

Kortisonrefraktäre Asthma bronchiale

Interleukin-13-Inhibitor bessert Lungenfunktion

Bei Asthmatikern, die auf inhalative Steroide unzureichend ansprechen, kann eine Behandlung mit einem Interleukin-13-Hemmer weiterhelfen. Durch eine vorherige Bestimmung der Interleukin-13-Aktivität ist ein sehr gezielter Einsatz des experimentellen Medikamentes denkbar.

Asthma bronchiale ist eine komplexe Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Verläufen und Therapieansprechen. Viele Patienten haben auch bei einer Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden weiterhin Beschwerden und benötigen eine intensivere Therapie.

Ein Grund für die Heterogenität im Ansprechen auf eine antiasthmatische Behandlung könnte in einer unterschiedlichen Expression von Interleukin 13 liegen. Dieses pleiotrope Interleukin wird von Typ 2-Helfer-Zellen gebildet. Es steht im Verdacht, bei vielen wesentlichen Elementen der asthmatischen Pathogenese eine Rolle zu spielen. V.a. wird es verdächtigt, zur Resistenz gegen inhalative Steroide beizutragen.

FEV1-Verbesserung um 8,5% innerhalb von 12 Wochen

Mit Lebrikizumab hat die Firma Genentech einen monoklonalen Antikörper entwickelt, der spezifisch Interleukin 13 bindet und dessen Funktion inhibiert. Nun wurde eine erste grössere klini-

sche Studie durchgeführt, um den therapeutischen Stellenwert bei Asthmatikern zu untersuchen, die trotz Therapie mit inhalativen Steroiden keine gute Krankheitskontrolle aufwiesen. An der Doppelblindstudie nahmen 219 Patienten teil. Primärer Endpunkt war die forcierte Einsekundenkapazität nach 12 Wochen.

Die Patienten hatten einen durchschnittliche FEV1 von 65%, nahmen im Schnitt 580 inhalative Steroide µg/d, 80% wurden zusätzlich mit langwirksamen Betamimetika behandelt. Nach 12 Wochen war das FEV1 in der Verumgruppe um 5,5% höher als in der Placebogruppe ($p = 0,02$). Das Ansprechen hing erheblich davon ab, ob bei den Patienten erhöhte Periostin-Werte als Ausdruck einer erhöhten Interleukin-13-Aktivität gemessen wurden: Bei Patienten mit hohen Werten verbesserte sich FEV1 unter Lebrikizumab um 8,5%, bei Patienten mit niedrigen Werten hingegen nur marginal um 1,6%.

Die Verträglichkeit des Antikörpers war gut. Die Rate schwerer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich hoch. Muskuloskeletale Probleme traten unter Lebrikizumab häufiger auf.

▼ WFR

Quelle: J. Corren et al., Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma; N Engl J Med 2011; 365: 1088-98

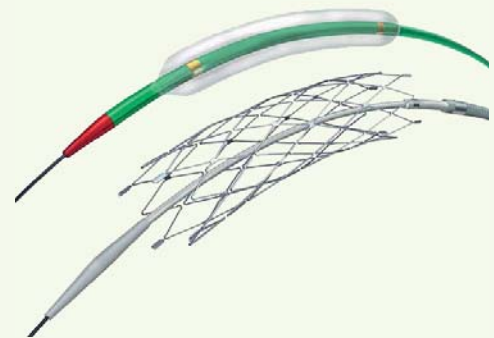
Intrakranielle Gefässstenosen

Medikamentöse Therapie besser als Stents

In der Schlaganfall-Sekundärprophylaxe bei intrakraniellen Gefässverengungen ist eine aggressive medikamentöse Therapie effektiver als ein interventionelles Stenting.

Intrakranielle Gefässverengungen sind mit die häufigsten Schlaganfallursachen weltweit. In der Sekundärprophylaxe werden zunehmend Gefässstützen eingesetzt, ohne dass dies durch eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz gesichert wäre.

Eine grosse Studie mit 451 Patienten zeigt jetzt, dass ein alleiniges konservatives Vorgehen einer Strategie mit zusätzlichem interventionellen Eingriff überlegen ist – zum einen weil die Komplikationsraten unter medikamentöser Therapie niedriger waren als gedacht, zum anderen weil das Schlaganfall-Risiko nach Platzierung eines sog. Wingspan-Stents (Boston Sci-



entific) hoch war: 14,7% (Stentgruppe) vs. 5,7% (Medikamentengruppe) der Patienten erlitten im ersten Monat einen Schlaganfall. Nach Ablauf des ersten Monats bis zum Ende des ersten Jahres waren die Komplikationsraten in beiden Gruppen gleich hoch. Die in beiden Gruppen gleiche medikamentöse Behandlung bestand nebst Sport und Diät aus ASS, Clopidogrel, einer guten Blutdruckeinstellung sowie einer LDL-Cholesterinabsenkung unter 70 mg/dl.

Die Studie wurde aufgrund der negativen Studienergebnisse für das Stenting vorzeitig abgebrochen.

