

KlinFor Update 2016 – Teil 2

Fortbildungsveranstaltung für die Praxis

Von der erfolgreichen St. Galler-Fortbildung KlinFor, die sich 2016 mit dem Update-Konzept eine neue Form gegeben hat, werden im Folgenden die Vorträge über Diabetologie, Kardiologie und Onkologie resümiert.

Diabetologie. Prof. Dr. med. Michael Brändle

Allgemeine Therapieziele, neue Medikamente. Eine Hyperglykämie ist eindeutig mit der Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen assoziiert, so steigt die Prävalenz für Retinopathie ab einem Nüchtern-BZ von 7 mmol/l steil an und auch das relative Risiko für Mikroalbuminurie, Neuropathie und Nephropathie steigt ab einem HbA_{1c} ab 7 progressiv an z.B. Mikroalbuminurie bei HbA_{1c} auf RR 7. Das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen ist nicht ganz so gross, aber mit rund einer Verdoppelung des Risikos für koronare Herzkrankheit, koronaren Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall gegenüber Patienten ohne Diabetes doch klinisch bedeutsam. Auch eine neue schwedische Registerstudie zeigt eine praktisch verdoppelte Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen unter Diabetes Typ2 in allen Altersstufen, ausser bei den >75 Jährigen, wo die Mortalität auch bei den Kontrollen stark zunimmt (19 vs. 17.7%, NEJM 2015;373:1720). Für die Therapieziele ergibt sich eine gute Blutzuckerkontrolle, Verhinderung von akuten und chronischen Diabetes-assoziierten Komplikationen und Verbesserung der Lebensqualität. An antidiabetischen Therapien stehen Medikamente in 8 Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Sulfonylharnstoffe, Metformin, α -Glucosidase-Hemmer, Glinide, Glitazone, Inkretine, SGLT-2-Inhibitoren und Insuline mit ihren Analoga. Sie erlauben, eine pathogenetisch differenzierte Therapie durchzuführen. Beim Diabetes liegt obligat eine reduzierte glukoseinduzierte Insulinsekretion vor, zusätzlich spielt die Insulinresistenz und die gesteigerte hepatische Glukoneogenese eine Rolle. Metformin hemmt die letztere. Glitazone verbessern die Insulinresistenz, Inkretine stimulieren die Insulinsekretion, im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen jedoch glukoseabhängig. Man unterscheidet die Gliptine, DPP-IV-Hemmer (Sitagliptin (Januvia[®], Xelvia[®]), Vildagliptin (Galvus[®]), Saxagliptin (Onglyza[®]), Linagliptin (Trajenta[®]) und Alogliptin (Vipidia[®]) und GLP-1-Analoga (Liraglutid Victoza[®] (1 x tägl.), Exanatid Bydureon[®] und Dulaglutid Trulicity[®] (je 1 x wöchentlich)). Die SGLT-2-Inhibitoren beeinflussen das renale Glukose-Handling, reduzieren einen hohen Anteil der Rückresorption des Zuckergehaltes des Primärharns (rund 160 gr pro 24 Std) und entziehen dem Körper via Glukosurie quantitativ Glukose. In der Schweiz sind Canagliflozin (Invokana[®]), Dapagliflozin (Forxiga[®]) und Empagliflozin (Jardiance[®]) zugelassen. Die neuen Insulinanaloga wirken pathogenetisch wie Insuline, verändern aber durch Modifikation am Molekül die Pharmakodynamik, so gibt Insulin Degludec (Tresiba[®]) über 40 Stunden kontinuierlich Insulin ab mit signifikant reduzierter intraindividuelle Variabilität z.B. im Vergleich zu Insulin Glargin-100, was sich bei vergleichbarer Senkung des HbA_{1c} in einer signifikant reduzierten Rate an Hypo-

glykämien niederschlägt mit entsprechend verbesserter Lebensqualität und reduzierten Folgekosten, allerdings um den Preis eines um 30% höheren Preises im Vergleich zu Levemir[®] oder Lantus[®]. Die Indikation ist gegeben bei Typ 1 Diabetes und niedrigem Insulinbedarf oder schwankendem BZ-Verlauf. In ausgewählten Fällen auch bei Diabetes Typ 2. Ein anderer Ansatz zur Glättung des Wirkungsprofils ist die Konzentration des Wirkstoffes in kleinerem Volumen. So enthält Glargine-300 (Toujeo[®] die gleiche Menge Einheiten von Insulin Glargin wie Lantus[®] in einem Drittel des Volumens. Auch dieser Ansatz führt zu signifikant weniger leichten Hypoglykämien, v.a. nächtlich und verbessert dadurch Lebensqualität und reduziert Folgekosten. Das Präparat ist 6% teurer als Levemir[®] oder Lantus[®]. Die Indikation ergibt sich bei Typ 2 Diabetikern, die Insulinanaloga als Basisinsulin benötigen. Je länger die Wirkungsdauer des gewählten Insulins ist, desto freier kann der Zeitpunkt der Injektion des Basalinsulins gewählt werden. als Regel gilt, bei hohem Morgenwert nach Anstieg in der Nacht Injektion am Abend, bei gutem Morgenwert und ev. nächtlichen Hypoglykämien Injektion Basalinsulin eher am Morgen.



Prof. Dr. med.
Michael Brändle

Endpunkte, Reduktion makro- und mikrovaskulärer Komplikationen, Sicherheitsaspekte. In der EMPA-REG Outcome[®] Studie konnte erstmals für ein neues Antidiabetikum eine Reduktion des kombinierten Endpunktes Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingter Tod (MACE) nachgewiesen werden (NEJM 2015;373:2117). Die NNT für Vermeidung eines kardiovaskulären Todes über 3 Jahre war 41. Eindrücklich ist die Reduktion der Herzinsuffizienz um 35%, was für die guten Resultate möglicherweise von pathogenetischer Bedeutung ist. Aus dem gleichen Datenmaterial liess sich auch eine Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen erkennen, das Neuauftreten oder Verschlechterung einer Nephropathie wurde verlangsamt, wie auch die Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine Albuminurie wurde reduziert (NEJM 2016;375:323). An Sicherheitsdaten ist ein potenziell erhöhtes Frakturrisiko zu erwähnen, für Canagliflozin fanden sich 6 zusätzliche Frakturen auf 1000 Patientenjahre (HR 1.5), für Dapagliflozin eine geringe Steigerung bei Patienten mit CKD Stadium 3, während für Empagliflozin bisher keine Imbalance in der Frakturinzidenz gefunden wurde. Unter allen SGLT-2-Inhibitoren kann selten (0.75 Berichte auf 1000 Patientenjahre) aufgrund verschiedener Mechanismen eine euglykämische Ketoazidose auftreten.

Für Liraglutid folgte 2016 eine Vergleichsstudie gegen Placebo für die gleichen Endpunkte, auch für dieses Medikament konnte eine signifikante Reduktion nachgewiesen werden, um 13% über 4 Jahre für den kombinierten Endpunkt und um 22% für kardiovaskulären Tod, was in einer NNT von 66 über 3 Jahre für MACE resultiert (NEJM 2016;375:311). An Nebenwirkungen sind Hypoglykämien (in 2.4 vs. 3.3%) sowie Gallesteinprobleme und Cholezystitiden erwäh-

nenswert. Natürlich treten auch die substanztypischen Symptome Übelkeit, Erbrechen und Durchfall häufiger auf sowie abdominale Beschwerden und Appetitstörung.

In der 3. Studie mit ähnlichem Resultat wird unter Semaglutid (1x wöchentlich, in der Schweiz noch nicht zugelassen) eine Reduktion von MACE um 26% über 2 Jahre aufgezeigt (NEJM 2016;375:1834).

