

zu Mundtrockenheit und Dysphonie; bezüglich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen waren die Unterschiede nicht signifikant.

#### Kommentar:

Eine steigende Anzahl von klinischen Untersuchungen konnte einen Zusatznutzen von LAMA bei schwerem, trotz Inhalation mit ICS und LABA persistierend unkontrolliertem Asthma zeigen. So haben LAMA kürzlich Einzug in die GINA-Guidelines bei schwerem Asthma gefunden (Global Initiative for Asthma, <https://ginasthma.org/>). Aus Sicht der Atemwegsphysiologie ist dies nachvollziehbar: Der Parasympathikus beeinflusst den Tonus der glatten Atemwegsmuskulatur, Umbaumechanismen bei gesteigerter entzündlicher Aktivität können die neuronale Dichte von parasympathischen Ganglien in der Mukosa erhöhen (neuronale Plastizität). Experimentelle Daten wiesen bereits in älteren Studien auf einen synergistischen Effekt von LABA/LAMA hin. Allerdings werden LAMA schon sehr lange in der Behandlung der COPD verwendet. So mag es erstaunen, dass sie erst kürzlich für die Asthma-Therapie «entdeckt» wurden. In einer Cochrane-Review von 2016

liessen sich vier Studien mit gesamt 1197 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma (FEV1 55 %) finden; eine Untersuchung mit Glycopyrronium (Seebri® u.a.) wurde vorzeitig abgebrochen, die drei anderen verwendeten Tiotropium (Spiriva®), meist über den Misthaler. Hauptresultat war eine (nicht sicher signifikante) Verminderung von Exazerbationen (OR 0,76, 95 % CI 0,57–1,02), allerdings fand sich kein Unterschied in den Hospitalisationen. Der Effekt auf das FEV1 und FVC war signifikant günstig, zudem fanden sich minimale Vorteile zugunsten der Asthma-Kontrolle, was sich aber nicht in einer verbesserten Lebensqualität niederschlug. In den aktuellen GINA-Guidelines (2018) wird empfohlen, bei über 12 Jahre alten Betroffenen mit schwerem Asthma und ungenügender Kontrolle ab Therapiestufe 4, d.h. bei bereits mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Steroiden und LABA Behandelten, Tiotropium über den Nebel-Inhaler (Respimat, „Misthaler“) zusätzlich zu verschreiben. Tiotropium ist sicherlich viel günstiger als die Biologika und der Nutzen ist nicht abhängig davon, ob eine „T2-high“-Situation (mit

Blut-Eosinophilie, erhöhtem FeNO u.a.) vorliegt. So sollte in besagter Situation ein Behandlungsversuch einmal unternommen werden. Andere Präparate als Tiotropium wurden nicht untersucht. Es ist unklar, ob ein Klasseneffekt besteht. Das grosse Verdienst der vorliegenden systematischen Review und Metaanalyse ist die Ergänzung der Daten zwischen 2017 und 2020 unter Einschluss der Studien bei Kindern und Jugendlichen (6–18 Jahre). Erneut resultiert eine Reduktion der Asthma-Exazerbationen, eine leicht verbesserte Asthma-Kontrolle ohne Einfluss auf Lebensqualität und Mortalität. Tiotropium ist ein lang bekanntes, klinisch sehr gut geprüftes und sicheres Medikament. Der Zusatznutzen bei schwerem Asthma besteht in einer leichten Verminderung der ambulant behandelbaren Exazerbationen und einem günstigen Effekt auf die Lungenfunktion. Tiotropium soll nur zusammen mit ICS oder ICS/LABA eingenommen werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat Spiriva® Respimat® ab 6 Jahren zugelassen, GINA empfiehlt den Einsatz als Add-on ab 12 Jahren, in der Schweiz ist Spiriva® Respimat® noch nicht für Asthma zugelassen.

## SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten verbessern die Prognose bei Diabetes

Palmer CS, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573

Zusammengefasst und kommentiert von: Markus Häusermann

#### Zusammenfassung:

SGLT-2-Hemmer – „Gliflozine“ wie z.B. Empagliflozin (Jardiance®) – und GLP-1-Agonisten – „Glutide“ wie z.B. Dulaglutid (Trulicity®) – beeinflussen bei einem Typ-2-Diabetes Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen günstiger als andere Antidiabetika. In einer Netzwerk-Metaanalyse von 764 randomisierten Studien mit insgesamt 421.346 Männern und Frauen wurden die Effekte dieser Medikamentenklassen quantifiziert. Zur Analyse wurden die Diabeteskranken nach Herz-Kreislauf-Risikofaktoren in fünf Kategorien eingeteilt, von geringem bis zu sehr hohem Risiko. In die höchste Risikokategorie kamen Individuen, die neben dem Diabetes sowohl eine etablierte Herz-Kreislauf-Erkrankung als auch eine chronische Nierenerkrankung hatten. Eine Therapie mit SGLT-2-Hemmern oder mit GLP-1-Agonisten, allein oder zusätzlich zu anderen Diabetesmedikamenten, verhinderte für alle geprüften Variablen umso mehr Ereignisse, je höher das Herz-Kreislauf-Risiko war. Beide Medikamentenklassen reduzierten To-

desfälle insgesamt, Herz-Kreislauf-Todesfälle, Myokardinfarkte und Fälle von Nierenversagen. Es gab einige Unterschiede zwischen den beiden Medikamentenklassen: So ereigneten sich mit SGLT-2-Hemmern weniger Todesfälle insgesamt (in der höchsten Risikokategorie 48 weniger je 1000 Behandelte, NNT 21) und weniger Spitaleinweisungen wegen Herzinsuffizienz als unter GLP-1-Agonisten, aber gleich viele Schlaganfälle wie in den Kontrollgruppen. GLP-1-Agonisten verminderten dagegen die Anzahl der Schlaganfälle

desfälle insgesamt, Herz-Kreislauf-Todesfälle, Myokardinfarkte und Fälle von Nierenversagen. Es gab einige Unterschiede zwischen den beiden Medikamentenklassen: So ereigneten sich mit SGLT-2-Hemmern weniger Todesfälle insgesamt (in der höchsten Risikokategorie 48 weniger je 1000 Behandelte, NNT 21) und weniger Spitaleinweisungen wegen Herzinsuffizienz als unter GLP-1-Agonisten, aber gleich viele Schlaganfälle wie in den Kontrollgruppen. GLP-1-Agonisten verminderten dagegen die Anzahl der Schlaganfälle

deutlich. Unter beiden Therapien, etwas mehr mit SGLT-2-Hemmern, kam es zu der erwünschten Gewichtsreduktion. Die Nebenwirkungen entsprachen den Erwartungen: Unter SGLT-2-Hemmern gab es mehr Harnwegsinfekte und unter GLP-1-Agonisten waren schwere gastrointestinale Ereignisse häufiger. Fälle von Ketoazidose waren selten (unter SGLT-2-Hemmern ein Fall je 1000 Behandelte innert 5 Jahren).

#### Kommentar:

Diese aufwändige Metaanalyse bestätigt, dass die neuen Diabetesmedikamente, SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten, bei Typ-2-Diabetes schwere Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, also die „harten“ Endpunkte, besser verhindern als die herkömmlichen Wirkstoffe. Die schön herausgearbeitete Abstufung des Nutzens entsprechend dem Herz-Kreislauf-Risiko

macht die Ergebnisse besonders plausibel und lässt bei hohem Risiko SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Agonisten in der Priorität weit nach vorne rücken. Dies berücksichtigen jetzt sowohl die amerikanischen Richtlinien als auch die neuen Schweizer Diabetesrichtlinien; bei erhöhtem Herz-Kreislauf-Risiko werden diese neuen Medikamentenklassen gleich nach der Lifestyle-Änderung und Metformin empfohlen. Leider beziehen sich die Limitationen in der Kassenzulässigkeit bisher ausschliesslich auf die Blutzuckerziele und berücksichtigen die gute Wirkung der neuen Medikamente bei hohem Herz-Kreislauf-Risiko noch nicht. Die Therapie sollte individualisiert werden: Bei Herzinsuffizienz sollte primär ein SGLT-2-Antagonist eingesetzt werden, bei zerebrovaskulärer Erkrankung ein GLP-1-Agonist. Diesbezüglich ist eine sehr gute, konzise Übersicht im „New

England Journal of Medicine“ [1] erschienen. In der Schweiz ist eine Smartphone-App mit personalisierbaren Empfehlungen für die Diabetes-therapie gratis erhältlich (Play Store für Android, AppStore für iOS; www.diabetesguide.ch); sie wurde im „Swiss Medical Forum“ zusammen mit einer ausgezeichneten Übersicht über die Studienlage und die in der Schweiz erhältlichen Diabetesmedikamente vorgestellt [2].

#### Literatur

1. Kalyani RR. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 384: 1248–60
2. Schneider L, Lehmann R. Swiss Diabetes Guide – Entscheidungshilfe für eine personalisierte Therapie beim Typ-2-Diabetes mellitus. *Swiss Med Forum* 2021; 21: 251–6

## Rheumatoide Arthritis: Biologika oder konventionelle Therapie?

Lund Hetland M, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ* 2020; 371: m4328

Zusammengefasst von: Felix Tapernoux

Kommentiert von: Ivo Büchler

#### Zusammenfassung:

In dieser Doppelblindstudie wurden in 29 nordeuropäischen Kliniken drei Biologika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen bei neu aufgetretener rheumatoider Arthritis mit mittlerer bis schwerer Krankheitsaktivität mit einer konventionellen Therapie verglichen. Vier Gruppen wurden 1:1:1:1 randomisiert. Alle 812 Studienteilnehmenden erhielten Methotrexat und Folsäure. In der Gruppe mit konventioneller Behandlung wurde die Therapie entweder mit Prednisolon oder mit Sulfasalazin (Salazopyrin®) sowie mit Hydroxychloroquin (Plaquenil® u.a.) und intraartikulären Steroidgaben ergänzt. Gruppe 2 erhielt Certolizumab (Cimzia®), Gruppe 3 Abatacept (Orencia®), Gruppe 4 Tocilizumab (Actemra®). Nach 24 Wochen betrug die Remissionsrate unter konventioneller Therapie 42,7 %, mit Certolizumab 46,5 %, mit

Abatacept 52,0 % und mit Tocilizumab 42,1 %. Die Studienverantwortlichen folgern, dass diese Ergebnisse die Wirksamkeit und Sicherheit einer konventionellen Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis auf der Grundlage von Methotrexat in Kombination mit Kortikosteroiden unterstreichen, mit nominell besseren Ergebnissen für Abatacept.

#### Kommentar:

Diese praxisnahe Studie, die auf einen Vergleich mehrerer Biologika mit einer konventionellen Behandlung ausgelegt ist, zeigt für vorgängig unbehandelte Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis und moderater bis schwerer Entzündungsaktivität sehr gute Remissionsraten von 48–56 % nach 24 Wochen in allen Behandlungsarmen. Die Wirkung von Abatacept in Kombination mit Methotrexat ist gegenüber der konventionel-

len Behandlung und Certolizumab sowie Tocilizumab wenig, aber doch signifikant besser, bei einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil. Die konventionelle Therapie war mit Methotrexat 25 mg pro Woche, Prednisolon 20 mg pro Tag in absteigender Dosierung oder Salazopyrin mit Hydroxychloroquin sowie intraartikulären Injektionen in mehrere geschwollene Gelenke intensiv. Dies erklärt die geringen Unterschiede in der Wirkung zu den Biologika-Armen, insbesondere auch in den ersten 4–8 Behandlungswochen. Solche Vergleichsstudien mehrerer Medikamente sind für den rheumatologischen Alltag wichtig, da heute verschiedene potente Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Zu bemerken ist, dass in der Schweiz gemäss der Limitatio vor Beginn einer Behandlung mit einem Biologikum eine konventionelle antientzündliche Basistherapie gefordert ist.