

Frühes intensives Management bei Typ-2-Diabetes

## Keine Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen

**Ein Screening-Programm zur Diabetes-Früherkennung, gefolgt von intensiver Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, hat im Verlaufe von fünf Jahren keine positive Auswirkung auf die Sterblichkeit oder kardiovaskuläre Endpunkte.**

Die entmutigenden Nachrichten für eine intensive Diabetes-Betreuung reissen nicht ab. Vor einigen Jahren hatten die Studie ADVANCE, ACCORD und VADT an grossen Patientenkollektiven in Summe gezeigt, dass eine intensivere Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einem weniger intensiven Vorgehen nicht wie erhofft mittelfristig kardiovaskuläre Komplikationen reduziert. Bei allen drei Studien handelte es sich überwiegend um langjährige und ältere Diabetiker, so dass die Ergebnisse nicht auf Patienten am Anfang der Diabetes-Karriere übertragen werden können.

### Intensive BZ-Einstellung ohne makrovaskulären Benefit

Eine Autorengruppe im British Medical Journal um R. Boussageon et al. haben nun ein Update einer Metaanalyse aller einschlägigen Studien vorgelegt, in denen der Einfluss einer intensiven Stoffwechseleinstellung auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sowie auf die Mortalität untersucht worden war. Das Ergebnis ist unter dem Strich sehr ernüchternd: Ein intensives Blutglukose-Management hat keinen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit oder die Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Ursachen; das Risiko für Mikroalbuminurie wird um 10% gesenkt, aber das Risiko für andere mikrovaskuläre Komplikationen bleibt unbeeinflusst. Die positiven Effekte auf das Risiko für Mikroalbuminurie sowie nicht tödliche Infarkte waren nicht mehr erkennbar bei Betrachtung nur der Studien mit der höchsten Qualität. Gleichzeitig stieg das Risiko für schwere Hypoglykämien auf das Zweifache und das Risiko für Herzinsuffizienz um 47% unter intensiver BZ-Senkung.

### Zu intensive Blutdruckeinstellung nicht gerechtfertigt

Auch die allzu intensive Blutdruckeinstellung bei Diabetes hat sich als nicht zielführend erwiesen; erst kürzlich wurden die RR-Zielwerte bei Diabetes nach oben korrigiert.

In der ADDITION-Studie war nun untersucht worden, ob eine intensivere Therapie von Anfang an im Laufe von im Schnitt 5,3 Jahren vor kardiovaskulären Komplikationen und Tod schützt. Zu diesem Zwecke wurden in 343 Praxen Patienten im Alter von 40 bis 69 Jahren ohne bekanntem Diabetes gescreent. Bei 3057 Patienten wurde auf diese Weise eine frühe Diabetes-Diagnose gestellt. Von diesen Patienten wurde die Hälfte intensiv behandelt bezüglich der Risikofaktoren Blutzucker, Blutdruck und Cholesterin. Bei der anderen Hälfte wurde die Therapie den behandelnden Hausärzten ohne weitere Ratschläge überlassen.

### Screening plus frühes Intensivmanagement ebenfalls ohne Effekt

Es mag an der Qualität der üblichen hausärztlichen Therapie gelegen haben, dass die Studie keine grossen Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte: Weder beim Einsatz der Medikamente (Beispiel Metformin 54,8% vs. 48,3%), noch bei der Risikofaktoreinstellung (Beispiel systolischer Blutdruck: 134,8 vs. 138,1 mmHg), und schliesslich auch nicht bei den kardiovaskulären Komplikationen (7,2% vs. 8,5%, -17%, p=0,12). Die Mortalität lag bei 6,2% vs. 6,7%.

Fazit: Frühes intensives Management von Risikofaktoren hat bei Diabetes nur eine geringfügige, nicht signifikante Reduktion klinischer Ereignisse zur Folge, oder aber: Die Routinebehandlung der Hausärzte ist gut genug.

▼ WFR

Quelle: R. Boussageon et al.; BMJ 2011; 243:d4169 ; S.J. Griffin et al., Lancet 2011; 378: 156-67

Wenn Frau raucht

## Deutlich erhöhtes PAVK-Risiko



**Auch bei Frauen ist Rauchen ein potenter Risikofaktor für eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit. Eine erfolgreiche Rauchentwöhnung reduziert das Risiko, eliminiert es aber nicht ganz, so das Ergebnis einer prospektiven Kohortenstudie am Kollektiv der Women's Health Study.**

Die Studie beobachtete knapp 40 000 Frauen 12,7 Jahre lang. In der Zeit erlitten 178 Frauen eine symptomatische PAVK. Setzt man das Risiko von Frauen, die niemals rauchten, auf 1, dann lag das PAVK-Risiko nach multivarianter Adjustierung für frühere Raucherinnen bei 3, für aktuelle mässige Raucherinnen (<15/d) bei 9, und für aktuelle starke Raucherinnen (>15/d) bei 17. Das Risiko stieg auch stark mit der Anzahl der je im Leben gerauchter Zigaretten an.

▼ WFR

Quelle: D. Conen et al., Ann Intern Med published online 17.06.2011

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

## Neuer Androgen-Synthese-Blocker

**Der potente Androgen-Biosynthese-Hemmer Abirateron verlängert bei chemotherapeutisch vorbehandeltem metastasiertem Prostatakarzinom das mediane Überleben von 11 auf 15 Monate.**

Androgenblockade ist seit Jahrzehnten Therapiestandard beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ist der Therapieeffekt jedoch zeitlich sehr begrenzt – weil die Enzyme hochreguliert werden, welche die Androgen-Produktion ankurbeln, weil der Androgenrezeptor überexprimiert wird, oder weil er mutiert. Bis heute hat keine endokrine Therapie eine Lebensverlängerung bei metastasiertem Prostatakarzinom bewirken können. Dies gelingt ausschliesslich mit Chemotherapien.

Nun wurde erstmals eine Studie vorzeitig abgebrochen, weil ein potenter Blocker der Androgen-Biosynthese das Überleben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom signifikant verlängerte. An der Studie nahmen ca. 1200 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom teil, die bereits eine Docetaxel-Therapie absolviert hatten. Sie erhielten 2mal 5 mg/d Prednisolon plus 1000 mg/d Abirateron oder Placebo. Primärer Endpunkt war das Überleben.

Nach einem medianen Follow-up zeigte sich, dass Abirateron das Leben verlängerte: Die Verumpatienten überlebten im Schnitt 15 Monate, die Kontrollpatienten 11 Monate ( $p < 0,001$ ). Auch das progressionsfreie Überleben sowie die Zeit bis zum Wiederanstiegen des PSA-Wertes wurden signifikant verlängert. Mineralkortikoid-bedingte Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Bluthochdruck oder Hypokaliämie wurden erwartungsgemäss in der Verumgruppe häufiger beobachtet.

▼ WFR

Quelle: J. S. de Bono et al. ; N Engl J Med 2011 ; 364 : 1995-2005

Metastasiertes Kolonkarzinom

## FOCUS-2-Studie untersucht Therapie bei alten Patienten

**Auch ältere Patienten können an randomisierten Studien teilnehmen, wenn die Dosis der Chemotherapie reduziert wird. In einer Studie speziell bei gebrechlichen alten Patienten offerierte Fluorouracil plus Oxaliplatin die besten Aussichten.**

Fortgeschrittener Dickdarmkrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Malignom-bedingte Todesursache. Die Erkrankung tritt meist im höheren Lebensalter auf, die Patienten sterben im Schnitt mit über 75 Jahren, über 40% der Patienten werden sogar über 80 Jahre alt.

Die palliative Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms hat in den letzten 10 Jahren signifikante Fortschritte gemacht: Es stehen eine Reihe von wirksamen Substanzen zur Verfügung, deren Anwendung die mittlere Lebenserwartung ab Diagnosestellung von etwa einem halben Jahr auf über zwei Jahre verlängert hat. Allerdings wurden die dies beweisenden Studien ganz überwiegend bei jüngeren Patienten durchgeführt, und nicht bei den älteren, teilweise gebrechlichen Patienten, die an diesem Karzinom in der Regel erkranken. Die wesentlichen Gründe, ältere Patienten in Studien nicht einzuschliessen, sind ärztliche Bedenken, der Patient könne die volle Dosis nicht vertragen, sowie Furcht vor Nebenwirkungen seitens des Patienten.



Vor diesem Hintergrund begrüsst die Fachwelt die sog. FOCUS2-Studie, welche Behandlungsoptionen speziell bei älteren Patienten mit metastasiertem Dickdarmkrebs untersuchte, die nach Ansicht ihrer Ärzte nicht fit genug waren für einen vollen Chemotherapiezyklus. In 61 britischen Zentren wurden 459 Patienten rekrutiert. Behandelt wurde in vier Armen, die Patienten erhielten

- Fluorouracil plus Levofolinat i.v. über 48 Std. mit Oxaliplatin
- Fluorouracil plus Levofolinat i.v. über 48 Std. ohne Oxaliplatin
- Capecitabine plus Oxaliplatin
- Capecitabine ohne Oxaliplatin.

Die Behandlung wurde mit 80% der üblichen Dosierung begonnen, die Dosis konnte ggf. erhöht werden.

In der Multivarianzanalyse zeigte sich, dass geringere Symptomatik, weniger breite Metastasierung sowie der Einsatz von Oxaliplatin die Variablen mit dem grössten Einfluss auf ein günstiges Therapieergebnis waren. Allerdings verlängerte die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin die mittlere Überlebensdauer nur marginal (von 4,5 auf 5,8 Monate). Der Austausch von Fluorouracil durch Capecitabine hatte keinen positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Schwere Nebenwirkungen nahmen nicht zu bei zusätzlicher Gabe von Oxaliplatin, wohl aber bei Ersatz von Fluorouracil durch Capecitabine.

▼ WFR

Quelle: M.T. Seymour et al., Lancet 2011 ; 377 : 1749-59 ; 1725-27

Nach akutem Koronarsyndrom

## Ein Drittel schafft Rauchentwöhnung

**Intensive Entwöhnungsberatung in Verbindung mit kontinuierlicher Motivation per Telefon bewegt etwa ein Drittel aller Raucher mit akutem Koronarsyndrom zum Rauchverzicht nach einem Jahr. Bupropion ist in diesem Setting ohne Wirkung.**

Obwohl Rauchverzicht bei Herzpatienten eine einfache, günstige und effektive Massnahme der Lebensverlängerung ist, rauchen 2/3 der Raucher selbst nach einem akuten Koronarsyndrom weiter. In einer Doppelblindstudie mit 151 Patienten wurde nun untersucht, ob Bupropion die Erfolgsraten erhöht. Die Basistherapie bestand aus Beratung im Krankenhaus sowie anschliessendem telefonischem Support.

Nach drei Monaten waren 45 vs. 44% abstinent, nach sechs Monaten 37% vs. 42%, nach einem Jahr 31% vs. 33%. Das heisst: Bupropion war ohne Wirkung. Die Patienten waren am ehesten bereit, das Rauchen aufzugeben, wenn bei der Ersteinlieferung im Krankenhaus eine invasive Massnahme erfolgt war.

▼ WFR

Quelle: D. Planer et al., Arch Intern Med 2011 ; 171(12) : 1055-1060

Couch Potatoes

## Exzessives Fernsehen erhöht die Mortalität

**Wer täglich mehr als 2 Stunden Fernsehen schaut, erhöht seine Risiken für Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und für einen vorzeitigen Tod.**

Die Daten der JAMA-Autoren stammen aus einer Metaanalyse von acht Studien, die den Zusammenhang zwischen Fernsehkonsum und langfristigen gesundheitlichen Folgen untersucht hatten. Pro 2 Stunden Fernsehen am Tag fanden die Autoren eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für Diabetes um 20%, für kardiovaskuläre Erkrankungen um 15% und für die Gesamtmortalität um 13%. Die absoluten Risiken betragen pro 100'000 Person-jahre 176 Diabetes-Fälle und 104 Todesfälle pro Jahr. Vor allem das Risiko für einen vorzeitigen Tod schien weiter anzusteigen, wenn der Fernsehkonsum drei Stunden pro Tag überschritt.



▼ WFR

Quelle: A. Grontved et al.; JAMA 2011;305(23): 2448-2455

Placebos versus Verum in der Asthma-Therapie

## Objektiv unterlegen, symptomatisch gleichwertig

**Die Verwendung eines Placeboinhalers sowie die Behandlung mit einer Placebo-Akupunktur (Sham) bessern die subjektive Symptomatik von Asthma-Patienten nicht schlechter als ein Bronchodilatator. Dieser war in Bezug auf die Lungenfunktionsverbesserung überlegen.**

Um den Effekt von Placebos bei Asthma zu quantifizieren, wurde eine sehr sorgfältige doppelblinde Pilotstudie im Cross-Over-Design mit 46 Patienten durchgeführt. Diese erhielten bei vier Arztkontakten hintereinander immer eine der folgenden Therapien:

- Albuterol-Inhalation
- Placebo-Inhalation
- Sham-Akupunktur
- Keine Intervention

Die Prozedur wurde noch zweimal wiederholt, so dass alle Patienten alle vier Interventionen dreimal erhielten. Bei jeder Visite wur-

de das FEV1 gemessen sowie die subjektive Verbesserung der Beschwerden durch den Patienten dokumentiert. 39 Patienten komplettierten die Studie.

Wie sich zeigte, konnte nur Albuterol die Lungenfunktion signifikant verbessern: Das FEV1 nahm um 20% zu, in allen anderen drei Gruppen hingegen nur um 7%. Subjektiv zeigten sich die Patienten unter Albuterol um 50% gebessert, unter Placebo um 45%, unter Sham-Akupunktur um 46%, und bei keiner Intervention um 21%. Nur der Unterschied zu keiner Intervention war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Fazit der Autoren: Placeboeffekte können bei Asthma bedeutsam sein und bei der Symptomverbesserung durchaus im Bereich einer pharmakologischen Therapie liegen. Allerdings können die Angaben des Patienten unzuverlässig sein.

▼ WFR

Quelle: M.E. Wechsler et al., N Engl J Med 2011 ; 365 :119-26