Traumatische Gehirnverletzung mit intrakranieller Hypertension

Keine Prognoseverbesserung durch Hypothermie nach Gehirnverletzung

Bei Patienten, die nach einer traumatischen Gehirnverletzung eine intrakranielle Druckerhöhung entwickeln, ist von einer Hypothermie-Behandlung kein positiver Effekt zu erwarten.

Traumatische Gehirnverletzungen sind in Europa die häufigste Ursache einer bleibenden Behinderung von bei unter 40jährigen. Die Patientenzahlen steigen, allein in den letzten fünf Jahren um 21%. Die jährlichen Kosten werden für die Behandlung dieser Patienten werden auf 33 Milliarden Euro geschätzt. Dennoch wird wenig geforscht, wie sich der Hirnschaden therapeutisch begrenzen lässt.

Üblicherweise wird im akuten Fall stufenweise vorgegangen. Auf Stufe 1 erfolgen z.B. Intensivtherapie, mechanische Beatmung, Sedierung. Bleibt der intrakranielle Druck erhöht auf Werte über 20 mm Hg, erfolgen Massnahmen der Stufe 2, u.a. osmotische Therapie und ggf. positiv inotrope Substanzen. Hilft auch das nicht, werden auf Stufe 3 Barbiturate und dekomprimierende chirurgische Eingriffe eingesetzt.

In manchen Zentren werden die Patienten auch prophylaktisch gekühlt, obgleich ein neuroprotektiver Effekt der Massnahme unklar ist. Eine britische Autorengruppe hat ihn nun in einer kont-

rollierten Studie bei 387 Patienten untersucht, die in 47 Zentren in 18 Ländern behandelt worden waren.

Die prophylaktische Hypothermie kam in der Interventionsgruppe dann zum Einsatz, wenn die Massnahmen der Stufe 1 nicht fruchteten. In der Kontrollgruppe wurden gleich die Massnahmen der Stufe 2 ergriffen, in der Interventionsgruppe erst dann, wenn sich der intrakranielle Druck durch die Hypothermie nicht senken liess. Primärer Studienendpunkt war das funktionelle Ergebnis nach sechs Monaten (Extended Glasgow Outcome Scale).

Die Studie wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen. Zum Zeitpunkt des Abbruchs zeigte sich zweierlei: Zum einen mussten in der Interventionsgruppe häufiger die Massnahmen der 3. Stufe ergriffen werden (54% vs. 44%). Zum anderen war das funktionelle Ergebnis nach sechs Monaten in dieser Gruppe signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe. 26% vs. 37% der Patienten kamen ohne oder mit geringen Behinderungen davon. Fazit: Keine Hypothermie bei traumatischen Gehirnverletzungen.

▼ WFR

Quelle: P.J.D. Andrews, et al., Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. N Engl J Med 2015; 373: 2403-12

Pulmonale arterielle Hypertonie

Oraler Prostazyklin-Agonist erfolgreich getestet

Mit dem oralen selektiven IP Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten erweitern sich die Therapiemöglichkeiten bei pulmonaler arterieller Hypertonie. In einer Phase-3-Studie wurde die Substanz jetzt erfolgreich getestet.

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine schwere Erkrankung mit ernster Prognose. Aktuelle Leitlinien empfehlen, Therapeutika zu kombinieren, die an Endothelin, NO oder Prostazyklin ansetzen. Die intravenöse Prostazyklin-Therapie ist jedoch nicht unproblematisch, viele Patienten erhalten sie nicht.

Selexipag ist ein oraler selektiver IP Prostazyklin-Rezeptor-Agonist, der sich von Prostazyklin strukturell unterscheidet. In einer Phase-2-Studie hatte die Substanz der Firma Actelion gezeigt, dass sie bei den Patienten den kardialen Index erhöht und die vaskuläre Resistenz um 33% reduziert.

Nun wurde der Wirkstoff in Phase 3 in der sog. GRIPHON-Studie bei 397 Patienten mit PAH doppelblind untersucht, wobei die Patienten entweder nicht vorbehandelt waren oder stabile

Dosierungen von Endothelin-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren oder der Kombination beider Substanzen erhielten. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Gesamtsterblichkeit und Komplikation aufgrund der PAH.

27% der Patienten in der Verumgruppe und 41,7% der Patienten in der Kontrollgruppe erlitten einen primären Endpunkt (HR: 0,6, $p < 0,001$). Für die Differenz zeichneten Krankheitsprogression und Krankenhauseinweisungen verantwortlich, die Mortalität war in beiden Gruppen gleich. Die Selexipag-Therapie erwies sich als vorteilhaft, unabhängig davon, ob die Patienten noch andere Medikamente gegen PAH einnahmen.

14% vs. 7% (Kontrollgruppe) der Patienten brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Häufigste Gründe waren Kopf- und Kieferschmerzen, Durchfall und Übelkeit.

▼ WFR

Quelle: O. Sitbon, et al.; Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015; 373: 2522-33

Wie wirksam und sicher sind Monotherapien bei Diabetes?

Metaanalyse bestätigt Metformin als First-line-Therapie

Die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 haben in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht. Dieser erfreuliche Umstand macht indessen notwendig, dass die jeweils zur Verfügung stehenden Medikamente bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit regelmässig vergleichend überprüft werden, um behandelnden Ärzten aktuelle Evidenz als Basis für Informationsgespräche mit Patienten im Hinblick auf therapeutische Entscheide zur Verfügung stellen zu können.

Zu diesem Ziel wurden in einer primär von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) finanzierten Studie, welche universitäre Zentren in Baltimore, Maryland und Cleveland, Ohio USA durchführten, passende englischsprachige Studien aus den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem zentralen Cochrane Register ausgewählt. 179 Vergleichs- und 25 Beobachtungsstudien von Monotherapien und Metformin (M)-Kombinationstherapien wurden auf ihre Studienqualität und Grad der Evidenz untersucht und mittels systematischem Review und Metaanalyse ausgewertet. Dabei war die Studiendauer meistens kurz, so dass die Möglichkeit zu Aussagen über seltene Nebenwirkungen und klinische Langzeitresultate leider beschränkt bleibt.

Die kardiovaskuläre Mortalität war unter M kleiner als unter Sulfonylharnstoffen (SA). Die Evidenz bezüglich aller Todesursachen, kardiovaskulärer Morbidität oder mikrovaskulärer Komplikationen war gering und liess keine Aussage zu. Die Senkung von HbA1c war unter allen untersuchten Monotherapien und M-basierten Kombinationen vergleichbar, einzig DPP-4 Inhibitoren in Monotherapie hatten einen geringeren Effekt. Das Körpergewicht blieb konstant oder nahm ab unter M, DPP-4 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptoragonisten (RA) und SGLT-2 Inhibitoren und nahm zu unter SA, Thiazolidindionen und Insulin. Dabei differierte das Körpergewicht zwischen den Gruppen um bis 5 kg. Hypoglykämie trat gehäuft unter SA auf, gastrointestinale Nebenwirkungen wurden unter M und GLP-1 RA am häufigsten beobachtet, genitale Mykosen nach SGLT-2 Inhibitoren.

Die Autoren schliessen, dass M in Anbetracht seiner relativen Sicherheit und günstigen Effekte auf HbA1c, Gewicht und kardiovaskuläre Mortalität seinen Platz als Ersttherapie des Diabetes mellitus Typ 2 behält. Die Resultate für eine Zusatztherapie waren bei geringerer Evidenz gleich wie für eine Monotherapie mit Metformin.

▼ HKS

Quelle: Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Maruthur N.M. et al.: Ann Intern Med. Published online 19 April 2016 doi:10.7326/M15-2650

PCI

Auch bei Diabetikern sind moderne Stents überlegen

In einer grossen Studie bei KHK-kranken Diabetikern gelang endlich der Nachweis, dass moderne Stents älteren Stents überlegen sind

Bei den meisten KHK-Patienten lassen sich mit modernen Stents, die mit Sirolimus, Everolimus oder Zotarolimus beschichtet sind, bessere Ergebnisse erzielen als bei Verwendung des älteren, mit Paclitaxel beschichteten Stents. Bei Diabetikern waren die diesbezüglichen Ergebnisse jedoch nicht eindeutig.

Dies veranlasste den Stent-Hersteller Boston Scientific, die Frage in einer grossen Studie mit 1830 KHK-kranken Diabetikern mit PCI-Indikation definitiv zu klären. Primärer Endpunkt war das Versagen des Zielgefässes (Herztod, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisierung) innerhalb von 12 Monaten.

Diesen Endpunkt zeigten 5,6% der Patienten in der Gruppe mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent und 2,9% der Patienten mit einem Everolimus-beschichteten Stent. Der ältere Stent erwies sich damit nicht als non-inferior. Im Detail erlitten Patienten der Paclitaxel-Gruppe mehr Herzinfarkte (3,2% vs. 1,2%) und mehr Stent-Thrombosen (2,1% vs. 0,4%).

Unabhängig von diesen Resultaten kann für bestimmte Diabetiker der Koronarbypass mit einer günstigeren Prognose einhergehen im Vergleich zu einem interventionellen Eingriff.

▼ WFR

Quelle: U. Kaul, et al.: Paclitaxel-Eluting versus Everolimus-Eluting Coronary Stents in Diabetes. New Engl J Med 2015;s 373: 1709-19