

Frühstückssymposium am KHM

Orchestrierung der Behandlung: Immer gleich alle Register ziehen?

Frühe duale Bronchodilatation bei COPD und die frühe Kombinationstherapie bei Typ-2-Diabetes waren Gegenstand eines von der Firma Boehringer Ingelheim unterstützten Satellitensymposiums am KHM in Luzern.

Welche Patienten profitieren am meisten von einer frühen Bronchodilatation?



Prof. C. Steurer-Stey

Dieser Frage stellte sich **Frau Prof. Dr. med. Claudia Steurer-Stey**, Zürich. COPD könnte auch bedeuten: «Confirm diagnosis and assess severity, Optimise symptoms and function, Prevent deterioration, Develop network and self-management support». Bei Diagnosestellung sind 26% der Patienten im GOLD-Stadium 1, 50% in GOLD 2, in GOLD 3 sind 19% und in GOLD 4 nur 5%. Nicht nur das FEV1, sondern eine Reihe wichtiger Prädiktoren müssen für die Prognose berücksichtigt werden. Diese sind Rauchstatus, BMI, Schweregrad und Symptome, körperliche Leistungsfähigkeit, Exazerbationshäufigkeit und Komorbidität. Ein markanter Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit beginnt bereits im GOLD-Stadium 2 (-29%). Die körperliche Leistungsfähigkeit ist der stärkste Prädiktor für Gesamt mortalität bei COPD. Daneben spielt die Exazerbationshäufigkeit eine wesentliche Rolle. Mit jeder schweren COPD-

Exazerbation steigt das Risiko für weitere Exazerbationen und Mortalität.

Die Therapieziele bei COPD sind: Symptome (rasch und lange) lindern, Progression in frühen Stadien angehen bzw. verzögern, Leistungsfähigkeit steigern, Exazerbationen reduzieren, Lebensqualität und Überleben verbessern.

Management der stabilen COPD: Pharmakotherapie der ersten Wahl entsprechend der GOLD Guidelines (<http://www.goldcopd.org>).

Langwirksame Bronchodilatoren sind die Eckpfeiler der Therapie bei symptomatischen Patienten.

Spiolto® Respimat®

Eine schnelle, lange und stärkere Bronchodilatation bedeutet einen grösseren therapeutischen Nutzen. Der Spiolto® Respimat® vereint die Vorzüge einer Kombination von einem LAMA (long acting muscarinic antagonist) in Form von Tiotropium mit einem LABA (long acting β_2 -adrenoreceptor agonist) als Olodaterol mit einem neuen Device, dem Respimat, einem Vernebler in Taschenformat, welcher die Wirkstoffe in einem feinen, feuchten Nebel unter langsamem Ausströmen an den gewünsch-

ten Wirkungsort in der Lunge bringt. Dies wird bei normaler Einatmung erreicht, so dass insbesondere auch Patienten mit einer schweren COPD davon profitieren. So beträgt die Lungen-deposition mit dem Respimat 51.6%, mit dem Trockenpulverinhalator 17.8% und mit dem Dosieraerosol 11.0% (Abb. 1).

Tiotropium verhindert die Kontraktion und Olodaterol fördert die Relaxation der glatten Muskelzellen. Die Kombination von Tiotropium und Olodaterol führt zu einer wesentlich besseren FEV1-Steigerung (Olodaterol + Tiotropium ergab FEV1 von 201 ml, vs. 123 ml bzw. 109 ml mit Tiotropium- bzw. Olodaterol-Monotherapie).

Die im Laufe einer COPD fortschreitenden Veränderungen des Lungengewebes führen zum Phänomen der überblähten Lunge und zu den Symptomen Husten und Atemnot. Die Vitalkapazität nimmt ab, das Residualvolumen nimmt zu. Die Kombination von Tiotropium/Olodaterol erlaubt eine über den ganzen Tag anhaltende Verbesserung der Lungenüberblähung (Abb. 2).

Zusammenfassend ist die Wirkstoffkombination von Tiotropium und Olodaterol effektiv, v.a. in Bezug auf die Lungenfunktion, Lungenüberblähung, Symptome und Exazerbationshäufigkeit. Zudem gibt die Applikation der Wirkstoffe mit dem Respimat® Gewissheit, dass diese zuverlässig an den Ort der Wirkung gelangen.

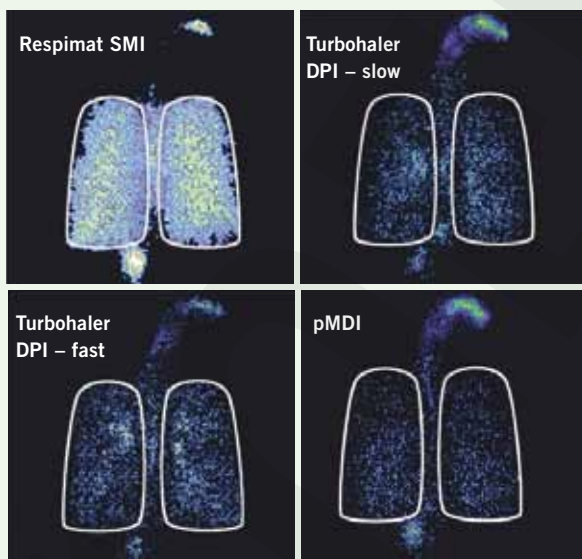


Abb. 1: Typische Szintigraphie von Medikamentendeposition nach Inhalation mit Respimat®, Turbuhaler® DPI mit langsamer und rascher Inhalation sowie einem konventionellen Chlorfluorocarbon Dosieraerosol. Nach Pitcairn G, et al. J Aerosol Med. 2005 Fall;18(3):264-72.

Air Trapping: T+O besser als Monotherapien

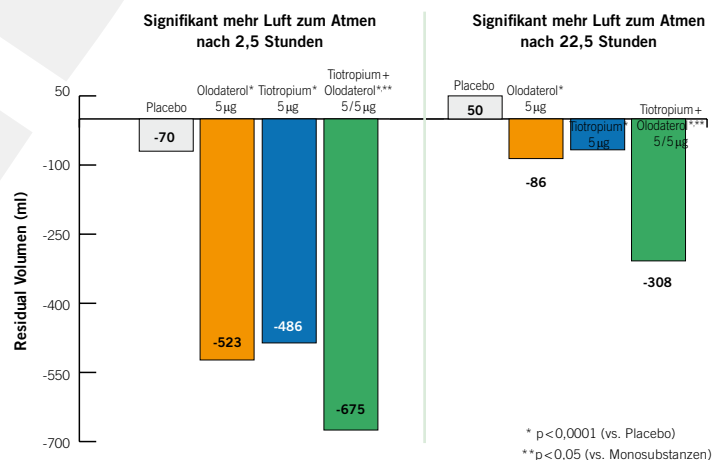


Abb. 2: Gemittelte Abnahme des Residualvolumens (RV) nach 6 wöchiger Therapie mit Placebo, Tiotropium, Olodaterol oder fixer Kombination, jeweils 2 1/2 resp. 22 1/2 Stunden nach Applikation, gemessen mit Ganzkörperplethysmographie. (Beeh KM et al. The 24-hour lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination compared with placebo and monotherapies in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther. (32) 2015 53-59)

Kombinationstherapie bei Typ-2-Diabetes: Was, wann und wieviel?

Eine Analyse zu intensiver Glukosekontrolle bei Typ-2-Diabetes aus den Studien ADVANCE, UKPDS, ACCORD und VADT mit insgesamt 27049 Patienten und 2370 schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen MACE (Major adverse cardiovascular events) (1) ergab eine signifikante Senkung des Risikos für Myokardinfarkt um 15%, Schlaganfall und Hospitalisierung oder Tod wegen Herzinsuffizienz werden nicht signifikant verändert (HR 0.96 bzw 1.00), ebenso wenig die Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod und nicht kardiovaskulärer Tod stellte **Prof. Dr. med. Roger Lehmann**, Zürich fest.



