

Interventionsstudie: Im Gegensatz zur -> Beobachtungsstudie wird ein Studienkollektiv nicht nur beobachtet, sondern es wird auch eine Intervention durchgeführt.

Kohortenstudie: -> Beobachtungsstudie, in der eine Gruppe von Personen («Kohorte») mit bestimmten gemeinsamen Merkmalen (z.B. Wohnort, Altersgruppe, Krankheiten) über einen bestimmten Zeitraum hinweg beobachtet wird (z.B. auf das Auftreten von neuen Erkrankungen oder Komplikationen).

«likelihood ratio»: Das Verhältnis, in dem sich durch einen diagnostischen Test die Chance («odds») ändert, dass die gesuchte Krankheit vorliegt. Angegeben als «likelihood ratio» für ein positives Testresultat ($LR_{pos} = \text{Sensitivität} / [1 - \text{Spezifität}]$) und für ein negatives Testresultat ($LR_{neg} = [1 - \text{Sensitivität}] / \text{Spezifität}$).

«Macht» («power»): Die errechnete Wahrscheinlichkeit, mit der eine Studie einen bestimmten Effekt (z.B. Verminderung der Todesfälle) statistisch signifikant erfassen kann. Hängt ab von der Studiengröße, vom Signifikanz-Niveau und von der absoluten Risikoreduktion.

Meta-Analyse: Statistische Methode, um Resultate von Studien mit ähnlicher Fragestellung und ähnlichem Studiendesign zusammenzufassen.

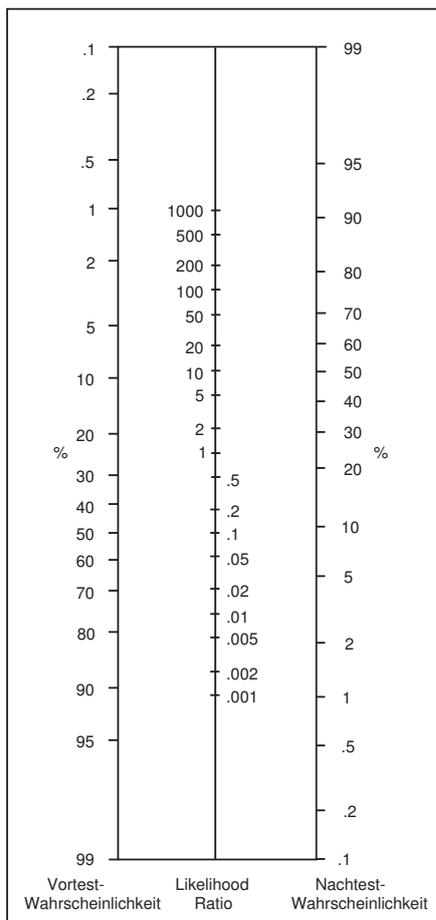


Abb. 1. Nomogramm zur Interpretation von Testresultaten (nach Fagan TJ). Letter: Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med. 1975; 293: 257)

		Gesuchte Krankheit	
		vorhanden	nicht vorhanden
Testresultat	positiv	a	b
	negativ	c	d

Abb. 2. Vierfelder-Tafel: Vergleich von Resultaten eines untersuchten Verfahrens mit denjenigen einer anerkannten Methode

Nachtest-Wahrscheinlichkeit («posttest probability»): Die Wahrscheinlichkeit, dass nach Durchführung eines diagnostischen Tests die gesuchte Krankheit tatsächlich vorhanden ist. Kann auf dem Nomogramm nach Fagan (Abb. 1) abgelesen werden, wenn die -> Vortest-Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung und die -> «likelihood ratio» des verwendeten Tests bekannt ist.

«number needed to treat» (NNT): Zahl der Personen, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern. Entspricht dem Reziprokwert der absoluten Risikoveränderung (-> Risikoreduktion, absolute). $NNT = 1 / ARR$.

