

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Fortschritt?

Fragestellung

Exazerbationen der COPD beschleunigen die Abnahme der Lungenfunktion, verschlechtern die Lebensqualität und führen häufig zu Spitaleinweisungen. Daher ist die Verhinderung einer Exazerbation ein entscheidendes Ziel der COPD-Behandlung. Ein essentieller Bestandteil der Therapie sind langwirksame β_2 -Sympathikomimetika (LABA) in Kombination mit Steroiden. Letztere können jedoch Lungenentzündungen verursachen. Langwirksame Muscarin-Rezeptor-Antagonisten (LAMA) können Exazerbationen ebenfalls reduzieren. In der nachfolgenden Studie wurde die Kombination aus einem LABA (Indacaterol) und einem LAMA (Glycopyrronium) bezüglich der Verhinderung von Exazerbationen der COPD mit einer «klassischen» Behandlung durch Salmeterol + Fluticason verglichen.

Methode

Die Nichtunterlegenheitsstudie (FLAME) ist randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert. Sie wurde 52 Wochen lang in 365 (!) Zentren und 43 Ländern durchgeführt. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten als Inhalation entweder 1 \times tägl. eine Kombination von 110 μ g Indacaterol + 50 μ g Glycopyrronium oder 2 \times täglich 50 μ g Salmeterol + 500 μ g Fluticason. Sie waren mindestens 40 Jahre alt und litten gemäss eines validierten Scores auf einer Skala von 0–4 an COPD-Stadium 2 und einer FEV₁/FVC von $<0,7$ nach Gabe eines Bronchodilatators. Überdies mussten die Patienten mindestens im Jahr vor Studieneinschluss an einer Exazerbation gelitten haben, bei der die Behandlung mit einem Antibiotikum, Steroiden oder beidem erforderlich war. Das primäre Studienziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit der Kombination aus LABA + LAMA bezüglich der Verhinderung von Exazerbationen im Vergleich zur klassischen Behandlung. Primärer Endpunkt war die jährliche Exazerbationsrate (leichte, mittelschwere oder schwere [Spitaleinweisung] Exazerbation gemäss den COPD-Kriterien nach Anthonisen).

Resultate
1400 Patienten der LABA + LAMA- und 1360 der «klassischen» Gruppe nahmen bis zum Studienende teil. Es zeigte sich, dass die Kombination LABA + LAMA der klassischen Behandlung nicht nur nicht unterlegen, sondern sogar überlegen war: In der LABA + LAMA-Gruppe kam es zu 3,59 und in der «klassischen» Gruppe zu 4,03 Exazerbationen pro Patient und Jahr, $p < 0,003$. Auch die Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und der ersten Exazerbation war in der LABA + LAMA-Gruppe signifikant länger als in der «klassischen» Gruppe

mit 71 vs. 51 Tagen, HR 0,8. Zudem traten in der «klassischen» Gruppe mehr Pneumonien auf (4,8 vs. 3,2%).

Probleme

Möglicherweise war die Compliance bei der «klassischen» Behandlung aufgrund der 2 \times täglichen Anwendung geringer, wodurch die Gruppe gegenüber der LABA + LAMA-Gruppe eventuell benachteiligt war. Die Studie wurde von Novartis gesponsert, welche das Studienprotokoll entwickelt und die Autoren beim Verfassen der Studie unterstützt hat.

Kommentar

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Kombination von LABA + LAMA einen grösseren Nutzen und nicht mehr Nebenwirkungen hat als die klassische Behandlung. Überdies ist die 1 \times tägliche Anwendung ein deutlicher Vorteil, da weniger Dosen vergessen werden. Ein weiterer Pluspunkt ist die geringere Pneumonierate der LABA + LAMA-Behandlung. Sollte deshalb eine «klassische» Behandlung, welche gut vertragen wird und an die der Patient gewöhnt ist, umgestellt werden? Diese Frage sollte man sich auf jeden Fall bei Patienten mit schweren Exazerbationen stellen, die eine Spitaleinweisung erfordern. Entsprechende Antworten könnte eine Studie von längerer Dauer liefern.

Wedzicha JA, et al. *N Engl J Med.* 2016;374:2222–34.

Adipositas im Jugendalter: Folgen

Von 1967–2010 wurden 2,3 Millionen israelische Jugendliche eingeschlossen. Das Follow-up endete im Jahr 2011. Adipositas (BMI ≥ 95 . Perzentile) hat dramatische Folgen: (1.) Kardiovaskuläre Sterblichkeit: Hazard Ratio (HR) 3,5. (2.) KHK: HR 4,9. (3.) Tödlicher Schlaganfall: HR 2,6. (4.) Plötzlicher Herztod: HR 2,1. Die HR beginnt sowohl bei Männern als auch bei Frauen bereits bei BMI-Werten ≥ 50 . Perzentile zu steigen. Wie kann man diese rasant zunehmende Epidemie nur aufhalten?

Twig G, et al. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2430–40.

Senkung des Cholesterinspiegels von Risikopersonen ohne nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung?

Ob die Senkung des Cholesterinspiegels durch Statine bei asymptomatischen Personen mit mittlerem Risiko einen Nutzen hat, ist unklar. Die eingeschlossenen Probanden wiesen mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf: hohes Taille-Hüft-Verhältnis, Raucher, geringes LDL-Cholesterin und/oder positive

Familienanamnese. Ihr Durchschnittsalter betrug bei den Männern 55 und bei den Frauen 65 Jahre. Über 12 000 Personen erhielten entweder 10 mg Rosuvastatin (Crestor®) oder ein Plazebo. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Schlaganfall oder nichttödlichem Myokardinfarkt. Das mediane Follow-up betrug 5,6 Jahre. Den primären Endpunkt erreichten 3,7% der Rosuvastatin-, gegenüber 4,8% der Plazebogruppe. In der Rosuvastatingruppe traten mehr Katarakte und Muskelsymptome auf. Primärprävention bleibt eine persönliche Entscheidung...

Yusuf S, et al. *N Engl J Med.* 2016;374:2021–31.

SGLT-2-Inhibitoren bei Diabetes:

FDA-Warnung

Ein weiterer Minuspunkt für diesen Medikamententyp. Die FDA hat eine Warnung ausgesprochen, da bei mit Canagliflozin (Invokana®) behandelten Patienten die Amputationsrate 7/1000, gegenüber 3/1000 unter Plazebo betrug. Besteht ein kausaler Zusam-

menhang? Zusammen mit Harnwegsinfektionen und Ketoazidosen werden es allmählich ganz schön viele Nebenwirkungen...

U.S. Food & Drug Administration, posted 5/18/2016.

Ischämische Herzinsuffizienz: eine neue Therapie?

Ixmyelocel-T besteht aus mesenchymalen CD 90-Zellen und CD 45- sowie 14-Makrophagen, die aus dem Knochenmark des Patienten selbst gewonnen werden. Den Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV wurde entweder direkt in den Herzmuskel Ixmyelocel (n = 66) oder ein Plazebo injiziert (n = 60). Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Tod, kardiovaskulär bedingter Spitaleinweisung oder ungeplanter Konsultation aufgrund akuter Herzinsuffizienz. Der primäre Endpunkt trat bei 49% der Plazebo- und 38% der Verumgruppe ein. Noch kein Allheilmittel, aber möglicherweise eine neue Therapie für eine schwere Erkrankung...

Patel AN, et al. *Lancet.* 2016;387:2412–21.