

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Durch konventionelle Behandlung unkontrollierte COPD: Fortschritt?

Fragestellung

Bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kommt es zu häufigen Exazerbationen, die u.U. eine Spitalweisung zur Folge haben. Diese bewirken eine Abnahme der Lungenfunktion und können die Lebenserwartung verringern. Die konventionelle Behandlung bei COPD besteht in der Verschreibung langwirksamer inhalativer Muscarin-Rezeptor-Antagonisten, einer Kombination aus einem inhalativen Steroid und einem Beta-2-Agonisten oder beidem. Einige Patienten sind selbst bei zusätzlicher Antibiotikagabe nicht ausreichend eingestellt. Roflumilast ist ein oraler Phosphodiesterase-4-Inhibitor. Phosphodiesterase 4 bewirkt den Abbau von zyklischem AMP, was wiederum die Produktion proinflammatorischer Mediatoren verringert. Folglich wirkt Roflumilast antiinflammatorisch, indem es indirekt den Abbau von zyklischem AMP hemmt. Welche Wirkung hat das Medikament bei Patienten mit moderater bis schwerer, durch konventionelle Behandlung unkontrollierter COPD?

Methode

Die multizentrische (21 Länder), doppelblinde und plazebokontrollierte REACT-Studie (Roflumilast and Exacerbation in patients receiving

Appropriate Combination Therapy) dauerte ein Jahr. Die eingeschlossenen Patienten waren >40 Jahre alt, hatten mindestens 20 Pack Years geraucht, litten an schwerer COPD ($FEV_1/FVC < 0.7$) und wiesen mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss auf. Zunächst erhielten alle Teilnehmer vier Wochen lang eine Plazebotablette + konventionelle Behandlung («Run-in-Phase»). Anschliessend wurden 969 Patienten (von denen 700 bis zum Studienende teilnahmen) 52 Wochen lang 500 µg Roflumilast und 966 (von denen 774 bis zum Studienende teilnahmen) ein Plazebo verabreicht. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre, 75% waren Männer. Die Patienten wurden in Woche 4, 12, 20, 28, 40, 52 sowie letztmalig zwölf Wochen nach Studienende untersucht. Primärer Endpunkt war die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen (Definition im Volltext der Studie). Zudem wurden zahlreiche Sicherheitskriterien erfasst: Laborwerte, Vitalparameter, BMI und kardiovaskuläre Erkrankungen.

Resultate

In der Roflumilastgruppe ging die Gesamtexazerbationsrate im Vergleich zu Plazebo um 14,2% (negative binominale Regression) ($p = 0,042$) bzw. 13,2% (Poisson-Regressionsanalyse) (n.s.) zurück. Zudem traten in der Roflumilastgruppe 24% weniger schwere Exazerbationen mit Spitalweisung auf ($p = 0,021$). Auch die FEV_1 nach Bronchodilatoren war in

der Roflumilastgruppe leicht erhöht. Die Rate schwerer Nebenwirkungen (Pneumonie und Tod) war in beiden Gruppen identisch: 1,8 und 1,9%. In der Roflumilastgruppe trat jedoch bei 10% der Patienten Diarrhoe auf.

Probleme

Es kam zu 25% weniger Exazerbationen als erwartet, wodurch sich möglicherweise erklären lässt, dass die Gesamtexazerbationsrate je nach Statistikmethode einmal signifikant und einmal n.s. ausfiel.

Kommentar

Die Verminderung schwerer Exazerbationen und der Zahl der Spitalaufenthalte ist für die schwerkranken Patienten eindeutig eine gute Nachricht. Möglicherweise profitieren bestimmte Patientensubgruppen noch stärker von einer Roflumilastbehandlung, die Studie ist diesbezüglich jedoch nicht aussagekräftig. Des Weiteren ist es beruhigend, dass trotz der antiinflammatorischen Wirkung von Roflumilast (welche auch die Immunreaktion herabsetzt) keine Zunahme von Pneumonien in der Verumgruppe festgestellt wurde. Die gastrointestinalen Nebeneffekte von Roflumilast wirken sich möglicherweise negativ auf die Therapieadhärenz aus. Bei einer derart schweren Erkrankung wie COPD ist man jedoch dankbar für jeden Hoffnungsschimmer ...
Martinez FJ, et al. Lancet. 2015;385:857.

Stillen: höherer IQ?

3500 im Jahr 1982 geborene brasilianische Kinder wurden im Alter von 30 Jahren einem Intelligenztest unterzogen. Zudem lagen Angaben über die Stlldauer der Probanden vor. Nach der Bereinigung um Störfaktoren (z.B. Bildungsniveau der Eltern) wiesen die Kinder, welche ein Jahr oder länger gestillt wurden, einen signifikant höheren IQ und ein um 700 \$ höheres Monatseinkommen auf als diejenigen, die weniger als einen Monat gestillt wurden. Pech gehabt, Nestlé und Co!
Physician's First Watch. 2015; March 18.

Screening auf Herzerkrankungen: in manchen Fällen überflüssig?

Das American College of Physicians (ACP) hat vor Kurzem Richtlinien für das Screening auf Herzerkrankungen herausgegeben. Bei asymptomatischen Patienten mit einem Zehnjahresrisiko von unter 10% (laut validierten Scores) sind folgende Untersuchungen unnötig: Ruhe- und Belastungs-EKG, Myokard-Per-

fusions-MRT, Ruhe- und Stressechographie. Diese verursachen Risiken und Kosten bei nicht erwiesenem Nutzen. Stattdessen sollte verstärkt auf Prävention gesetzt werden: Rauchen, Bluthochdruck, Adipositas sowie regelmässiger Sport. Äusserst sinnvoll!
Chou R, et al. Ann Intern Med. 2015;162(6):438-47.

Vertebrale Osteomyelitis: Kurzzeitbehandlung?

Bei pyogener vertebraler Osteomyelitis erfolgt im Allgemeinen eine Langzeitbehandlung. Diese Empfehlung beruht jedoch nicht auf Studienergebnissen, sondern auf Fachmeinungen. 176 Patienten mit vertebraler Osteomyelitis wurden sechs und 175 zwölf Wochen lang einer entsprechenden Antibiotikatherapie unterzogen. Die Gruppen waren vergleichbar. In beiden Gruppen waren ~90% der Patienten geheilt, die Kurzzeitbehandlung war somit nicht unterlegen. 40% der Fälle waren durch *Staphylococcus aureus*, 17% durch koagulase-negative Staphylokokken,

18% durch *Streptococcus ssp.* und die restlichen Fälle durch seltenere Keime bedingt. Fazit: Eine sechswöchige Behandlung erscheint ausreichend.

Bernard L, et al. Lancet. 2015;385:875.

Herbizide und Krebs

Die internationale Agentur für Krebsforschung der WHO hat Round-Up (Glyphosat), welches vor allem vom Saatgiganten Monsanto verkauft wird, auf die Liste der «wahrscheinlich karzinogenen» Substanzen für den Menschen gesetzt. Glyphosat ist eines der weltweit meistverkauften Herbizide (718 000 Tonnen im Wert von 5,46 Milliarden \$ im Jahr 2012). Man braucht lediglich einmal in ein grosses Gartencentrum zu gehen, um die Regalreihen voller Glyphosatflaschen zu begutachten. Rosige Aussichten für die weitere Vergiftung unseres Planeten durch Monsanto ...

Physician's First Watch. 2015; March 23.