«odds ratio»: «Odds» entspricht der «Chance», dass ein bestimmtes Ereignis eintritt, bezeichnet also etwas Ähnliches wie ein Risiko, wird aber (wie beim Pferderennen) als Verhältnis (z.B. 1:9) angegeben. Die «odds ratio» ist das Verhältnis von zwei Chancen in verschiedenen Gruppen und wird wie das relative Risiko als Dezimalbruch angegeben.

«outcome»: Das Untersuchungsergebnis einer Studie bezüglich der -> Endpunkte.

Prädiktiver Wert: Anteil der Getesteten, deren Testergebnis das Vorliegen der gesuchten Krankheit korrekt wiedergibt. Auf Vierfelder-Tafel (Abb. 2): Prädiktiver Wert für ein positives Testresultat (positiver Voraussagewert) = $a / [a + b]$; für ein negatives Resultat (negativer Voraussagewert) = $d / [c + d]$.

«publication bias»: Systematischer Fehler (-> Fehler, systematischer) bei einer -> Meta-Analyse, verursacht durch unterschiedliche Publikations-Chancen von Studien (z.B. durch positives oder negatives Resultat).

p-Wert («probability»): Bezeichnet die Wahrscheinlichkeit der «Null-Hypothese», d.h. dass das beobachtete Resultat durch Zufall zustande kam. Wird in Dezimalbrüchen angegeben (0,05 entspricht 5%).

Randomisiert-kontrollierte Studie: Eine -> Interventionsstudie bei der die Zuteilung in die Interventions- bzw. Kontroll-Gruppen nach dem Zufall erfolgt.

Risiko, relatives (RR): Das Verhältnis der Risiken für ein bestimmtes Ereignis (z.B. Herzschlag) in zwei Vergleichsgruppen (siehe auch -> «odds ratio»).

Risikoreduktion, absolute (ARR): Verminderung des absoluten Risikos für ein Ereignis durch eine Intervention. Wird in Prozenten angegeben und berechnet als Differenz zwischen den Ereignisraten in Interventions- (EER) und Kontrollgruppe (CER). $ARR = |CER - EER|$.

Risikoreduktion, relative (RRR): Verminderung des Risikos im Verhältnis zum Risiko in der Kontrollgruppe. Wird in Prozenten angegeben und berechnet aus den Ereignisraten in Interventions- (EER) und Kontrollgruppe (CER). $RRR = |CER - EER| / CER$.

Risikozunahme: Nimmt durch die Intervention das Risiko für einen unerwünschten -> Endpunkt zu, wird von relativer bzw. absoluter Risikozunahme (RRI bzw. ARI) gesprochen. Wird gleich berechnet wie eine -> Risikoreduktion.

Sensitivität: Anteil der tatsächlich an der gesuchten Krankheit Leidenden, der im diagnostischen Test ein positives Resultat aufweist. Vierfelder-Tafel (Abb. 2): $a / [a + c]$.

Signifikanz, statistische: Als statistisch signifikant gilt ein Resultat, wenn die errechnete Wahrscheinlichkeit, dass es zufällig zu Stande gekommen ist, eine bestimmte Grenze unterschreitet (in klinischen Studien meistens 5% oder 0,05; siehe auch -> p-Wert).

Spezifität: Anteil der nicht an der gesuchten Krankheit Leidenden, der im diagnostischen Test ein negatives Resultat aufweist. Vierfelder-Tafel (Abb. 2): $d / [d + b]$.

Studie, prospektive: Die Studienpopulation wird vorgängig definiert (z.B. HIV-Positive) und anschliessend beobachtet (z.B. bezüglich Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen) (-> Kohortenstudie).

Studie, retrospektive: Bei einer im nachhinein definierten Studienpopulation (z.B. Pflegeheim-Insassen) werden frühere Merkmale (z.B. Zigarettenrauchen) in Beziehung zu inzwischen eingetretenen Endpunkten (z.B. Alzheimer-Demenz) gesetzt.