Neue Therapierichtlinien, SGED. Die Bedeutung einer multifaktoriellen Therapie, bei der neben der BZ-Kontrolle Blutdruck, Dyslipidämie und Rauchen angegangen wird, konnte in der Steno-2 Studie gezeigt werden, in der Interventionsgruppe konnte eine Reduktion der kombinierten kardiovaskulären Ereignisse um relativ 53 und absolut 20%, entsprechend einer NNT von 5, erreicht werden. Auch die mikrovaskulären Komplikationen Nephropathie, Retinopathie und autonome Neuropathie wurden signifikant reduziert. Neu sind nun die Daten des 20-Jahre Follow-up publiziert (Gaede P et al.: Diabetologica 2016; online August 16). Die kardiovaskuläre Mortalität ist um 45% reduziert, die Verzögerung bis zum Auftreten des 1. Ereignisses beträgt 8.1 Jahre! Diese Erkenntnisse münden in die Therapieziele der ESC Guidelines 2013: BD <140/85. LDL-Cholesterin <1.8 mmol/l, HbA1c <7%.

Gemäss der Empfehlungen der SGED 2016 sollen die Präferenzen der Patienten wie insbesondere keine Hypoglykämien, keine Gewichtszunahme und weniger Pillen ebenso berücksichtigt werden wie die ärztlichen Therapieziele einer Reduktion von Mortalität und von mikro- und makrovaskulären Komplikationen und Kosten und Vergütung durch Krankenkassen (www.sgedssed.ch). Pragmatisch kann eine optimale Therapie aufgrund von 4 Fragen geplant werden: e-GFR: <30 ml/min: DPP-4 Hemmer u/o Insulin. e-GFR >30 und <45 ml/min Metformin in Kombination mit SGLT-2, GLP-1RA, DPP-4 Hemmer, Insulin. Kardiovaskuläre Erkrankungen: frühe Kombination Metformin und SGLT-2/GLP-1 RA. Herzinsuffizienz: SGLT-2 (Empagliflozin) und Metformin. Insulinmangel: Insulin, Beginn mit lang- oder ultralang-wirksamen Insulinen.

Kardiologie. Prof. Dr. med. Hans Rickli

KHK: Lipidmanagement und antithrombotische Therapie 2016.

Anhand eines Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit und einem Gesamt-Cholesterin 8.8 bzw. LDL 6.5 mmol/l und Unverträglichkeit für alle Statine wird das mögliche Prozedere diskutiert. Die Prävalenz der Statin-assoziierten Myopathie (SAMS) beträgt mindestens 5%, wobei Rhabdomyolysen mit 0.001% sehr selten sind. Die Lebensqualität und damit die Compliance sind eingeschränkt. Typischerweise beginnen die Symptome der SAMS 4-6 Wochen nach Therapiebeginn und verschwinden innert 3-4 Tagen nach Absetzen. Die Diagnose kann bei Wiederauftreten der Symptome nach Reexposition gestellt werden, wobei eine andere Ursachen von Muskelschmerzen ausgeschlossen werden muss und die Reexposition mit sehr tiefer Dosierung, ev. nur jeden 2. Tag und ev. mit einem anderen Statinpräparat begonnen werden soll. Falls LDL-Ziel mit Statinen allein nicht erreichbar, ev. mit Ezetrol kombinieren. Der allfällige Einsatz eines PCSK-9 Hemmers bei Patienten mit SAMS richtet sich nach der Höhe des LDL-C unter maximaler tolerierter Therapie: PCSK-9-Inhibitoren können bei SAMS Patienten mit hohem Risiko (z.B. nach Myokard-



Prof. Dr. med.
Hans Rickli

infarkt, Progression der Koronarsklerose) und gleichzeitig hohem LDL-C (>3.3mmol/l unter maximal-verträglicher oraler Therapie) als Therapie der dritten Linie eingesetzt werden (mod. nach Schulz et al.: Basic Rex Cardio 2015;110:463). Der Stellenwert von Aspirin in der Primärprävention ist derzeit offen.

Bei der Diagnose eines möglichen akuten koronaren Syndroms hat sich die Bestimmung des hochsensitiven Troponins als bedeutender quantitativer Marker erwiesen, wobei auch bei diesem Test gilt: «Je höher die Sensitivität, desto tiefer die Spezifität». Entsprechend sind Höhe und Dynamik des Messwertes von Bedeutung. Für Thrombozyten-Aggregationshemmer gilt in der Sekundärprophylaxe: Aspirin für alle, zudem in den ersten 12 Monaten nach akutem Koronarsyndrom zusätzlich Ticagrelor oder Prasugrel, falls keine Kontraindikation besteht, ansonsten Clopidogrel, bei höherem Blutungsrisiko ev. nur über 3-6 Monate duale Thrombozyten-Aggregationshemmung. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom vor dem Hintergrund eines nichtvalvulären Vorhofflimmerns gilt: Duale Therapie mit OAK, z.B. NOAKs in erniedrigter Dosis, in Kombination mit Aspirin oder Clopidogrel, zusätzlich nach PCI kurzzeitige Tripeltherapie mit O, A und C über 4 Wochen bei hohem und 6 Monate bei tiefem Blutungsrisiko. Bei Tripeltherapie immer und bei dualer Therapie bei Risikofaktor für GI-Blutung Magenschutz mit einem Protonen-Pumpen Blocker (Off-Label) 40 mg pro Tag.

Herzinsuffizienz, NT-proBNP, neue Medikamente. Die Diagnose einer Herzinsuffizienz basiert nebst Anamnese, klinischem Status und EKG auf einem erhöhten natriuretischen Peptid (BNP >35 oder NP-proBNP >125 pg/ml und einer Echokardiographie, welche aufgrund der Auswurfraction die Diagnose einer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter (<40%, HFrEF), erhaltener (>50%, HFpEF) oder grenzwertiger Pumpfunktion zu stellen erlaubt. Bei Patienten mit HFrEF, die unter voll ausgebauter Therapie mit ACE-I oder ARB, Betablocker und Mineralkortikorezeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben hat sich die Kombination von Sacubitril, das den Abbau von BNP hemmt, mit Valsartan (Entresto®) als doppelt wirksamer Vasodilatator bewährt. Sie erlaubt, das neurohumorale Ungleichgewicht der Herzinsuffizienz zu modulieren. Ein Cave: Trotz besserer kardialer Funktion bleibt BNP aus pharmakologischen Gründen hoch und kann zum Monitoring nicht mehr verwendet werden. V.a. bei Patienten unter 70 Jahren kann mit dieser Behandlung die Prognose sehr günstig beeinflusst werden, bei Verringerung der KV-Mortalität und der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz um je runde 20%. Wegen des Risikos eines Angioödems ist vor Einsatz von Entresto® ein mindestens 36 stündiges ACE-Hemmer-freies Intervall einzuhalten. Wegen der relativ stark blutdrucksenkenden Wirkung sollte der Patient einen Blutdruck von mindestens 95-100 mmHg aufweisen.

Klappenerkrankungen. Die Aortenstenose (AS) weist eine lange latente Periode auf, jedoch ist die Prognose ernst bei Auftreten von Symptomen mit einem mittleren Überleben von 5 Jahren bei Angina pectoris, 3 Jahren nach Synkopen und 2 Jahren nach kardialer Dekompensation. Somit liegt die klinische Herausforderung darin, den richtigen Zeitpunkt für eine Intervention nicht zu verpassen. Nachdem die Diagnose klinisch, auskultatorisch und im Echo gestellt ist, gilt es, den individuellen Verlauf klinisch und echokardiographisch zu erfassen. Dazu werden jüngere Patienten mit leichtgradiger AS alle 2-3 Jahre kardiologisch kontrolliert, bei mittelschwerer jährlich und bei schwerer AS alle 6 Monate, wobei speziell nach Änderung von Symp-

tomen und Belastungstoleranz gesucht und geklärt werden muss, ob die Symptome auf das Konto der AS gehen. Die Bestimmung von BNP ist heute als verlässlicher Verlaufsparameter etabliert.

