

# Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

## Asthma: Fluticason oder Fluticason + Salmeterol?

### Fragestellung

Die Sicherheit von kurz- oder langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathikomimetika in der Asthmabehandlung ist nach wie vor ein umstrittenes Thema.

So wurden kurzwirksame  $\beta_2$ -Sympathikomimetika sogar mit Todesfällen und beinahe tödlichen Asthmakrisen in Zusammenhang gebracht. Auch bezüglich langwirksamer  $\beta_2$ -Sympathikomimetika wurden in zwei Studien (SNS [Serevent Nationwide Surveillance] zu Salmeterol vs. Salbutamol und SMART [Salmeterol Multicentre Asthma Research Trial] zu Salmeterol) Sicherheitsbedenken geäußert. In der SMART-Studie traten unter Salmeterol bei mehr Patienten respiratorische Ereignisse und Asthma auf als unter Placebo. Damals erhielten jedoch nur wenige Patienten gleichzeitig inhalative Steroide. Aufgrunddessen verlangte die FDA von den vier Herstellern langwirksamer  $\beta_2$ -Sympathikomimetika, die folgende Frage zu klären:

Führt die Anwendung von Salmeterol in Kombination mit einem inhalativen Steroid zu mehr asthmatischen Komplikationen als die Anwendung eines Steroids allein?

### Rauchstopp: sofort oder nach und nach?

Fast 700 Raucher wurden randomisiert und sollten entweder sofort aufhören oder ihre Tabakdosis in der 2. von vier Studienwochen um 75% reduzieren. Primärer Endpunkt war die vollständige Abstinenz (Bestimmung des CO-Gehalts in der Ausatemluft und des Cotininsgehalts im Speichel) in Woche 4. Zu diesem Zeitpunkt waren 49% der Raucher mit sofortigem gegenüber 40% mit schrittweisem Rauchstopp abstinent. Nach sechs Monaten betrug diese Zahlen 22 bzw. 15,5%. Beide Gruppen hatten ein spezielles Coaching und Nikotinpflaster erhalten. Auch wenn die ersten Tage nach dem sofortigen Rauchstopp wirklich herausfordernd sein können, wird man am Ende mit den besten (wenn auch äusserst geringen ...) Resultaten belohnt.

Lindson-Hawley N, et al. *Ann Intern Med.* 2016; 164:585–92.

### Nachtschicht und KHK-Risiko bei Frauen ...

Die Probleme von wechselnden Tag- und Nachtschichten sind bekannt. Fast 190 000 gesunde Krankenschwestern wurden 24 Jahre

### Methode

Die AUSTRI-Studie untersuchte Patienten >12 Jahre, die an persistierendem Asthma leiden. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie. Alle Patienten hatten in dem Jahr vor Studieneinschluss mindestens eine schwere Asthma-Exazerbation erlitten. Sie wurden randomisiert und stratifiziert und erhielten entweder 26 Wochen lang 2 × tägl. eine fixe Kombination aus Fluticasonpropionat (100, 250 oder 500  $\mu\text{g}$ ) + 50  $\mu\text{g}$  Salmeterol als Diskus oder dieselbe Fluticasondosis allein. Primärer Endpunkt war die 1. schwere Asthmaepisode, also eine Kombination aus Tod, Intubation und Spitaleinweisung. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die 1. asthmatische Exazerbation, die eine i.v.-Steroidgabe an mindestens drei Tagen erforderte.

### Resultate

Es wurden >11 000 Patienten eingeschlossen. Bezüglich des Sicherheitsendpunkts erlitten 67 Patienten während der Studie 74 schwere Asthmaepisoden, 34 in der Fluticason + Salmeterolgruppe und 33 in der Fluticasonmonotherapiegruppe, womit das Non-Inferioritätskriterium der Kombinationsbehandlung signifikant erfüllt wurde. Bezüglich der Wirksamkeit trat bei 8% der Patienten unter Kombinationsbehandlung und 10% unter Flutica-

son allein eine asthmatische Exazerbation auf, was einer Verringerung des Exazerbationsrisikos um 21% entspricht ( $p < 0,001$ ).

### Probleme

Die Beobachtungsdauer war kurz und der Sicherheitsendpunkt trat lediglich 74 Mal ein. Die eingeschlossenen Probanden litten unter mittelschwerem bis schwerem Asthma. Patienten mit instabilem Asthma oder lebensgefährlichen Exazerbationen wurden jedoch ausgeschlossen. Die Compliance war hervorragend und entspricht somit wahrscheinlich nicht den Gegebenheiten in einer weniger selektierten Population.

### Kommentar

Diese Studie ist beruhigend, was die Anwendung langwirksamer  $\beta_2$ -Sympathikomimetika in Kombination mit einem inhalativen Steroid betrifft. Sie ist jedoch nicht auf Patienten mit instabilem Asthma, welches zu lebensgefährlichen Situationen führt, anwendbar. Die Anwendung langwirksamer  $\beta_2$ -Sympathikomimetika hat eine relativ geringe, jedoch signifikant erhöhte Wirksamkeit. Es ist jedoch zu beachten, dass die Resultate nicht für jüngere Patienten gelten. Derzeit wird eine Studie an Kindern ab 4 Jahren durchgeführt. *Stempel DA, et al. N Engl J Med.* 2016;374:1822–30.

lang beobachtet. Eine KHK war definiert als Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Angina pectoris mit anormaler Koronarangiographie, Anlage eines Bypass oder Stents. Je länger die Tätigkeit mit wechselnden Schichten (<5 oder >10 Jahre) andauerte, desto grösser war das (geringe) KHK-Risiko: Bei der längsten Arbeitsdauer betrug die HR 1,18. Die Patienten müssen jedoch auch nachts versorgt werden ... *Vetter C, et al. JAMA.* 2016;315:1726–34.

### Sterblichkeit und BMI: höher = besser?

In den letzten Jahren ist der in Bezug auf die Sterblichkeit «ideale» BMI gestiegen. Bei dänischen Erwachsenen wurden von 1976–78, 1991–94 und 2003–13 ca. 120 000 Messungen durchgeführt. In allen drei Kohorten waren die höchsten und niedrigsten BMI-Werte mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Der BMI mit dem geringsten Sterberisiko war jedoch von 23,7 in der Kohorte von 1976–78 auf 27 (was in die Kategorie Übergewicht fällt) in der Kohorte 2003–13 angestiegen. Möglicherweise hat die verbesserte Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit höhe-

### Olanzapin (Zyprexa®): Vorsicht!

Kürzlich hat die FDA eine Warnung bezüglich Zyprexa® und anderer atypischer Neuroleptika ausgesprochen. Es wurden schwere Hautreaktionen in Form des DRESS-Syndroms (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) festgestellt. Das DRESS-Syndrom kann mit einem Exanthem beginnen, welches sich rasch über den gesamten Körper ausbreitet und mit Fieber, Lymphadenopathien, Leber-, Lungen-, Herz- sowie Bauchspeicheldrüsenbeteiligung einhergeht. Der Verlauf ist potentiell tödlich. Seit 1996 litten 23 Patienten an einem Zyprexa®-assoziierten DRESS-Syndrom. Das sofortige Absetzen des Medikaments bei Verdacht auf DRESS-Syndrom kann lebensrettend sein. *U.S. Food & Drug Administration. Posted 5.10.16.*