

Asthmatherapie bei Kindern

Glukokortikoide hemmen Wachstum

Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Kindern wird in den entsprechenden Leitlinien die Gabe von inhalativen Glukokortikoiden empfohlen. In den letzten Jahren gab es jedoch immer wieder Hinweise darauf, dass diese Therapie bei Kindern vor der Pubertät die Wachstumsgeschwindigkeit herabsetzen kann, was in den ersten Jahren der Behandlung zu einer Grösseneinbusse von durchschnittlich etwa 1 cm führte. Dieser Effekt zeigte sich mit niedrigen und mittleren Glukokortikoiddosen, sein Ausmass hing aber davon ab, welcher Glukokortikoidtyp beziehungsweise welche Applikationsform gewählt worden war. Zwar war die Wachstumsverzögerung einige Jahre nach Ende der Behandlung reversibel, unklar blieb jedoch, inwieweit sie sich im Langzeitverlauf auf die im Erwachsenenalter erreichte Körpergrösse auswirkt. Um diese Frage zu beantworten, haben amerikanische Wissenschaftler jetzt in Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe des Childhood Asthma Manage-

ment Program (CAMP) das Follow-up zur Grössenentwicklung der CAMP-Studie wieder aufgegriffen. In diese Studie waren im Zeitraum von 1993 bis 1995 1041 an leichtem bis moderatem Asthma erkrankte 5- bis 13-Jährige einer Behandlung mit entweder Budesonid (200 µg per Trockeninhalation 2-mal tgl.), Nedocromil (8 mg per Dosierinhalator 2-mal tgl.) oder Placebo über vier bis sechs Jahre zugewiesen worden.

Für das neuerliche Follow-up wurden bei 943 der 1041 inzwischen erwachsenen Studienteilnehmer (90,6%) im Mittel im Alter von knapp 25 Jahren die Körpermasse bestimmt und die sich ergebenden Differenzen mithilfe einer linearen Regressionsanalyse für jede Behandlungsgruppe unter Berücksichtigung individueller demografischer und asthmbedingter Unterschiede sowie der zu Studienbeginn gemessenen Körperlänge ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Teilnehmer, die Budesonid erhalten hatten, durchschnittlich 1,2 cm

kleiner waren als die Patienten der Placebogruppe. Verglichen mit Letzteren waren auch die mit Nedocromil behandelten Kinder als Erwachsene kleiner, wenn auch mit durchschnittlich 0,2 cm weniger Körperlänge nur geringfügig. Die in den ersten beiden Jahren der Therapie verabreichte Kortikoiddosis korrelierte dabei mit der später erreichten geringeren Körpergrösse: Für jedes Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht mehr errechnete sich eine Grössendifferenz von -0,1 cm.

Die Abnahme der im Erwachsenenalter erreichten Körperlänge in der Budesonidgruppe lag dabei in der gleichen Grössenordnung wie die Wachstumseinbusse von 1,3 cm, die sich bereits in den ersten beiden Jahren der Therapie vornehmlich bei den präpubertären Teilnehmern gezeigt hatte. Die Autoren der Follow-up-Studie kommen daher zu dem Schluss, dass die unter der Behandlung mit inhalativen Glukokortikoiden beobachtete initiale Wachstumsverzögerung zwar nicht fortschreitet oder kumuliert, sich im Erwachsenenalter aber in einer reduzierten Körperlänge manifestiert.

RABE❖

H. William Kelly et al.: Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *NEJM* 2012; 367: 904-912.

Multiple Sklerose

Fumarsäure als orales MS-Medikament

Zwei grosse Studien mit dem Wirkstoff Fumarat (Fumarsäure) bei schubförmiger Multiple Sklerose (MS) belegen, dass der für die Behandlung bei Psoriasis bekannte Wirkstoff die Schubrate bei MS im Vergleich mit Placebo auf etwa die Hälfte reduzieren kann.

An der Studie DEFINE (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate) hatten 1234 MS-Patienten zwischen 18 und 55 Jahren teilgenommen. Sie erhielten randomisiert entweder täglich zwei beziehungsweise drei Dosierungen mit 240 Milligramm des Fumarsäurepräparats BG-12 oder ein Placebo. Im Lauf des zweijährigen Studienzeitraumes erlitten 46 Prozent der Placebopatienten einen MS-Schub, mit BG-12 waren es nur 27 beziehungsweise 26 Prozent. Das entspricht einer relativen Reduktion der Schubrate um 48 bis 53 Prozent.

Auch die Anzahl der im MRT sichtbaren neuen ZNS-Läsionen war mit Fumarat geringer. Das zeigten Messungen an 540 Patienten. Im Vergleich mit Placebo traten 73 bis 90 Prozent weniger neue Läsionen auf. Nach zwei Jahren waren 93 Prozent der Patienten mit zweimal täglich Fumarat BG-12 frei von solchen Nervenschäden und 86 Prozent derjenigen, die das Präparat dreimal täglich erhalten hatten, in der Placebogruppe waren es 62 Prozent.

In der CONFIRM-Studie (Comparator and an Oral Fumarate in RRMS) wurde Fumarat BG-12 bei 1430 Patienten mit Glatirameracetat verglichen und erzielte eine ähnlich Verringerung der Schubrate. Die Erfolgsgeschichte von Fumarat begann mit einem Selbstversuch: Der Biochemiker Walter Schweckendieck und der Allgemeinmediziner Günther Schäfer hatten sich zunächst mit dem in vielen

Pflanzen enthaltenen Fumarat eingerieben und danach im Selbstversuch verschiedene Mischungen geschluckt, mit denen sie erfolgreich ihre Schuppenflechte bekämpften. An der Dermatologischen Klinik der Uni Bochum war Peter Altmeyer und Horst Przuntek in den späten 1990er-Jahren aufgefallen, dass sich unter Fumaraten bei einigen ihrer Patienten nicht nur die Psoriasis, sondern auch deren MS gebessert hatte. Das führte zur ersten kleinen Studie mit zehn Patienten. Bald darauf wurde der Schweizer Hersteller des Fumarsäuresalzes durch die US-Firma Biogen Idec aufgekauft, welche später die oben genannten Studien durchführte.

DGN/RBO❖

Gold R et al.: Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-1107

Ropper AH: The «Poison Chair» Treatment for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1149-1150.

Demenz

Ginkgo schützt nicht vor Alzheimer

Die Einnahme von Ginkgo schützte ältere Personen, die bereits Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung aufwiesen, nicht vor Alzheimer-Demenz. Das ergab eine plazebokontrollierte, doppelblinde Studie mit knapp 3000 Teilnehmern.

In die Studie aufgenommen wurden Personen ab einem Alter von 70 Jahren, die bei ihrem Hausarzt spontan über Gedächtnisstörungen geklagt hatten. Sie wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder 120 mg eines standardisierten Ginkgo-biloba-Extrakts (n = 1406) oder Plazebo (n = 1414).

Nach 5 Jahren hatten 61 Personen in der Ginkgo- und 73 Personen in der Plazebo-gruppe eine Alzheimer-Demenz. Das entspricht 1,2 versus 1,4 Fällen in 100 Person-jahren mit Ginkgo oder Plazebo, der



Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen der Ginkgo- und der Plazebogruppe.

RBO❖

Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al.: Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012, online Sep 5.

Sponsoring

Misstrauen gegenüber Industriestudien

Offenbar misstrauen Ärzte auch seriösen, gut gemachten Studien, wenn sie von der Pharmaindustrie finanziert wurden. Das ergab eine US-amerikanische Umfrage.

Angefragt wurden 503 Internisten, gut die Hälfte schickten ihre Antworten ein. Jeder Arzt hatte drei fiktive Studien mit unterschiedlich strengen Kriterien (hoch, mittel, niedrig) zu drei frei erfundenen, angeblich neu zugelassenen Wirkstoffen erhalten: «Lampytinib» zur Cholesterinsenkung, «Bondaglutazaraz» zur Blutzuckerkontrolle und «Provasinab» bei Angina pectoris. Zu jeder Substanz gab es eine Studienvariante mit strengen, mittleren oder niedrigen Kriterien (z.B. randomisiert/plazebokontrolliert oder nicht) sowie drei möglichen Sponsoren (Pharmafirma, NIH, keine). Welche Konstellationen den Ärzten jeweils präsentiert wurden, entschied der Zufall. Die Ärzte sollten angeben, wie streng sie die Studienkriterien einschätzten, ob sie die Studien für zuverlässig hielten und ob sie die Substanz ihren Patienten verschreiben würden.

Die Ärzte schätzten die Qualität der jeweiligen Studien in der Regel richtig ein und

waren eher bereit, ein Medikament zu verschreiben, welches sich in einer qualitativ hochwertigen Studie bewährt hatte. Industriesponsoring führte jedoch zu einer Abwertung der betreffenden Studie, selbst wenn diese objektiv hohen, rigiden Qualitätsansprüchen genügte. Das höchste Ansehen genossen hingegen Studien, die von der Behörde NIH finanziert wurden: Hier waren doppelt so viele Ärzte zur Verschreibung bereit wie bei der gleichen (!) Studie, wenn anstelle der NIH eines der zwölf weltweit führenden Pharmaunternehmen genannt wurde. Offenbar haben diverse Skandale, wie etwa das Nichtpublizieren unerwünschter Studienergebnisse oder das bewusste Verschweigen von Nebenwirkungen, das Vertrauen in die industrieabhängige Pharmaforschung derart untergraben, dass selbst untadelige, wichtige Studien allein durch die Tatsache, dass sie von einer Firma finanziert wurden, in Misskredit geraten können.

RBO❖

Kesselheim A et al.: A Randomized Study of How Physicians Interpret Research Funding Disclosures. *N Engl J Med* 2012; 367: 1119-1127.

Vor 10 Jahren

PSA-Screening

Eine im «British Medical Journal» publizierte Studie zeigt, dass PSA-Screening nach elf Jahren nicht zu einem Rückgang der prostatakarzinomassoziierten Mortalität führt. Die Diskussion um das Pro und Kontra dieser Vorsorgeuntersuchung geht unvermindert weiter. Sie führt erst zehn Jahre später zu eindeutigen Statements der Fachgesellschaften, wonach ein allgemeines, breites PSA-Screening aller älteren Männer nicht sinnvoll, sondern der Test nur in individuell ausgesuchten Fällen indiziert ist.

Vor 50 Jahren

Krebsentstehung

In der Oktoberausgabe von ARS MEDICI spekuliert 1962 Rudolf Finz über die Mechanismen der Krebsentstehung,



welche er «leider nur als Theorie» darlegen kann, weil ihm als praktischem Arzt die experimentellen Möglichkeiten zur Beweis-

führung fehlten. Zwei seiner drei Hypothesen werden sich später als korrekt erweisen, nämlich, dass Tumorzellen aus normalen Zellen durch äussere Reize und einen Mangel körpereigener Regulationsmechanismen entstehen können. Nicht richtig liegt er mit seiner Vermutung, dass eine Virusinfektion nichts mit Krebs zu tun haben könne. Das Foto zeigt Tumorzellen in der Lunge (cc, euthman).

Vor 100 Jahren

Schlafkrankheit

Der Bakteriologe Friedrich-Karl Kleine, ein Schüler Robert Kochs, erforscht gemeinsam mit Max Reinhold Taute in Zentral- und Ostafrika den Übertragungsweg der Schlafkrankheit. Dass Trypanosomen die Erreger dieser



Erkrankung sind, ist zu diesem Zeitpunkt seit rund zehn Jahren bekannt. Nun wird klar, dass diese von Tsetsefliegen (*Glossina* sp.) übertragen werden. Die Zeichnungen zeigen *Glossina palpalis* (li) und *Glossina morsitans* (Wikimedia Commons).

RBO❖