Wenn der Zeitpunkt für einen Ersatz gekommen ist, stellt sich die Frage nach einer perkutanen Aortenklappenimplantation (TAVI) oder einem chirurgischen Klappenersatz (AKE). Der AKE gilt nach wie vor als Goldstandard mit einem Operationsrisiko <5% unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Bei individuell hohem OP-Risiko (>10%) kann im Herz-Team die Entscheidung für einen TAVI gefällt werden, die ohne Herz-Lungen-Maschine in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. Die Entwicklung geht heute ähnlich wie seinerzeit bei der PTCA dahin, dass wohl in absehbarer Zeit TAVI ohne Herzchirurgie standby vor Ort ein Thema sein wird.

Rhythmologie. Beim Vorhofflimmern (VHF) gilt es, im Zusammenhang mit der oralen Antikoagulation (OAK) eine Reihe von Punkten zu beachten: Eine Konversion ohne antithrombotische Therapie ist nur nach maximal 48-stündigem Flimmern zulässig, wenn >48 Std. oder unbekannt ist eine vorhergehende OAK (mit VKA, INR 2.0–3.0, DOACs oder LMW-Heparin) über mindestens 3 Wochen oder aber der Ausschluss intrakavitärer Thromben mittels transoesophagealer Echokardiographie notwendig. Nach einer Elektro-Konversion in Sinusrhythmus ist unabhängig vom Thromboembolierisiko (CHA₂DS₂-VASC-Score) eine OAK für 4 Wochen und nach Pulmonalvenenisolation für 3 Monate indiziert. Bei VHF bei mechanischen Herzklappen oder mindestens mittelschwerer Mitralstenose ist eine Dauer-OAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten z.B. Marcoumar® indiziert. Bei normalen Herzklappen erfolgt eine Risikostratifizierung anhand des CHA₂DS₂-VASC-Scores, bei 0 inklusive Frauen ohne Risikofaktoren kann auf eine antithrombotische Behandlung verzichtet werden, bei nur einem Risikofaktor ist eine OAK empfohlen und ab 2 für alle Männer und ab 3 für alle Frauen mit VHF indiziert. Heute existiert Evidenz der Klasse I, Level A, dass in dieser Indikation NOAKs gegenüber den VKA bevorzugt werden sollen. Gemäss ESC Richtlinien 2016 steht beim stabilen Patienten mit neu dokumentiertem VHF die Frequenzkontrolle im Vordergrund, bei bestehender LV-Dysfunktion mit Amiodarone, ev. mit Digoxin, ohne LV-Dysfunktion mit einem kardioselektiven Betablocker, Dilzem® oder Isoptin®, ev. in Kombinationstherapie.

Onkologie. Prof. Dr. med. Thomas Cerny

Epidemiologie. Heute sind über 210 verschiedene Krebskrankheiten bekannt, davon treten 16 häufig auf. Bei molekularer Charakterisierung werden über 1000 Subtypen erwartet, was die Berücksichtigung der individuellen molekularen Ebene bei der Therapiewahl, als personalisierte Medizin bezeichnet, zunehmend notwendig machen wird. Als Folge des therapeutischen Fortschritts kann eine fast lineare Abnahme der altersstandardisierten Sterbeziffern seit den 1960er Jahren beobachtet werden. Bei den häufigen Krebsarten ist es in den letzten 20 Jahren zu einem Rückgang der Mortalität um 26% bei den Männern und 19% bei den Frauen gekommen. Entsprechend nimmt die Zahl der Menschen, die mit Krebs leben, kontinuierlich zu.

Ursachen und Prävention. Eine Reihe von Krebsarten tritt als Folge von Infektionen auf, deren besseres Management sich in entwickelten Regionen in einer reduzierten Anzahl entsprechender Krebserkrankungen niederschlägt. Rauchen bleibt ein Risikofaktor ersten Ranges, seit 10 Jahren sinkt die Rate in der Schweiz nicht mehr weiter. Die nationale Strategie gegen Krebs richtet sich auf die schweizweite Implementierung systematischer Screeningprogramme für Darmkrebs, Brustkrebs und Gebärmutterhalskrebs sowie eine klare Stellungnahme zum Screening auf Prostatakrebs.



Prof. Dr. med.
Thomas Cerny

Neue Medikamente und Immuntherapie. Die Immuntherapie mit Antikörpern, welche mit der Blockierung des Immunsystems durch Krebszellen interferieren, hat einen Paradigmenwechsel im Armamentarium gegen Krebs ausgelöst. Es handelt sich um Antikörper gegen PD-1 wie Pembrolizumab, Nivolumab, Avelumab, gegen PD-L1 (Atezolizumab) oder CTL-4 (Ipilimumab). Dabei kann, wie am Beispiel des metastatischen Melanoms gezeigt, durch sinnvolle Kombination von Blockaden verschiedener Signalwege die Ansprechrate optimiert werden und ein Langzeitüberleben bei Krankheiten erreicht werden, für die es noch vor kurzer Zeit keinerlei Hoffnung gab. Eine überwältigende Anzahl von Studien konnte den Nachweis erbringen, dass die Checkpoint-Immuntherapie bei einer Vielzahl von soliden Tumoren wirkt, jedoch meistens nur bei einem Teil der Patienten (McIntyre P. Cancer World 2016). Daneben gibt es weitere Fortschritte, wie z.B. die Behandlung neuroendokriner Tumore mit 177-Dotatate (HR 0.21 vs. Octreotide, Ruzniewski et al. Ann Oncol 2016;Suppl.2: Abstr. O-009) oder der Vorteil von Cabozantinib vs. Everolimus in der Zweitlinientherapie des metastasierenden Nierenzellkarzinoms oder von Lenvatinib vs. Placebo beim Radioiod-refraktären Schilddrüsen-Karzinom (PFS im Median 18.3 vs. 3.6 Monate, Schlumberger, NEJM 2015;372:621). Ein ähnliches Bild gibt sich bei den hämatologischen Neoplasien, so sind z.B. allein gegen das Myelom zwei Proteasom Inhibitoren, ein Immunmodulator, ein HDAC Inhibitor sowie zwei monoklonale Antikörper neu zugelassen.

Kosten. In Anbetracht der eindrucklichen Neuentwicklung von potenten Heilmitteln mit entsprechender Kostenfolge stellt sich die Frage «Wer bekommt dies und wer bezahlt dies»? Eine Umfrage im Rahmen eines Nationalforschungsprojektes hat gezeigt, dass der Betrag, den zu bezahlen eine Population für eine Lebensverlängerung um ein Jahr bei guter Gesundheit bereit ist, eine Abhängigkeit zum Alter aufweist. Für ein Lebensjahr bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahre werden Fr. 250 000, für Erwachsene Fr. 210 000 und für ältere Menschen >70 Jahre Fr. 160 000 toleriert. Im Grossen und Ganzen wurde festgestellt, dass sich die meisten Behandlungskosten am Lebensende innerhalb dieser Bandbreite bewegen und insgesamt nur in 6% überschritten wurden (NFP 67 Beck/CSS-Institut 2016).

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess, Zürich

Quelle: KlinFor Update, 27. Oktober 2016, St. Gallen