

STUDIEN IM FOKUS

PROSTATAKARZINOM

Halbierung der Mortalität durch PSA-Screening

Das Prostatakrebscreening mit Hilfe des prostataspezifischen Antigens (PSA) wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Eine schwedische Studie liefert nun neue Daten: Ab 1995 wurden in Göteborg 20 000 zwischen 1930 und 1944 geborene Männer zunächst entweder in eine Screening- oder in eine Kontrollgruppe randomisiert. Etwa drei von vier Männern in der Screeninggruppe nahmen das Angebot zu einer PSA-Untersuchung an, die alle zwei Jahre bis maximal zum 71. Lebensjahr wiederholt werden sollte. Der PSA-Grenzwert, ab dem den Teilnehmern weitere diagnostische Maßnahmen wie eine digitale rek-

tale Untersuchung und Biopsien angeboten wurden, lag zunächst bei 3,4 ng/ml, wurde dann auf 2,9 und schließlich auf 2,5 ng/ml gesenkt.

Die kumulative Häufigkeit im Follow-up entdeckter Prostatatumoren lag nach median 14 Jahren in der Screeninggruppe mit 12,7 % deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit 8,2 % (Hazard Ratio 1,64,  $p < 0,0001$ ). Das absolute kumulative Risiko, während dieser 14 Jahre an Prostatakrebs zu sterben, sank aber durch das Screening um 0,4 % auf 0,5 %. Für die gesamte Screeninggruppe errechnete sich eine relative Abnahme des Sterberisikos durch Prostatakarzinom um 44 % (Rate Ratio 0,56,  $p = 0,002$ ); bei den Probanden, die sich hatten screenen lassen, war die Abnahme des Risikos mit 56 % sogar noch deutlicher ( $p = 0,0002$ ). Um einen Tod durch Prostatakrebs zu vermeiden, mussten 293 Probanden zum Screening geladen (number needed to screen) und 12 Patienten behandelt (number needed to treat) werden.

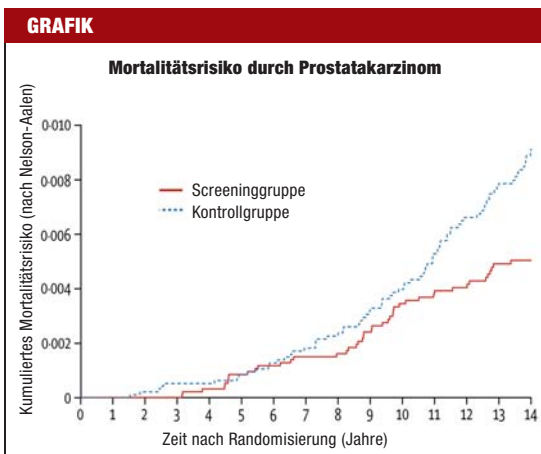
**Fazit:** Diese Ergebnisse, so Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend, TU München, machten klar, dass mit einem PSA-basierten Prostatakarzinomscreening nicht nur mehr Tu-

moren entdeckt würden, sondern auch die Mortalitätsrate hochsignifikant gesenkt werden könne. „Vor allem für jüngere Männer zwischen 45 und 60 Jahren ist das relevant: Bei ihnen ist das Mortalitätsrisiko durch ein zu spät entdecktes Prostatakarzinom besonders hoch, da meist relevante Komorbiditäten fehlen.“ Wegen der Biologie des Prostatakarzinoms wird die Senkung der Mortalität erst nach über zehn Jahren deutlich erkennbar. Bestätigt würden damit Daten der großen European Randomized Study for Prostate Cancer, die ein kürzeres Follow-up, aber den gleichen Trend aufweise, sagt Gschwend. Die methodisch vielkritisierte amerikanische PLCO-Studie verliere weiter an Bedeutung.

Dennoch sei das Risiko einer Überdiagnose und damit gegebenenfalls Übertherapie zu berücksichtigen, solange neue Biomarker zur besseren Risikostratifizierung fehlten oder nicht validiert seien, meint Gschwend. Neben qualifizierter Beratung der Patienten und differenzierter Therapieempfehlung für Betroffene müssten Forschungsprojekte mit dieser Fragestellung in den kommenden Jahren erheblich forciert werden.

Josef Gulden

Hugosson J et al.: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725–32.



Quelle: modifiziert nach Lancet Oncol 2010; 11: 725–32

ADIPOSITAS

Serotonin-2C-Rezeptoragonist hilft beim Abnehmen

Das Serotoninsystem war schon häufiger Angriffspunkt bei der Entwicklung von Anorektika wie Fenfluramin und Dexfenfluramin. Sie verursachten jedoch Herzkloppenschäden und lösten pulmonale Hypertonien aus, die vermutlich auf einer agonistischen Wirkung an 5-HT-2B-Rezeptoren beruhen. Lorcaserin ist ein selekti-

ver Agonist an 5-HT-2C-Rezeptoren, die vorwiegend im Gehirn in jenen Regionen vorkommen, deren Stimulierung mit Essverhalten und Sättigung assoziiert sind.

In der doppelblinden randomisierten BLOOM-Studie (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Man-

agement) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lorcaserin ( $2 \times 10$  mg/Tag) und Placebo bei 3 182 übergewichtigen Erwachsenen mit einem mittleren Body-mass-Index von 36,2 verglichen (1). Alle Patienten wurden zu Ernährung und körperlicher Bewegung beraten. Nach 52 Wochen erhielten die Patienten der Placebogruppe weiter Placebo. Die Patienten der Verumgruppe wurden jedoch wieder randomisiert und für ein weiteres Jahr entweder mit

Lorcaserin oder mit Placebo behandelt.

Primäre Endpunkte waren der Gewichtsverlust nach einem Jahr und dessen Aufrechterhaltung nach zwei Jahren. Nach einem Jahr hatten mit 47,5 % mehr Patienten der Lorcaseringruppe mindestens fünf Prozent Körpergewicht verloren als mit 20,3 % in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ), dies entsprach einer durchschnittlichen Abnahme von  $5,8 \pm 0,2$  kg mit Lorcaserin und  $2,2 \pm 0,1$  kg mit Placebo ( $p < 0,001$ ). Von diesen Patienten konnten im zweiten Jahr 67,9 % ihr verringertes Körpergewicht halten, wenn sie Lorcaserin weiter nahmen, während es

unter Placebo nur 50,3 % waren ( $p < 0,001$ ). Nüchternblutglukose-, HbA<sub>1c</sub>-Werte und Insulinspiegel sanken im ersten Jahr in der Lorcaseringruppe signifikant stärker als in der Placebogruppe. Die Abbruchraten waren mit 50 % im ersten und 36 % im zweiten Jahr recht hoch. Die häufigsten unerwünschten Effekte von Lorcaserin waren Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Übelkeit. Echokardiographische Untersuchungen belegten, dass Herzklappenerkrankungen unter Lorcaserin nicht häufiger auftraten.

**Fazit:** Der 5-HT-2C-Rezeptoragonist ist zwar nicht wirksamer als

der seit vielen Jahren zugelassene Lipasehemmer Orlistat. In einem Editorial (2) wird jedoch betont, dass aufgrund der guten Verträglichkeit der Substanz eine Markteinführung für sinnvoll gehalten werde. Zudem habe Lorcaserin günstige Effekte auf alle Surrogatparameter für Diabetes mellitus und kardiovaskuläres Risiko gezeigt.

*Dr. rer. nat. Susanne Heinzl*

1. Smith SR et al.: Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. N Engl J Med 2010; 363: 245–56.
2. Astrup A: Drug management of obesity – efficacy versus safety. N Engl J Med 2010; 363: 288–9.

**CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG**

**Betablocker könnten ein neues Anwendungsgebiet werden**

Betablocker gelten wegen ihrer bronchokonstriktorischen Wirkung bei Patienten mit Lungenerkrankungen als kontraindiziert. Immer wieder gab es jedoch Hinweise darauf, dass eine Therapie mit Betablockern bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) das Risiko von Exazerbationen verringert und das Überleben verbessert.

Deshalb wurde dieser Frage nun in einer niederländischen Untersuchung nachgegangen. In der Kohor-

tenstudie wurden die Daten von 2 230 Patienten (Durchschnittsalter 64,8 Jahre) mit COPD untersucht, die zwischen 1996 und 2006 in 23 niederländischen Allgemeinpraxen behandelt worden waren (1). 560 Patienten litten zu Beginn der Untersuchung an COPD, 1 670 entwickelten die Erkrankung während der Studie. 665 Patienten wurden mit einem Betablocker behandelt. Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 7,2 Jahren starben 686 Patienten (30,8 %); davon hatten 27,2 % einen Betablocker eingenommen und 32,3 % keinen. Die Hazard Ratio bei der Cox-Regressionsanalyse betrug 0,7.

Bei 1 055 Patienten (47,3 %) kam es mindestens zu einer Exazerbation der Lungenerkrankung. Von Patienten mit Betablockertherapie waren 42,7 % von einer COPD-Exazerbation betroffen, unter den Studienteilnehmern ohne Betablockerbehandlung jedoch 49,3 % (HR: 0,73). Die 239 Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, die Betablocker einnahmen, hatten ein um circa ein Drittel geringeres Exazerbationsrisiko.

**Fazit:** Dies ist die erste Beobachtungsstudie, die ergeben hat, dass

eine Langzeitbehandlung mit Betablockern bei Patienten mit COPD das Überleben verlängern und das Risiko für eine Exazerbation der COPD verringern kann. Dieser Effekt war sowohl bei Patienten mit als auch ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen sichtbar.

Bei der Untersuchung handelte es sich jedoch um eine Beobachtungsstudie, deren Ergebnisse nun in großen randomisierten kontrollierten Studien geprüft werden müssten, heißt es in einem begleitenden Editorial von Dr. Don Sin, Vancouver (Kanada). Bis entsprechende Daten vorlägen, könnten Betablocker mit Vorsicht bei jenen Patienten angewandt werden, die zusätzlich zur COPD an einer kardiovaskulären Erkrankung mit Indikation zur Betablockerbehandlung litten (2). Die Ergebnisse dieser Studie weisen nach Meinung von Sin darauf hin, dass – ähnlich wie bei der Herzinsuffizienz – die bisherige Kontraindikation COPD sich zu einem neuen Anwendungsgebiet der Betablocker entwickeln könnte.

*Dr. rer. nat. Susanne Heinzl*

1. Rutten FH et al.:  $\beta$ -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2010; 170: 880–7.
2. Sin DD et al.: A curious case of  $\beta$ -blockers in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2010; 170: 849–50.

