

## Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

### Prostatakarzinom: ein neues Antiandrogen (A) und ein echter Fortschritt?

#### Fragestellung

Prostatakrebs (PK) ist eine der am häufigsten diagnostizierten Krebsarten und die sechsthäufigste krebisbedingte Todesursache bei Männern. Die meisten der mit A behandelten Patienten sprechen ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr auf das Medikament an, wodurch die Erkrankung unaufhaltsam fortschreitet. Dies führt aufgrund der Überexpression von Androgen-Rezeptoren (A-R) in den Krebszellen zum kastrationsresistenten Stadium. Enzalutamid (E) ist ein A, das an den A-R bindet und ihre Translokation in den Zellkern sowie ihre Bindung an die DNA hemmt. Wie ist die Wirkung von E bei asymptomatischen oder gering symptomatischen Pat. und metastasierendem PK, die bereits mit A behandelt wurden (jedoch noch keine Chemotherapie erhalten haben)?

#### Methode

Die eingeschlossenen Patienten (Pat.) litten an PK mit dokumentierten Metastasen (an Knochen- und Weichteilgewebe) und PSA-Anstieg trotz LH-RH-Analoga-Therapie oder Orchiektomie (Testosteronspiegel  $<1,73$  nmol/l). Die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie wurde in 207 Zentren durchgeführt. Die Pat. erhielten von 9/2010–9/2012 entweder 160 mg E oder Plazebo. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus radiologisch progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie, eine PSA-Reduktion  $>50\%$  sowie ein komplettes oder partielles Weichteilgewebeansprechen.

#### Resultate

872 Pat. erhielten E und 845 Plazebo. Nach 12-monatigem Follow-up betrug das radiologisch progressionsfreie Überleben in der E-Gruppe 65 und in der Plazebo-Gr. 14%. Unter E konnte das Risiko eines radiologischen Progresses bzw. das Sterberisiko um 81% gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Das mediane Follow-up in Bezug auf das Überleben betrug 22 Monate, und in der E-Gr. verstarben 28% der Pat. gegenüber 35% unter Plazebo. Der Nutzen war in Bezug auf alle sekundären Endpunkte signifikant. Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter E zählten Hypertonie (die mit den üblichen Medikamenten therapierbar war) und Fatigue.

#### Probleme und Kommentar

Die Hersteller von E (Medivation und Astellas Pharma) waren aktiv an der Studie beteiligt (Studiendesign, Datenerhebung, Manuskripterstellung), die Autoren haben jedoch die Verantwortung für die Resultate übernommen. E scheint einen unbestreitbaren Fortschritt in der Therapie von kastrationsresistentem PK darzustellen. Alle untersuchten Parameter, einschliesslich des Rückgangs von Weichteilmetastasen, verbesserten sich unter der Therapie signifikant (59 vs. 5%). Die Resultate waren so überzeugend, dass die Studie von der Überwachungskommission nach der Zwischenauswertung abgebrochen wurde. Dennoch stellt man sich die Frage, warum der (signifikante) Nutzen in Bezug auf das Überleben anscheinend geringer ist als in Bezug auf die anderen untersuchten Parameter, was die Autoren jedoch unkommentiert lassen. E ist jedoch zweifellos ein weiteres wichtiges A neben den bereits existierenden Therapien.

Beer TB, et al. N Engl J Med. 2014;371:424.

### Atypische Neuroleptika: gefährlich für die Nieren?

Atypische Neuroleptika, insbesondere Quetiapin, Risperidon und Olanzapin, können zu Hypotonie, Harnretention und Rhabdomyolyse führen. In einer Kohortenstudie wurden Erwachsene  $>65$  Jahre mit oder ohne Neuroleptikatherapie in einem Verhältnis von 1:1 gematcht. Pro Gr. waren dies ca. 100 000 Pat. Die OR für eine Spitalweisung aufgrund von Niereninsuffizienz betrug 90 Tage nach der Verschreibung eines Neuroleptikums 1,73 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die OR für Hypotonieepisodes und Harnretention war in der Verum-Gr. ebenfalls signifikant erhöht (1,9 bzw. 2). Also: Vorsicht bei älteren Patienten (wie immer ...).

Hwang YJ, et al. Ann Int Med. 2014;161:242.

### Screening abdominalen Aortenaneurysmata (AA): Empfehlungen

Die U.S. Preventive Services Task Force hat ihre Empfehlungen in Bezug auf das Screening (Screen.) abdominalen AA auf der Grundlage neuer Daten für Erwachsene  $>50$  Jahre überarbeitet. (1.) Männern (M.), die in ihrem Leben  $>100$  (oder mehr) Zigaretten geraucht haben, wird ein Screen. empfohlen. (2.) M. von 65–75 Jahren, die nie geraucht haben, wird ein «selektives» Screen. empfohlen, da der Nutzen gering war. (3.) Frauen (F.) von 65–75 Jahren, die geraucht haben, wird kein Screen. empfohlen. (4.) Nieraucherinnen von 65–75 Jahren wird kein Screen. empfohlen. Diese Empfehlungen werden durch folgende Risikofaktoren ergänzt: Alter, Tabakkonsum, Aneurysmata in der Familienanamnese bei Verwandten

1. Grades, sonstige arterielle Aneurysmata, KHK, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hypercholesterinämie und Hypertonie in der Vorgeschichte. Kurz gesagt: Es wird empfohlen, viele Personen diesem alles in allem harmlosen Screen. zu unterziehen. Aber Vorsicht bezüglich der Grenzwerte des Aortendurchmessers, die Chirurgen zu einer Operation veranlassen könnten, bei welcher der Nutzen die Risiken nicht überwiegt ...

LeFevre ML, et al. Ann Int Med. 2014;161:281.

### Ω-3-Derivat: zukünftige Typ-2-Diabetestherapie?

Die Komplexität des Typ-2-Diabetes ist wahrlich erstaunlich! Ein Derivat der ω-3-Fettsäure, Protectin DX, fördert die Interleukin-6-Produktion und -Ausschüttung der Muskeln, wodurch die Glukoseproduktion der Leber gedrosselt wird, was sich wiederum positiv auf den Blutzuckerspiegel auswirkt. Jedenfalls im Rattenmodell. Sollte es sich bei uns so viel anders verhalten ...?

White PJ, et al. Nat Med. 2014;20:664.

### Perioperatives VHF: späteres Schlaganfallrisiko?

Von  $>1,7$  Mio. operierten Pat. erlitten ca. 25 000 während des Spitalaufenthalts eine VHF-Episode. Ihr kumuliertes Risikoverhältnis für einen Schlaganfall im Jahr nach dem Eingriff lag im Vergleich zu Pat. ohne perioperative VHF-Episode bei 2. Problem: Wie kann man den Pat. angesichts dieser Erkenntnis am sinnvollsten helfen? Durch ein 24-Stunden- oder ein anderes Langzeit-EKG zur Detektion asymptomatischer VHF-Episoden und ihre entsprechende Behandlung? Schwierig ...

Gialdini G, et al. JAMA. 2014;312:616.