Surrogatmarker: Ein für sich allein wenig bedeutender Endpunkt (z.B. Knochendichte), der an Stelle eines klinisch relevanteren Endpunktes (z.B. pathologische Fraktur) untersucht wird.

Systematische Übersicht: Anhand von bereits durchgeführten Studien soll eine bestimmte Frage möglichst zuverlässig beantwortet werden. Vorgängig werden Einschlusskriterien für die Studien definiert und diese dann systematisch gesucht. Häufig werden die Resultate der einzelnen Studien in einer -> Meta-Analyse zusammengefasst.

Überlebenszeitanalysen/Überlebenskurven: Verschiedene statistische Verfahren (z.B. «Logrank-Test», «Kaplan-Meier-Kurve», «Sterbetafel-Analyse») werden eingesetzt, um Einflüsse auf die Mortalität zu erfassen. Sie werden aber zunehmend auch auf andere Endpunkte angewendet (z.B. «ereignisfreies Überleben», «krankheitsfreies Überleben»).

Validität: Die «Verlässlichkeit» der Studienergebnisse. Interne Validität: Sind die beobachteten Resultate in Bezug auf das untersuchte Kollektiv valide? Externe Validität: können die Studienresultate auf die Situation in Klinik und Praxis übertragen werden?

Verblindung: Die Teilnehmenden und/oder die Untersuchenden sollen nicht herausfinden können, bei wem welche Intervention durchgeführt wird. Je nach Art der Intervention werden verschiedene Methoden eingesetzt («Placebo-Interventionen»).

Vertrauensintervall, («confidence intervall», CI): Bezeichnet den Bereich, in dem aufgrund statistischer Berechnungen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (z.B. 95%) das «wahre» Resultat liegt (siehe auch -> Signifikanz, statistische).

Vortest-Wahrscheinlichkeit («pretest probability»): Die Wahrscheinlichkeit vor Durchführung eines diagnostischen Tests, dass die gesuchte Krankheit vorliegt. Entspricht der Prävalenz der Erkrankung im untersuchten Kollektiv.

Sachverzeichnis zum Jahrgang 2010

(enthält keine Hinweise auf: screen-telegramm, Internet Corner)

Abatacept 14
ACCORD-Studie 26, 46
Acetylsalicylsäure 29, 47
Aciclovir 2
Adalimumab 14
Aktivität, körperliche 20
5-alpha-Reduktasehemmer 28
Ältere Personen 13, 20, 28
Anakinra 14
Angiotensin-Rezeptor-Blocker 12
Angststörungen 37
Antibiotika 1, 10, 17, 34
Antidepressiva 12
Antidiabetika, orale 4, 37
Antikoagulation 47
Asthma bronchiale 19
Betablocker 37
Betametason 19
Biologics 14
Bipolare Erkrankung 18
Blutdruckschwankungen 22
Blutdrucksenkung, aggressive 26
Brillen 34
Brustkrebsvorsorge 27
Calprotectin 41
Chlamydien 25
COMPARE-Studie 20
Computertomographien 9
COPD 2, 37
Cotrimoxazol 1
CREST-Studie 36
Darmkrankheiten, entzündliche 41
Demenz 14, 44
Depressionen 12, 14
Diabetes mellitus 4, 21, 26, 27, 37, 43, 46
Diät 4, 19, 42
Dutasterid 28
Echokardiographie 31
Eisencarboxymaltose 11
Endarterektomie 36
Ergometrie 31
Etanercept 14
Everolimus 20
Famciclovir 2
Fazialisparese, idiopathische 2
Fenofibrat 26
Fernsehen 10
Fibrate 26
Fluticason 2
Früchte 43
Gemüse 43
Genitalinfekte 25
Geschwindigkeitsbeschränkung 11
Gesichtsmasken 3
Grippe 3, 14