▼ WFR

Quelle: M.I.Chimowitz et al., Stenting versus Agressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis ; N Engl J Med 2011 ; 365 : 993-1003

Ältere Patienten

Nicht gleichzeitig mit Spironolacton und Trimethoprim behandeln

Wenn ältere Patienten unter Spironolacton-Therapie wegen eines Harnwegsinfektes gleichzeitig mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol antibiotisch behandelt werden, erhöht dies das Risiko einer Spitaleinweisung um den Faktor 12. Die Kombination sollte vermieden werden.

Spironolacton ist ein Aldosteron-Rezeptor-Antagonist, der bei systolischer Herzinsuffizienz, in der Post-Infarkt-Therapie, bei Hypertonus, Aszites und Hyperaldosteronismus eingesetzt wird. Nach der RALES-Studie (Herzinsuffizienz) und der EPHEsus-Studie (systolische Dysfunktion nach Herzinfarkt) schnellten die Verschreibungszahlen hoch. Gleichzeitig wurde eine Zunahme von Hyperkaliämien bei älteren Patienten beobachtet. Bis zu einem Drittel der Patienten unter Therapie neigen zu einer Erhöhung der Kaliumwerte. Deshalb muss unter dieser Therapie der Kaliumwert überwacht und die gleichzeitige Gabe anderer Medikamente, die das Kalium erhöhen, vermieden werden.

Trimethoprim, das in Kombination mit einem Sulfonamid eine günstige Standardtherapie bei Harnwegsinfektionen darstellt, reduziert ebenfalls die Kaliumausscheidung um bis zu 40%.

12fach erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie

Kanadische Autoren legen nun erstmals eine systematische Untersuchung in Form einer grossen Fall-Kontrollstudie vor, welche die Auswirkungen einer gemeinsamen Verordnung von Spironolacton

und Trimethoprim untersucht. Im Bundesstaat Ontario waren in 18 Jahren 6903 Patienten im Alter von 66 Jahren oder älter mit Spironolacton behandelt und wegen einer Hyperkaliämie hospitalisiert worden. Die Autoren identifizierten 248 Patienten, die unmittelbar zuvor mit Trimethoprim-Sulfamethoxazole behandelt worden waren. Ihnen wurden 783 Kontrollen gegenübergestellt, die ebenfalls Spironolacton, aber Antibiotika erhalten hatten.

Andere Antibiotika wählen

Heraus kam dreierlei: Erstens: Jeder 10. Patient unter Spironolacton wurde einmal mit Trimethoprim behandelt. Zweitens: Trimethoprim-Sulfamethoxazole erhöht das Hyperkaliämierisiko von Patienten unter Spironolacton um das 12,4fache. Drittens: In 60% aller Fälle erhalten ältere Patienten unter Spironolacton dieses Antibiotikum bei Harnwegsinfekten.

Übrigens: Auch Nitrofurantoin erhöht das Hyperkaliämierisiko dieser Patienten um den Faktor 2,4. Wenn möglich, sollten Patienten unter Spironolacton mit Amoxicillin oder mit Norfloxacin behandelt werden.

▼ WFR

Quelle: Antoniou T. et al.; Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011; 343:d5228

Mobil telefonieren

Langfristig kein erhöhtes Risiko für Gehirntumoren

Laut einer grossen landesweiten Studie aus Dänemark erhöht der langfristige Gebrauch von Mobiltelefonen das Risiko von Hirntumoren nicht.

Die Verbreitung von Mobiltelefonen ist in den letzten 15 Jahren explodiert. Mit der grossen Verbreitung spielen selbst geringfügige Risikoerhöhungen eine Rolle. Wie etwa verträgt das Gehirn langfristig die tägliche Exposition von Radiofrequenz-elektromagnetischen Wellen aus nächster Nähe, wenn das Mobiltelefon direkt ans Ohr gehalten wird?

Dem Zusammenhang zwischen Mobiltelefonie und Gehirntumoren sind dänische Wissenschaftler in einer grossen landesweiten Studie auf der Spur. Nun publizieren sie im *BMJ* ein nationa-

le Kohortenstudie mit 358'400 Personen, die sich bereits vor 1995 ein Mobiltelefon zugelegt hatten. 3,8 Millionen Patientenjahre kamen zusammen. 10'729 ZNS-Tumoren sind im Studienzeitraum in Dänemark aufgetreten. Das Risiko für Gehirntumoren war aber nicht erhöht, weder für Gliome noch für Meningeome, weder bei Männern noch bei Frauen, und auch nicht in bestimmten Arealen des Gehirns oder bei Personen, die schon sehr lange besonders viel telefonierten.

Personen, die biltelefon zuge-



▼ WFR

Quelle: Frei P. et al.; Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort Study. *BMJ* 2011; 343: d6387

Unter Rauchern

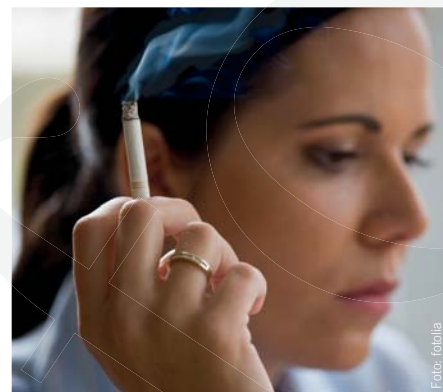
Frauen haben ein signifikant höheres KHK-Risiko als Männer

Frauen sollten sich dreimal überlegen, ob sie Zigaretten rauchen wollen. Denn im Vergleich zu rauchenden Männern ist nicht nur ihr Lungenkrebs-Risiko höher, sondern auch das KHK-Risiko, berichten jetzt Lancet-Autoren.

Zigaretten Rauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren für die koronare Herzerkrankung. Weltweit rauchen 1,1 Milliarden Menschen. 20% davon sind Frauen, aber es werden immer mehr. Frauen rauchen mit im Schnitt 15 versus 18 Zigaretten etwas weniger als Männer. Jährlich sterben etwa 5 Millionen Menschen an den Folgen des Rauchens. Frauen sind mit 1,5 Millionen Todesfällen überrepräsentiert. Bereits 2030 werden 2,5 Millionen Frauen jährlich an den Folgen des Rauchens sterben, so die Prognose

Daten von fast vier Millionen Rauchern

Lancet-Autoren haben sich nun die Mühe einer systematischen Metaanalyse sämtlicher prospektiver Studien unterzogen, in denen das KHK-Risiko von Rauchern untersucht und nach Geschlecht differenziert wurde. Sie trugen Daten von nahezu 4 Millionen Rauchern aus 86 Studien zusammen, die 67'000 koronare Ereignisse durchgemacht hatten. Sie fanden heraus, dass das Risiko von Frauen für ko-



ronare Komplikationen im Vergleich zu Männern um 25% höher lag, und zwar unabhängig vom Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Exzess-Risiko der Frauen gegenüber Männern mit der Zeit sogar noch zunahm: Um 2% für jedes Jahr des Follow-ups.

KHK-Risiko um 25%, Lungenkrebs-Risiko um 100% erhöht

Die Autoren vermuten, dass Frauen für die Schädigung der Lunge empfindlicher sind, in dem sie z.B. mehr Karzinogene und andere toxische Substanzen mit der Lunge aufnehmen. Auch das Lungenkrebsrisiko von weiblichen Rauchern ist gegenüber rauchenden Männern erhöht, und zwar um das Doppelte.

▼ WFR

Quelle: Huxley R. R., Woodward M.; Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet 2011; 378: 1297-1305

Promotion statt Prävention

Vitamin E erhöht das Risiko für Prostata-Karzinome

Die SELECT-Studie stand eigentlich für „Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial“. Doch statt eines Präventionseffektes stellte sich heraus, dass Vitamin E-Supplementation das Prostata-Karzinom-Risiko bei gesunden Männern erhöht.

Das Lebenszeitrisiko eines Mannes für ein Prostatakarzinom beträgt 16%. Obwohl viele Fälle früh diagnostiziert und entsprechend geheilt werden können, geht die Therapie mit unangenehmen Folgen einher: Impotenz, Inkontinenz, Schmerzen, Kosten. Selbst wenn man sich nur für eine aktive Beobachtung entscheidet, erleidet der Patient Ängste und Unsicherheit bezüglich seiner Lebenserwartung. Vor diesem Hintergrund ist eine wirksame Primärprävention wünschenswert.

Vitamin E und Selen, so deuteten präklinische und epidemiologische Daten an, könnten geeignete Kandidaten sein. Ob das zutrifft, wurde in der sog. SELECT-Studie prospektiv untersucht: 35533 Männer ohne Anzeichen einer Prostataerkrankung wurden in die Studie aufgenommen. Sie erhielten in vier Grup-

pen entweder Selen, Vitamin E, beides, oder Placebo. Nach einer geplanten Interimsanalyse war die Studie nach im Schnitt 5,5-jähriger Behandlung im Jahr 2008 abgebrochen worden. Zu diesem Zeitpunkt erschien die Aussicht auf einen protektiven Effekt gleich Null: 416 Patienten der Placebogruppe hatten ein Karzinom entwickelt, aber 473 Patienten der Vitamin-E-Gruppe, 432 der Selen-Gruppe und 437 der Kombinationsgruppe. Die Behandlung wurde daraufhin gestoppt.

Nun berichten die Autoren die Ergebnisse zum ursprünglich geplanten Endpunkt der Studie. In der Zwischenzeit sind weitere 54'000 Patientenjahre vergangen, 521 zusätzliche Prostatakarzinome wurden diagnostiziert. Die Inzidenzen betragen: 529 unter Placebo, 620 unter Vitamin E, 575 unter Selen, und 555 in der Kombinationsgruppe. Das Risiko unter Vitamin E-Supplementierung war signifikant erhöht.

▼ WFR

Quelle: Klein E.A. et al.; Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer. JAMA 2011; 306(14): 1549-1556 1