Und anderswo …?

Antoine de Torrenté

Chronischer Husten: eine innovative Therapie

Fragestellung

Husten ist ein extrem häufiger Konsultationsgrund. Bei den meisten Patienten klingt er nach einer Atemwegserkrankung allmählich vollständig ab. Bei 12% der zur Konsultation kommenden Patienten liegt jedoch ein chronischer Husten, definiert durch eine Dauer von >8 Wochen, vor. Dafür gibt es viele Ursachen: COPD, Asthma, gastroösophagealen Reflux, ACE-Hemmer. Gelegentlich kann keine Ursache identifiziert werden, und die Behandlungen schlagen nicht an. Die Lebensqualität kann durch bis zu zehn oder mehr Hustenanfälle/Stunde stark beeinträchtigt sein. Der Hustenreflex wird durch den Vagusnerv und die afferenten vagalen C-(chemorezeptorischen-) und A▣-(mechanorezeptorischen-)Fasern ausgelöst, an denen sich P2X3-Rezeptoren befinden. Diese werden durch ATP, das in den Atemwegen durch zahlreiche Stimuli wie Temperaturänderungen, Rauch und Gerüche freigesetzt wird, aktiviert. Derzeit gibt es einen P2X3-Rezeptor-Inhibitor namens AF-219. Wie wirksam ist dieser bei chronischem Husten?

Methode

Für die Studie wurden Pat. mit chronischem Husten aus einer entsprechenden Fachsprechstunde (Universität Manchester) ausgewählt. Sie wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder zunächst 2 Wochen lang eine Plazebosequenz und dann 2 Wochen lang 2× tägl. 600 mg AF-219 oder umgekehrt, wobei auf jede Behandlungssequenz eine 2-wöchige Pause folgte. Primärer Endpunkt war die Hustenfrequenz am Tag, die mithilfe eines Aufnahmegeräts, das die Patienten bei sich trugen, aufgezeichnet wurde (VitaloJAK, objektiver Endpunkt). Sekundäre, subjektive Endpunkte waren die Beurteilung des Hustens durch die Patienten auf einer Analogskala von 0–100 und ein Fragebogen zur hustenspezifischen Lebensqualität (CQLQ).

Resultate

Es wurden 24 Pat. eingeschlossen. Diese wurden im Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten entweder zunächst das Plazebo und anschliessend AF-219 oder umgekehrt und wechselten danach in die jeweils andere Gruppe. Alle 24 Pat. erhielten also sowohl die aktive als auch die Plazebobehandlung. Vor der Behandlung lag die Hustenfrequenz/Tag im Durchschnitt bei 40 Hustenanfällen/h. Nach der Behandlung mit AF-219 hatte die Husten- im Vergleich zur Plazebosequenz um 75% abgenommen. Die Pat. mit den meisten Hustenanfällen hatten auch den grössten Nutzen. Bei der subjektiven Beurteilung der Therapie unter AF-219 wählten 11 von 22 Patienten die Option «deutlich besser bis sehr viel besser», gegenüber 1 von 22 unter Plazebo.

Probleme

Die Gruppen waren klein. AF-219 führte bei praktisch allen Patienten zu Geschmacksstörungen oder -ausfällen, wodurch eine Verblindung real nicht möglich war, die Auswertung anhand des Aufnahmegeräts VitaloJAK war jedoch weniger subjektiv. Diese Nebenwirkung entsteht höchstwahrscheinlich aufgrund des Vorkommens von P2X3-Rezeptoren in den Geschmacksknospen (durch Immunhistochemie am Rattenmodell nachgewiesen), ein weiterer Beweis dafür, dass AF-219 diese Rezeptoren blockiert!

Kommentar

Natürlich ist AF-219 noch nicht marktreif, die Studie zeigt jedoch, dass durch das gründliche Studium pathophysiologischer Mechanismen oftmals überzeugende klinische Resultate erzielt werden können. Man kommt nicht umhin, den Erfindungsgeist der Chemiker zu bewundern, die hinter ihren geheimnisumwobenen Reagenzgläsern selektive Rezeptor-Inhibitoren (oder -agonisten) wie ACE-Hemmer, Betablocker, Antiandrogene u.v.m. entwickeln. Die Geschmacksstörungen bleiben jedoch ein echtes Problem. Daher sollten Studien zur Ermittlung der geringsten wirksamen Dosis durchgeführt werden, um die Intensität dieser Nebenwirkung zu verringern. Endlich keine Hustenanfälle an den Pianissimostellen im Konzert mehr?

Abdulqawi R, et al. Lancet. 2015;385:1198.

Diabetes: neue Antidiabetika: Ketoazidose?

Die erst seit kurzem auf dem Markt befindlichen Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Hemmer vom Typ Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin (die eine Glykosurie bewirken) machen von sich reden. Vor kurzem hat die FDA eine Warnung ausgesprochen. Von März 2013 bis Juni 2014 wurden 20 Ketoazidosefälle beschrieben. Demzufolge sollte bei Patienten, welche die o.g. Medikamente einnehmen, unbedingt auf Ketoazidosesymptome wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen geachtet werden. Die Untersuchungen laufen. Waren die Ketoazidosefälle tatsächlich durch die Medikamente bedingt?

Physician's First Watch. 2015; May 18.

Schwangerschaft und chirurgische Komplikationen

Besteht bei nicht-geburtshilflichen chirurgischen Eingriffen bei Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren ein erhöhtes Risiko? Von 2006–2011 fand eine retrospektive Studie statt, bei der 2800 Schwangere mit Nichtschwangeren verglichen wurden. 50% der Eingriffe waren Notfalloperationen. Nach 30 Tagen gab es hinsichtlich der Komplikationen keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch die Sterblichkeit war identisch: 0,4 vs. 0,3%. Beruhigend …

Moore HB, et al. JAMA Surg. 2015;150(7):637–43.

Behandlung von Plantarfasziitis durch Stosswellentherapie: wirksam?

Plantarfasziitis kann sehr schmerzhaft sein und v.a. bei Sportlern einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. 250 Pat. wurden in eine prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie eingeschlossen. Eine Gruppe erhielt 3 Wochen lang 1×/Woche eine Stosswellentherapiesitzung (2000 Impulse pro Behandlung), die andere Gruppe eine Scheinbehandlung. Primärer Endpunkt war der Anteil der Pat. mit Schmerzlinderung. Bei 69% der Pat. der Stosswellentherapiegr. waren die Schmerzen deutlich zurückgegangen, gegenüber 35% unter Plazebo (signifikant). Die Behandlung kann kurzfristige Schmerzen und eine Ödembildung zur Folge haben, was in Bezug auf das doppelblinde Design problematisch ist. Es ist unbekannt, wie lange die Besserung anhält …

Gollwitzer H, et al. J Bone Joint Surg Am. 2015; 97(9):701–8.

Biologicals bei rheumatoider Arthritis: Infektionen?

In einer Metaanalyse von 100 randomisierten Studien mit 42 000 Pat. wurden Behandlungen durch Biologicals mit und ohne krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARD) mit einer DMARD-Monotherapie verglichen. Beim Einsatz von B nahm die Zahl schwerer Infektionen pro 1000 Pat. um 6–55% zu. Die Wirksamkeit der Biologicals war eindeutig, jedoch um den Preis einer erhöhten Infektionsrate. Je schwerer die Krankheit, desto grösser die Risiken, die man bereit ist einzugehen.

Sigh JA, et al. Lancet. 2015;386(9990):258–65.