Harnwegsinfekte 1, 17, 34
 HEAAL-Studie 12
 Herpes-zoster-Impfstoff 28
 Herzfrequenzkontrolle 30
 Herzinfarkt 18, 38, 45
 Herzinsuffizienz 11, 12
 Herzkrankheit, koronare 14, 20, 21, 31, 36, 38
 Hirnblutung 29
 Hirnschlag 13, 29, 36, 39
 Hormonersatztherapie 38
 Hygienemassnahmen 3
 Hypertonie 22, 26
 Hypertriglyzeridämie 26
Infliximab 14
 Influenzaviren 3, 14
 Inkontinenz 33
 Insulin 4
 Interaktionen 2
 Intrauterine Systeme 44
Kalziumsupplemente 45
 Karotisstenose 36
 Kinder 1, 19
 Kochsalzkonsum 13
 Kohlenhydrate 42
 Koloskopie 41
 Komplikation, thromboembolische 13
 Komplikationen, diabetische 46
 Kompressionsstrümpfe 42
 Kontrolle, elektronische 2
 Koronarangiographie 21, 31
 Koronar-CT 31
 Krebsrisiko 9
 Kreuzbandruptur 43
Laktose-Intoleranz 35
 Levonorgestrel 44
 Lithium 18
 Losartan 12
Mammographie 27
 Manisch-depressive Erkrankung 18
 Menorrhagie 44
 Meta-Analysen 3, 45
 Metformin 37
 Milch 35
 Monatsblutung 44
 Multifokalgläser 34
 Myokardinfarkt 18, 38, 45
Nephropathie, diabetische 27
 Neuraminidasehemmer 14
 Nikotinersatz 21
Orlistat 19
 Oseltamivir 14
 Östrogenpflaster 39
Paclitaxel 20
 Palliativmedizin 46
 Pelvic Inflammatory Disease (PID) 25
 Physiotherapie 35
 Prädiktiver Wert 30, 36, 41
 Prednisolon 19
 Prostatakarzinom 3, 28, 46

Prostata-spezifisches Antigen (PSA) 3
 Protheseninfekte 10
 Psychotherapie 37
Rauchverbot 18
 Reflux, vesiko-ureteraler 1
 Resistenzentwicklung 14, 34
 Rheumatoide Arthritis 14
 Rituximab 14
 Rückenschmerzen, chronische 22
Salmeterol 2
 Sauerstoff 46
 Schlingenoperation (Stressinkontinenz) 33
 Schulterschmerzen, chronische 35
 Schwangerschaft 4, 26, 29
 Simvastatin 26
 Spirale 44
 Spontanaborte 29
 Statine 21, 26
 Stenting, Karotis 36
 Stents, medikamentenbeschichtete 20
 Steroide 2, 19
 Strahlenbelastung 9
 Stressinkontinenz 33
 Sturzrisiko 20, 34
 Substanzen, antivirale 2
 Syndrom, postthrombotisches 42
Thrombolyse, Schlaganfall 29
 Thrombosen 13
 Thromboseprophylaxe 29
 Training, intensives 20
 Typ-2-Diabetes 4, 21, 26, 27, 37, 43, 46
 Valproinsäure 18
 Verhaltensschulung 44
 Verhaltenstherapie, kognitive 22, 37
 Verkehrsunfälle 11
 Vitamin-B12-Mangel 37
 Vitamin-B-Präparat 27
 Vorhofflimmern 30, 47
Wundversorgung 30
Zahnbehandlung 10
 Zanamivir 14

Ausser den im Impressum erwähnten Personen haben zu dieser Nummer Kommentare beigetragen:

Prof. Dr. Gian Dorta, Service de gastro-entérologie et d'hépatologie, CHUV, Lausanne

Dr. Luzi Dubs, FMH Orthopädische Chirurgie, Winterthur

Prof. Dr. Andreas Stuck, Geriatrische Abklärungsstation, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Bern

Prof. Dr. Paolo M. Suter, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich