

Typ 1 Diabetes

Bessere BZ-Kontrolle schützt langfristig vor Augenkomplikationen



Eine bessere Blutzuckerkontrolle schützt Typ 1-Diabetiker mittelfristig vor der diabetischen Retinopathie und langfristig vor schweren Augenkomplikationen, die einen operativen Eingriff erfordern.

Im Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) konnte einst gezeigt werden, dass eine intensivierte Insulintherapie und dadurch bessere Blutzuckerkontrolle vor mikrovaskulären Komplikationen wie u.a. der Retinopathie schützt. Die Verlängerungs-Studie EDIC zeigte später, dass langfristig auch das Risiko von makrovaskulären Komplikationen reduziert wird. An der ursprünglich zwischen 1983 und 1989 durchgeführten Studie hatten 1441 Patienten teilgenommen.

Die Autoren berichten nun die Rate schwerer Augenkomplikationen nach einem medianen Follow-up von 23 Jahren. Insgesamt wurden 130 Augenoperationen bei 63 von 711 (8,9%) der intensiviert behandelten Patienten sowie 189 Augenoperationen bei 98 von 730 Patienten der Kontrollgruppe durchgeführt (13,4%). Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion um 48% nach Adjustierung für die Ausgangsfaktoren. Die Risiken wurden reduziert sowohl für Katarakt-Operationen, als auch Vitrektomien und Netzhauteingriffe.

▼ WFR

Quelle: The DCCT/EDIC Research Group; Intensive Diabetes Therapy and Ocular Surgery in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2015; 372: 1722-33

T-Helfer-Zellen vom Typ 2 spezifisch inhibiert

Ein weiterer erfolgversprechender Ansatz gegen eosinophiles Asthma

Mit einem neuartigen DNA-Enzym, welches spezifisch den Master-Transkriptionsfaktor GATA-3 der Immunaktivierung von T2-Helfern inaktiviert, lässt sich bei eosinophilem Asthma sowohl die frühe als auch die späte Asthma-Antwort unterdrücken.

Allergisches Asthma ist durch die Bildung Antigen-spezifischer IgE-Antikörper charakterisiert, die in der Folge an Mastzellen und basophile Granulozyten andocken, die hochaffine IgE-Rezeptoren an der Zelloberfläche exprimieren. Sind diese Zellen in den tiefen Atemwegen erst sensibilisiert, kann jeder erneute Kontakt mit dem Antigen zu einer frühen und einer späten Asthma-Antwort führen.

Die Bildung von IgE-Antikörpern wird durch Zytokine wie die Interleukine 4, 5 und 13 gesteuert, die ihrerseits v.a. von T2-Lymphozyten produziert werden.

Seit einiger Zeit mehren sich die Erfolgsmeldungen über Substanzen, die in dieses System eingreifen. Meist handelt es sich um Biologicals, die entweder direkt an Interleukin 5 oder 13 binden (Lebrikizumab, Mepolizumab, Reslizumab) oder Zellrezeptoren blockieren, an die diese Interleukine andocken (Benralizumab, Dupilumab).

GATA-3 ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Differenzierung und Aktivierung von T2-Helferzellen und anderer am allergischen Asthma beteiligten Immunzellen notwendig ist. Wenn kürzlich eine Arbeitsgruppe im New England Journal of Medicine über einen erfolgreichen Therapie-Ansatz mit einer Substanz berichtet, die GATA-3 inhibiert, ist dies ein völlig neuer Ansatz, in die T2-Antwort bei eosinophilem Asthma einzugreifen.

Die Autoren berichten die Sicherheit und Wirksamkeit eines intrazellulär wirksamen Antisense-Moleküls mit der Bezeichnung SB010, einem DNA-Enzym, welches die GATA-3-Messenger RNA inaktiviert. Welche klinische Wirksamkeit würde sich zeigen, wenn man diesen Weg der Immunaktivierung blockiert?

In einer Doppelblindstudie behandelten sie 40 Patienten mit leichtem eosinophilem Asthma. Die späte Asthma-Reaktion (FEV1-Abfall nach Provokation) wurde durch die Prüfsubstanz gegenüber Placebo deutlich um 35% abgeschwächt. Aber auch die allergische Frühreaktion wurde um 22% gemildert. Biomarker-Analysen bestätigten, dass die von T2-Helferzellen vermittelten Inflamationsprozesse abgeschwächt wurden.

Damit hat sich dieses Wirkprinzip bestätigt. Natürlich müssen nun grössere Phase-2- und Phase-3-Studien mit schwerer erkrankten Patienten durchgeführt werden, um zu ermitteln, welchen Patienten diese Substanzen und in welchem Ausmass helfen und wie sie vertragen werden. Dennoch sind die sich mehrenden Berichte über erfolgreiche Eingriffe in das von Typ 2-Zellen vermittelte Zytokin-System eine gute Nachricht für Asthmatiker, befinden Editorialisten im New England Journal of Medicine. Wir stehen kurz vor einer neuen Ära, so schreiben sie, in der Asthmaformen, bei denen T2-Zytokine das Krankheitsgeschehen unterhalten, endlich gezähmt werden können.