Prof. Dr. med. Roger Lehmann

Wirksamkeits- vs. kardiovaskuläre Outcomestudien (CVOT)

Die Wirksamkeitsstudien haben die Demonstration eines Nutzens zum Ziel. Dabei werden die untersuchten Medikamente einer Vergleichsmedikation oder Placebo gegenübergestellt und es gibt keine Behandlungsadjustierung bei der Zuckersenkung. In den Wirksamkeitsstudien von Empagliflozin wurde zwischen den Behandlungsarmen ein Unterschied beim HbA_{1c} und eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes vs Vergleichstherapie gemessen. Bei den Diabetes CVOTs steht der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit der untersuchten Wirksubstanz im Vordergrund. In den Behandlungsarmen werden gleiche HbA_{1c}-Werte durch Behandlungsadjustierung angestrebt. Das Ziel ist somit eine Noninferiorität bzw. Superiorität der Wirksubstanz vs Placebo nachzuweisen, wobei das Placebo oder die Wirksubstanz zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht wird.

Wie behandeln?

Die CVOTs mit Inkretin-basierten Therapien (DPP4-Inhibitoren und GLP1-Rezeptor Agonisten) EXAMINE (2) (Alogliptin), SAVOR-TIMI-53 (3) (Saxagliptin), TECOS (4) (Sitagliptin) und ELIXA (5) (Lixisenatid) zeigten alle Noninferiorität (HR 1.0). Die EMPA-REG OUTCOME® Studie (6) mit dem SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin fand als erste CVOT Studie bei Diabetes-Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung* eine Senkung des Gesamtmortalitätsrisikos um 32%** und eine Senkung des kombinierten Endpunktes (Zeit bis zum ersten Erreichen des kombinierten Ereignisses bestehend aus kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall). Damit hat die Studie zum ersten Mal die Superiorität eines oralen Antidiabetikums bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit bei T2D Patienten mit hohem Risiko nachgewiesen. Auch die LEADER-Studie mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid hat ihren primären Endpunkt

(kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) erreicht und Noninferiorität und Überlegenheit von Liraglutid vs Placebo nachgewiesen.

Es scheint sich dabei nicht um einen Klasseneffekt zu handeln, da in der ELIXA-Studie eine HR gegenüber Placebo von 1.02, in LEADER (7) dagegen eine HR von 0.87 gefunden wurde. EMPA-REG OUTCOME® und LEADER zeigten praktisch gleiche Risikoreduktionen des primären Outcomes (3-Punkt-MACE) mit -14%** Risikoreduktion in EMPA-REG OUTCOME® und -13% Risikoreduktion in LEADER, aber -32%** Risikoreduktion für Gesamtmortalität in EMPA-REG OUTCOME® vs -15% in LEADER, wie der Referent zeigte. Die NNT, um einen Todesfall bei T2D Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko vorzubeugen, betrug für Empagliflozin 41 (auf die einzige in der Schweiz zugelassene Dosis – 10mg – berechnet) und für Liraglutid 98.

Auswirkungen dieser Resultate auf die Therapie der Typ-2-Diabetes-Kombination: was, wann, wieviel?

Gelten diese Studien für alle Patienten mit Typ-2-Diabetes? EMPA-REG OUTCOME® und LEADER sind Studien an Hochrisikopatienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und/oder reduzierter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz. Dabei wurde ein grosser Effekt in kurzer Zeit (2–4 Jahre) beobachtet. Andere Patienten wurden in diesen Studien nicht untersucht; bei diesen wird mit einem längeren Zeitraum gerechnet, bis ein Effekt auf mikro und makrovaskuläre Komplikationen ersichtlich wird (10–15 Jahre).

