

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Dupilumab bei unzureichend eingestelltem Asthma

Fragestellung

20–25% der 250 Millionen Asthmatiker weltweit sind mit einer Behandlung, die aus inhalativen oder systemischen Steroiden und Beta-2-Sympathikomimetika besteht, unzureichend eingestellt. Sie haben ein hohes Exazerbations-, Hospitalisations- und sogar Sterberisiko. Interleukin 4, 5 und 13 sind sowohl an der Pathophysiologie von Asthma als auch von atopischer Dermatitis und chronischer Sinusitis mit Nasenpolypen beteiligt. Dupilumab ist ein monoklonaler humaner Antikörper, der die Interleukin-4-Rezeptor-alpha-Untereinheit blockiert. Auf diese Weise wird der Signalweg von Interleukin 4 und 13 unterbrochen. Bei atopischer Dermatitis und chronischer Sinusitis mit Nasenpolypen hat Dupilumab bereits einen Nutzen gezeigt. Wie wirksam und sicher ist es bei durch inhalative Steroide und langzeitwirksame Beta-2-Sympathikomimetika unzureichend eingestelltem Asthma?

Methode

Die Studie wurde in 174 Zentren weltweit durchgeführt. Die Patienten waren >18 Jahre alt, litten seit mindestens 12 Monaten an

Asthma, das gemäss den Kriterien der Global Initiative for Asthma 2009 diagnostiziert und mit einer mittleren oder hohen Dosis inhalativen Fluticasonen oder eines vergleichbaren Medikaments sowie einem Beta-2-Sympathikomimetikum behandelt wurde. Ihre FEV₁ während des Screenings betrug vor Bronchodilatation 40–80% des Vorhersagewerts. Im Vorjahr mussten die Patienten mit systemischen Steroiden behandelt oder in die Notaufnahme eingewiesen worden sein. Die Studie umfasste drei Phasen: 14–21 Tage Screening, 24 Wochen Behandlung mit Dupilumab oder Placebo und 16 Wochen Nachbeobachtung. Es wurden 776 Patienten eingeschlossen. Zusätzlich zu ihrer Standardbehandlung beendeten 146 die Behandlungsphase mit Placebo, 135 mit 200 mg Dupilumab alle 4 Wochen, 142 mit 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen, 137 mit 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen und 149 mit 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen. Primäres Endziel war die Veränderung des FEV₁ in Woche 12 der Behandlungsphase. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. schwere Exazerbationen (Gabe systemischer Steroide oder Hospitalisation) erfasst.

Resultate

Die Studie zeigte zahlreiche beeindruckende Resultate. Die wichtigsten: Insgesamt wiesen die Verumgruppen eine signifikante Verbes-

serung der FEV₁ von 18% auf und die Patienten, die alle 2 Wochen 300 mg Dupilumab erhielten, hatten ein um 70% verringertes Hospitalisationsrisiko. Der NO-Gehalt in der Ausatemluft, ein Marker für die Bronchialentzündung, war um 40% gesunken. Die Gabe im Abstand von 2 war wirksamer als die im Abstand von 4 Wochen. Die Nebenwirkungen waren in allen Gruppen identisch.

Kommentar und Probleme

Die Studie ist extrem komplex, da die Patienten ausser für die Suche nach der wirksamsten Dupilumab-Dosis noch entsprechend ihrer Eosinophilenzahl im Blut stratifiziert wurden (> oder <300 Eosinophile/ μ l). Dupilumab wirkt unabhängig vom Eosinophiliegrad, was bei anderen Asthmabehandlungen mit Biologics wie Reslizumab nicht der Fall ist. Letzteres hemmt Interleukin 5, einen Mediator der Eosinophilynthese. In Zukunft muss die Wirksamkeit von Dupilumab bei Patienten unter systemischen Steroiden, die bei den schwersten Asthmaformen zur Anwendung kommen, evaluiert werden. Mit grosser Wahrscheinlichkeit wird Dupilumab jedoch seinen Platz in der Behandlung von mit klassischer Therapie unzureichend eingestelltem Asthma finden. Bei atopischer Dermatitis ist das Medikament bereits zugelassen.

Wenzel S, et al. *Lancet*. 2016;388(10039):31–44.

Alendronat und atypische Frakturen

Eine dänische Studie bezüglich einer mindestens 10-jährigen Alendronat-Therapie hat bei Patienten, welche die Behandlung über 10 Jahre erhielten, einen Rückgang der Hüftfrakturen um 30% gezeigt. Eine Schätzung der Frakturrate nach 10 Jahren ergab, dass 38 Patienten behandelt werden müssen, um eine Fraktur zu vermeiden und fast 1500 Patienten, um eine atypische Fraktur zu beobachten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis scheint also eindeutig für die Behandlung zu sprechen ...

Abrahamsen Bo, et al. *BMJ*. 2016;353.

doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3365>.

Schwäche und postoperative Sterblichkeit

Eine kanadische Studie hat die postoperative Mortalität 30 Tage und ein Jahr nach elektiven, nicht kardiovaskulären Operationen bei schwachen >65-jährigen Patienten untersucht. Schwäche war nach den Kriterien der Johns Hopkins University definiert (Mangelernährung, Demenz, Gangunsicherheit ...). 3% der 200 000 Patienten litten an Schwäche. Bei

den schwachen Patienten betrug die Sterblichkeit einige Tage postoperativ 13,6 gegenüber 4,8%. Eine amerikanische Studie an 230 000 Patienten hatte bereits einen starken Anstieg der 30-Tagesmortalität von 9,4 vs. 0,6% nach einer Kolektomie gezeigt. Vielleicht lohnt es sich, einige Monate zu warten, um schwache Patienten, z.B. durch bessere Ernährung, optimal auf die Operation vorzubereiten.

McIsaac DI, et al. *JAMA Surg*. 2016;151(6):538–45. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.5085>.

Kniegelenkserguss bei Arthrose: eine überraschende Behandlung!

~40% der >60-jährigen leiden an Kniegelenksarthrose. Diese geht oft mit einem Kniegelenkserguss einher, der eine Bewegungseinschränkung und Schmerzen verursacht. 200 Patienten, bei denen der Kniegelenkserguss <30 Tage bestand, erhielten entweder 50 mg Spironolacton, 3 × tägl. 400 mg Ibuprofen, 2 × tägl. 10 Minuten lang kalte Kompressen oder ein Placebo. Bei 86% der Patienten

unter Spironolacton, 36% unter Ibuprofen, 42% unter kalten Kompressen und 16% unter Placebo war der Kniegelenkserguss im Ultraschall nicht mehr sichtbar. Erstaunlich, der Wirkmechanismus ist jedoch unbekannt. Und andere Diuretika?

Elsaman AM, et al. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1114–20. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.151200>.

Wie das Mikrobiom Adipositas begünstigen könnte ...

Bestimmte Darmbakterien kommen bei adipösen Patienten häufiger vor. Einige dieser Bakterienstämme (Firmicuten) produzieren, insbesondere bei fettigen Mahlzeiten, kurzkettige Fettsäuren und Acetat. Acetat regt die Insulin- und Ghrelinsekretion (Hungerhormon) an. Die Abtötung dieser Keime durch Antibiotika verringert die Gewichtszunahme. Zwar wurde dies bei Ratten beobachtet, letztendlich ist der Unterschied zum Menschen jedoch gering ...

Perry RJ, et al. *Nature*. 2016;534:213–7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature18309>.