▼ WFR

Quelle: N Krug, et al.; Allergen-Induced Asthmatic Responses Modified by a GATA3-Specific DNzyme. N Engl J Med 2015; 372: 1987-95

Bei über 75jährigen

Sind Statine in Primärprävention noch nützlich und kosteneffektiv?

Soll man betagten Menschen in Primärprävention noch Statine verordnen? Der Frage gingen Autoren in einer Studie nach und fanden einen deutlichen präventiven Effekt, der allerdings schon durch einen leichten Anstieg Geriatrie-spezifischer Probleme zunichte gemacht würde.

Viele Menschen im Alter über 75 Jahre nehmen Statine ein. Ob dies sinnvoll ist, wenn der Patient bisher keine manifesten kardiovaskulären Erkrankungen aufweist, ist unklar. In den entsprechenden Studien zur Primärprävention waren Patienten dieser Altersklasse eindeutig unterrepräsentiert. Entsprechend sind die Leitlinienempfehlungen widersprüchlich.

In dieser Situation haben sich Autoren die Mühe gemacht, alle vorhandenen Studiendaten zu Statinen bei über 75jährigen in ein Computer-Simulationsprogramm einzuspeisen. Verwendet wurde das Cardiovascular Disease Policy Modell, ein Markov Modell der US-Bevölkerung.

Sie fanden heraus, dass alle Erwachsenen im Alter über 75 Jahre ein 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse über 7,5% aufweisen. Würde man entsprechend alle 75-94jährigen mit geri-



schen Statinen behandeln, würden in den USA acht Millionen mehr Menschen Statine einnehmen. Verhindert würden 105 000 Herzinfarkte und 68 000 kardiovaskuläre Todesfälle. Die Kosten würden sich auf 25 200 Dollar pro Lebensjahr ohne schwerwiegende Gesundheitslimitation belaufen, was als kosteneffektiv gilt.

Allerdings betonten die Autoren, dass bereits ein geringfügiger negativer Effekt der Statineinnahme auf geriatrische Parameter – etwa funktionelle oder kognitive Einschränkungen, die Bilanz ins Gegenteil verwandeln könnte. Bevor man hier Empfehlungen ausspricht, sollte die Nutzen-Risiko-Bilanz einer Statinbehandlung in einer geriatrischen Bevölkerung besser untersucht sein.

▼ WFR

Quelle: MC Odden, et al.; Cost-Effectiveness and Population Impact of Statins for Primary Prevention in Adults Aged 75 Years or Older in the United States. *Ann Intern Med* 2015; 162: 533-541

Schwangerschaft

Was bringt ein Screening auf Eisenmangel nebst Ausgleich eines Eisendefizits?

Ein Eisen-Screening in der Schwangerschaft plus Behebung eines eventuellen Defizits verbessert hämatologische Parameter der Schwangeren, bleibt aber ohne Einfluss auf Geburtskomplikationen oder die Gesundheit von Mutter und Kind.

Eisenmangel ist die häufigste Ursache für eine Anämie in der Schwangerschaft. Zugrunde liegt ein höherer Bedarf, als mit der Nahrung gedeckt wird. In den USA geht man davon aus, dass 18% aller Schwangeren einen Eisenmangel aufweisen, 5% leiden an einer Anämie. Ein routinemässiges Screening, gefolgt von einer Supplementation im Falle eines Eisendefizits könnte positive Effekte auf die Gesundheit haben.

Ob dies tatsächlich der Fall ist war Ziel eines systematischen Reviews der U.S. Preventive Services Task Force. Man suchte alle einschlägigen medizinischen Datenbanken durch und fand keine Studie, die direkt den Effekt eines Screenings auf eine Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft untersuchte. 12 Studien ausreichender Qualität untersuchten die Wirkung einer Eisen-

substitution. Elf dieser Studien ergaben inkonsistente Ergebnisse bezüglich Sektio-Raten, gemessen am Gestationsalter zu kleiner Kinder, geringes Geburtsgewicht, mütterliche Lebensqualität, Geburts-Parameter oder kindliche Mortalität.

Alle 12 Studien fanden heraus, dass sich die hämatologische Situation der Mutter verbesserte, wenngleich nicht alle Unterschiede signifikant waren. 4 Studien berichteten, dass durch Eisengabe in der Schwangerschaft weniger Mütter bei der Geburt eine Anämie aufwiesen. Keine Studie zeigte einen Effekt auf den Eisenstatus des Kindes sechs Monate nach der Geburt. Die Berichte Nebenwirkungen der Eisensubstitution waren widersprüchlich, die meisten Studien fanden keine Schädigung. Fazit: Es fehlt die Evidenz, dass der Ausgleich eines Eisenmangels in der Schwangerschaft das Schwangerschaftsergebnis verbessert.

▼ WFR

Quelle: AG Cantor, et al.; Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162: 566-576