Entscheidend bei der Behandlung ist die HbA_{1c}-Senkung ohne Hypoglykämien (Metformin, DPP-4 Hemmer, SGLT-2-Hemmer, GLP-1 RA). Die Therapie hat sich von der Monotherapie mit Metformin über die duale Kombination (bevorzugt: Metformin+SGLT-2 Hemmer), der Tripelkombination (Metformin/SGLT-2 Hemmer, + SU, TZD, DPP-4 und Insulin) zur Quadriple-Kombination (zusätzlich Basalinsulin + Mahlzeiteinsulin oder GLP-1 RA) entwickelt.

Notwendigkeit für neue Empfehlungen

Vonnöten ist ein grösseres Gewicht auf Empagliflozin und Liraglutid, sowie eine einfachere Flow Chart entsprechend der klinischen Charakteristik. Die Schweizer Empfehlungen 2016:

- Präferenzen des Patienten – Vermeiden von Hypoglykämien und Gewichtszunahme, Pille vs Injektion, täglich vs einmal wöchentlich, weniger Pillen (Kombinationstherapien).
- Sicht des Arztes – Ziele und klinisch wichtige Faktoren: Reduktion der Mortalität sowie Reduktion mikrovaskulärer und makrovaskulärer Komplikationen.

Faktoren welche die Therapieentscheidung beeinflussen: Einschränkungen der Nierenfunktion oder anderer Organe (Leber und Herz), Vermeiden von Hypoglykämien und Gewichtszunahme, Wirksamkeit bezüglich HbA_{1c}, Alter und Diabetesdauer, Sicherheit und Nebenwirkungen.

Kombination: Was, wann und wie viel?

Frühe Kombination

- Besseres HbA_{1c} über Jahre, keine «Clinical Inertia», additives Potential der verschiedenen Medikamente

Was?

- Metformin und SGLT-2 Hemmer: billiger, 32%** Mortalitätssenkung (Empagliflozin), oral
- Metformin und GLP-1 RA: teurer, Injektion, 15% Mortalitätssenkung (Liraglutid)
- Alternative DPP-4 Hemmer: billiger, aber kein nachgewiesener kardiovaskulärer Nutzen (kurze Dauer)

Wann?

- 3 Monate Lifestyle, dann Medikamente, Kombination, falls Ziel nicht erreicht. Nicht zu spät v.a. Insulintherapie, auch initial bei Dekompensation

Wieviel?

- Nierenfunktionsstörung GFR <45ml/min: ½ Metformin, Dosisanpassung DPP-4 (ausser Linagliptin)
- Analoges Basalinsulin: Beginn mit 10E und wöchentliche Steigerung um 2 E bis Nüchternblutzucker im Zielbereich (5–8mmol/l, je nach HbA_{1c}-Ziel)

* ≥1 der folgenden Diagnosen: Myokardinfarkt, einfache und multiple disseminierte Arterienkrankheit, instabile Angina Pectoris, Hirnschlag, PAVK

** EMPA-REG OUTCOME® Primärer Endpunkt (gepoolt Empagliflozin 10mg & 25mg [in der Schweiz nicht zugelassen]): kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt und nicht-fataler Hirnschlag (3-Punkt MACE): HR 0.86 (95.02 % CI 0.74, 0.99) p=0.0382, 25mg: HR 0.86 (95 % CI 0.73, 1.02), 10 mg: HR 0.85 (95 % CI 0.72, 1.01). HRs des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte von 10mg resp. 25mg Empagliflozin vs. Placebo waren nahezu identisch mit den gepoolten Analysen.

Literatur:

1. Turnbull FM et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98
2. Zannad F et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76
3. Scirica BM et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26
4. Green JB et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42
5. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57
6. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28
7. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Frühstückssymposium am KHM «Orchestrierung der Behandlung: Immer gleich alle Register ziehen?» 23. Juni 2016, Luzern

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von:

Boehringer-Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach