

«Über den Horizont hinaus»

Am Puls des Schlaganfalls: Daten aus der täglichen medizinischen Praxis

Vorhofflimmern (VHF), eine mit fortschreitendem Alter zunehmend auftretende Erkrankung, tritt in der Schweiz mit einer Prävalenz von 100 000, in Europa mit 4,5 Millionen Betroffenen auf. Von diesen VHF Patienten erleiden jährlich 5% einen Schlaganfall – der häufigsten Komplikation des VHF. Zu 92% handelt es sich hierbei um einen ischämischen Schlaganfall (1).

Untersuchungen zu Risikopatienten zeigten, dass nur ca. zwei Drittel der Patienten mit einem CHADS₂ Score ≥ 2 eine ausreichende Blutverdünnung erhalten, so Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Inselspital Bern. 10% dieser Patienten werden gar nicht therapiert und weniger als 60% der mit VKA (Vitamin K-Antagonisten) therapierten Patienten befinden sich innerhalb des therapeutischen Fensters (2).

NOAC zur Schlaganfall-Prävention

Der Vergleich von NOAC (nicht Vitamin K basierte orale Antikoagulanzen) mit VKA in einer Meta-Analyse zeigte für Patienten mit nicht-valvulärem VHF einen deutlichen Vorteil der NOAC in der Prävention hämorrhagischer Schlaganfälle (Odds Ratio: 0,49) (3). **Dabigatran war das einzige NOAC, das das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls zusätzlich zum Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall und ICH senkte (4).**

Auch die Myokardinfarkt- (OR: 0,97) und Mortalitätsraten (OR: 0,90) wiesen für NOAC niedrigere Werte auf als für VKA. Dagegen traten bei mit NOAC behandelten Patienten häufiger gastrointestinale Blutungen auf (OR: 1,25) (3).

Langzeit-Studiendaten über 6,7 Jahre

In der RELY-ABLE Studie, die als Verlängerung der RE-LY Studie

konzipiert ist, wurden Patienten zusätzlich mindestens 28 Monate mit Dabigatran therapiert (manche bis zu insgesamt 6,7 Jahren). Diese Studiendaten bestätigen die Ergebnisse der RE-LY Studie und



Prof. Dr. med. Bernhard Meier

zusammen konfirmieren beide Studien die klinische Wirksamkeit und das positive Sicherheitsprofil von Dabigatran. Dabigatran kann daher zur Langzeit-Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit nicht valvulärem VHF eingesetzt werden (5).

Risiko von Dabigatran vs. Warfarin bzgl.	Studie der FDA ⁶	US Krankenversicherung ⁷	US Justizministerium ⁸	Dänische Studien ^{9,10}
Schlaganfall	▼ (ischämisch)	=	▼	n/a
Intrakranielle Blutungen	▼	▼	▼	▼
Schwere Blutungen	=	▼	=	▼
Schwere GI Blutungen	▲	=	=	=
Akuter Myokardinfarkt	=	=	▼	=
Mortalität	▼	n/a	▼	n/a

Abb. 1: Positives Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dabigatran gemäss den „real life“ Daten (In den USA ist Dabigatran zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem VHF in den Dosierungen 150 mg und 75 mg zugelassen)

Post marketing "real life" Daten aus der Praxis

"Real life" Daten, die unter realen Praxisbedingungen erhoben werden d.h. auch von Patienten mit schlechter Compliance, nicht kontrollierten oder nicht-diagnostizierten Komorbiditäten etc., sind besonders wertvoll. Vier verschiedene Untersuchungen, die mehr als 200 000 Patienten umfassten, bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran (6-10) und sind in Abbildung 1 kurz zusammengefasst.

Literatur:

- Hannon N et al. Stroke associated with atrial fibrillation--incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study Cerebrovasc Dis 2010;29(1):43-9
- Ansell J et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). J Thromb Thrombolysis 2007;23(2):83-91
- Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383(9921):955-62
- Tendera M et al. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? Cardiol J 2012;19(1):4-10
- Connolly S et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation 2013;128(3):237-43
- Graham J et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. Circulation 2015;131(2):157-64
- Seeger JO et al. Präsentation AHA 2014
- Villnes TC et al. Präsentation AHA 2014
- Larsen TB et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin: an observational study among patients with atrial fibrillation. Am J Med 2014;127:654-
- Larsen TB et al. Myocardial ischemic events in real world patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: a nationwide cohort study. Am J Med 2014 :127(7):650-6

Fazit:

- Dabigatran ist das einzige NOAC, für das die beiden therapeutischen Ziele der oralen Antikoagulation, nämlich Senkung der Rate ischämischer Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen, nachgewiesen sind.
- Die Daten der RE-LY Zulassungsstudie zu Dabigatran wurden sowohl bezüglich Wirksamkeit als auch Sicherheit durch die "real life" Daten bestätigt.
- Dabigatran ist das einzige neue Antikoagulation, zu dem es neben Langzeitdaten von über 6,7 Jahren auch "real life" Daten gibt.

«Über den Horizont hinaus»

SGLT 2 – Welche Patienten mit Typ-2 Diabetes profitieren von dieser neuen Behandlung?

Die Behandlung eines Typ-2 Diabetes sollte mit Änderungen des Lifestyles, wie diätetischen Massnahmen und körperlicher Aktivität, beginnen. Reichen diese Massnahmen nicht aus, muss medikamentös therapiert werden, führte Dr. med. François Jornayvaz, Lausanne, in das Thema ein. Interessant ist, dass Lifestyle Massnahmen den HbA1c Wert um 1-2% senken können - um einen ebenso hohen Wert, wie er von Metformin oder Sulfonylharnstoffen erzielt wird - und fast so hoch wie durch eine Insulinbehandlung (1,5-3,5%) (1).

Die Hyperglykämie des Typ-2 Diabetes entsteht durch das Zusammenspiel verschiedener Defekte bzw. Dysfunktionen, wie der Senkung der Insulin- und der Erhöhung der Glukagonsekretion von Pankreaszellen, eines verminderten Inkretineffekts des Darms, erhöhter Lipolyse, verminderter peripherer Glukoseaufnahme, vermehrter Glukoneogenese in der Leber, gestörter Neurotransmitterfunktion des Gehirns und erhöhter Glukoserückresorption in der Niere.

Natürlicher Wirkmechanismus

Die Glukoserückresorption in der Niere erfolgt mittels SGLT- (Sodium-Glucose Co-Transporter) Proteinen, die im proximalen Nierentubulus als SGLT2, Glukose zu 90% in das Blut rückresorbieren. Die restlichen 10% wer-

den durch SGLT1-Transportproteine reabsorbiert. SGLT1-Transportproteine kommen, im Gegensatz zu den SGLT2-Transportproteinen, nicht ausschliesslich in der Niere, sondern auch in vielen anderen Organen des Körpers vor: so z.B. im Darm, in der Skelettmuskulatur und im Muskel des linken Herzventrikels. Patienten mit Typ-2 Diabetes weisen eine erhöhte SGLT2-Aktivität und somit eine erhöhte Glukoserückresorptionsrate und damit assoziierte erhöhte Blutzuckerspiegel auf. Durch Hemmung der SGLT2-Transportproteine, einer neuen Substanzklasse zur oralen Therapie des Typ-2 Diabetes, werden die mehr vollständig von der Niere filtrierten 180 g Glukose nicht in den Blutkreislauf reabsorbiert, teilweise über den Urin ausgeschie-

den. Unabhängig von Betazellfunktion oder Insulinresistenz führt dies zur Senkung des HbA1c-Werts. Ein interessanter Zusatzeffekt ist die Reduktion des Gewichts (3).

Seit langer Zeit kennt man die Ausscheidung von Glukose über den Urin in Form der familiären renalen Glukosurie. Mehr als 50 verschiedene Mutationen von SGLT2 führen dazu, dass Patienten mit dieser Mutation täglich bis zu 170 g Glukose im Urin ausscheiden, ohne eine Symptomatik aufzuweisen. Nierenfunktion, Nüchternblutzuckerspiegel und Glukosetoleranz sind normal (4, 5).



Dr. med. François Jornayvaz

Neue Substanzklasse

Zurzeit sind in der Schweiz drei SGLT2-Inhibitoren zugelassen: Dapagliflozin (Forxiga®), Canagliflozin (Invokana®) und Empagliflozin (Jardiance®) (6). Jardiance® ist der SGLT2-Inhibitor, der die einfachste Anwendung, nämlich eine feste Tagesdosis, bietet. Zudem zeigt Empagliflozin die höchste Selektivität für SGLT2, so dass seine Wirkung auf die Glukoserückresorption auf die Nieren beschränkt bleibt und nahezu keine SGLT1 bedingten Wirkungen verursacht.

Dapagliflozin, Canagliflozin und Empagliflozin zeigen vergleichbare pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften (7). Auch führt die gesamte Wirkstoffgruppe zu Gewichtsverlust - durch Verlust von vornehmlich Körperfett - von 2-3 kg mit einer Plateauentwicklung nach einigen Wochen (8). In den ersten Wochen der Therapie kommt es zu einer vorübergehenden Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, daneben besteht durch die Ausscheidung von Glukose und dem damit assoziierten erhöhten ausgeschiedenen Flüssigkeitsvolumen die Gefahr einer Hypovolämie, insbesondere bei gleichzeitiger Medikation mit Diuretika. Als Folge

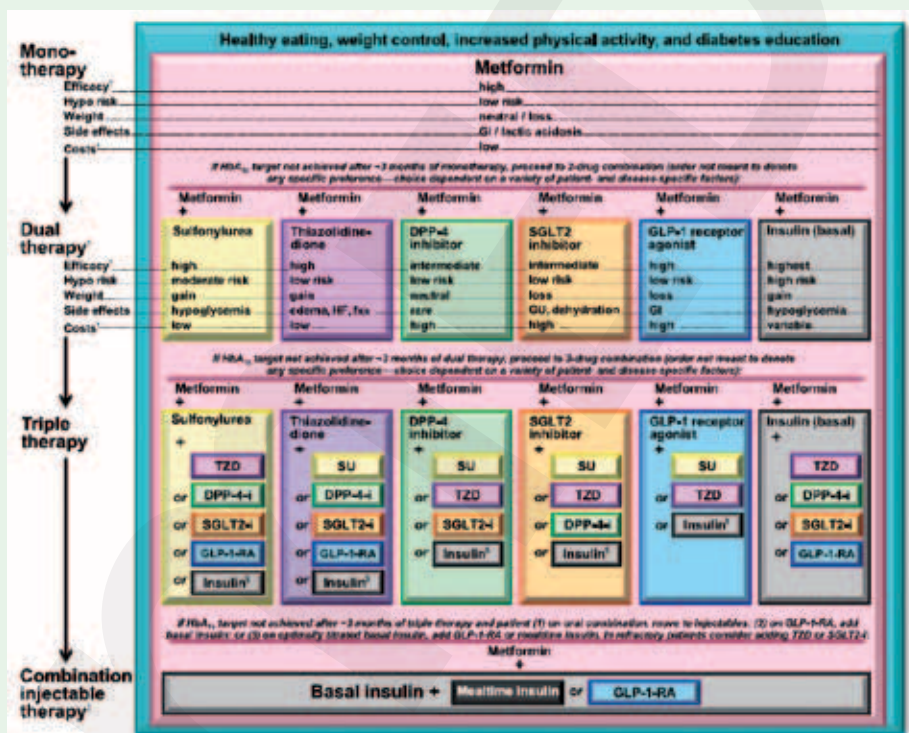


Abb. 1 Therapieoptionen zur Behandlung des Typ-2 Diabetes (1)

der Therapie mit Canagliflozin wurden ferner Hyperkaliämien beschrieben, nicht jedoch für Dapagliflozin und Empagliflozin.

In Bezug auf den arteriellen Blutdruck zeigte sich ein Benefit für die SGLT2-Inhibitor-Therapie. Diese Blutdruck senkende Wirkung resultiert aus einem Zusammenspiel kurzfristiger Effekte, wie Diurese und Gewichtsverlust, und langfristiger Effekte, wie Verbesserung der arteriellen Gefässsteifigkeit, renaler Remodellierung und Diurese. Wobei sicher noch andere zu definierende Faktoren eine Rolle spielen (9, 10). Allgemein erhöhen die SGLT2-Inhibitoren das Gesamtcholesterin und somit auch das HDL Cholesterin, gleichzeitig senken sie die Triglyzerid-Spiegel. Der klinische Wert des Einflusses der Gliflozine auf die Lipide wird derzeit in kardiovaskulären Studien untersucht. Die ersten Ergebnisse dieser Studien werden diesen Herbst für Empagliflozin erwartet.

Für Dapagliflozin zeigte sich ein mögliches Risiko für Blasen- und Brustkrebs. Dies könnte einerseits auf eine frühzeitigere Diagnose infolge häufigerer Urinkontrollen zurückzuführen sein, also möglicherweise eine Bias darstellen. Komplementäre Studien sind im Gange. Vorsicht ist für Dapagliflozin geboten, das wegen des Blasenkrebsrisikos nicht mit Pioglitazon kombiniert werden darf. Wird ein Diabetiker mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden therapiert, so gelten gesetzliche Regelungen im Falle der Verkehrsteilnahme (11). Da Gliflozine keine Hypoglykämie induzieren (12), sind bei einer derartigen Monotherapie keine besonderen Vorkehrungen vor einer Teilnahme am Strassenverkehr zu treffen.

Literatur:

1. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care 2015;38:140-9
2. Nathan DM et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32(1):193-203
3. Malacarne S et al. Diabétologie. Rev Med Suisse 2015;456-457:53-8
4. Magen D et al. A novel missense mutation in SL-C5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. Kidney Int 2005;67(1):34-41
5. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(1):133-41
6. Kim G et al. American Diabetes Association (ADA) 73rd Scientific Sessions, 2013, Chicago, Poster 74-LB
7. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(11):911-22

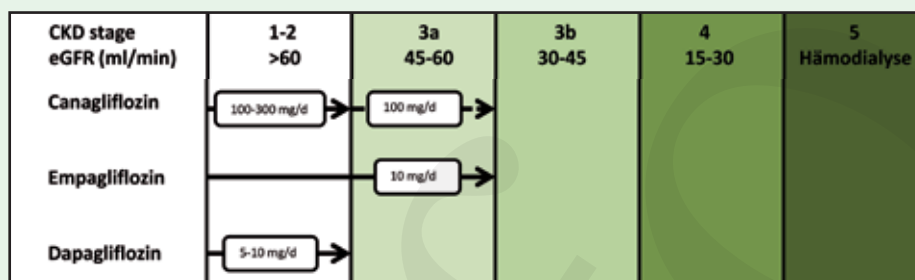


Abb. 2 Einsatzmöglichkeiten der SGLT2-Inhibitoren in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (adaptiert nach 14)

Bei möglichen Nebenwirkungen der SGLT2-Hemmer dominieren leichte bis moderate Harnwegsinfektionen, die sich in der Regel mit einer Standardmedikation leicht therapieren lassen. Dasselbe gilt für Infektionen des Genitalktraktes (6, 13).

Mit einem Preis für eine Tagesdosis von ca. CHF 2,30.- zählen die SGLT2-Inhibitoren wie die

DPP4-Inhibitoren innerhalb der Gruppe der Antidiabetika eher zu den teureren Medikamenten.

DPP4- oder SGLT2-Inhibitoren?

Die Indikationen für eine Diabetestherapie mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP4-Inhibitoren) überschneiden sich teilweise mit denen für eine SGLT2-Inhibitortherapie. Sind die Kriterien „Vermeidung der Gefahr einer Hypoglykämie“, „Gewichtsneutralität“ und „orale Applikation“ für den Patienten wichtig, so kommen sowohl DPP4- als auch SGLT2-Inhibitoren für eine Therapie in Frage. Dagegen sollten SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit Typ-2 Diabetes eingesetzt werden, deren HbA1c Werte > 8% betragen, die keine vorangegangenen Urogenitalinfektionen aufweisen, deren glomeruläre Filtrationsrate > 45 ml/min liegt und die ihr Gewicht reduzieren möchten. Entsprechende Indikationen für die Therapie mit DPP4-Inhibitoren sind HbA1c Werte < 8%, vorangegangene Urogenitalinfektionen und kein gesundheitliches Problem durch das momentane Gewicht.

Fazit zu den SGLT2-Inhibitoren

Vorteile:

- Blutzucker senkende Wirkung (HbA1c Senkung von ca. -0,7 bis -1,0%)
- Geringes Hypoglykämierisiko
- Gewichtsverlust (2-3 kg im Vergleich zu Placebo, mit Plateaufekt)
- Geringe Senkung des systolischen Blutdrucks

Nachteile:

- Risiko von Pilzinfektionen, besonders bei Frauen, jedoch meist harmlos mit geringem Rezidivrisiko
- Langzeiteffekte sind noch nicht bekannt (kardiovaskuläre Studien sind im Gange)

Fazit zu Empagliflozin

- Einfache Anwendung durch einmalige Tagesdosis
- SGLT2-Hemmung: Natürliches symptomfreies Auftreten bei familiärer renaler Glukosurie
- Höchste SGLT2-Spezifität innerhalb der Wirkstoffgruppe

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Quelle: Satellitensymposium "Jusqu'à l'horizon et encore plus loin" der Boehringer Ingelheim AG, Quadrimed, Crans-Montana, 30.1.2015

Unterstützt von Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach