

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Antidiabetische Medikation von
Patienten mit kardiovaskulärer
Erkrankung – Zusammenfassung der
Literatur und Anwendung in der
klinischen Praxis // Antidiabetic
Therapy of Patients with
Cardiovascular Disease**

Niessner A, Sulzgruber P, Alber H
Altenberger J, Clodi M, Fasching P
Francesconi C, Kautzky-Willer A
Mayer G, Podczeck-Schweighofer A
Wapnah L, Drexel H, Koller L
Wascher TC, Huber K

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2018; 25
(5-6), 124-127*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – www.oegkm.net) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.



Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin

Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzensthemen sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatspender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

Weitere Informationen:

www.oegkm.net/kuki

Unterstützende Spenden erbeten an:
IBAN AT20 2011 1827 4316 6202

Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung – Zusammenfassung der Literatur und Anwendung in der klinischen Praxis

P. Sulzgruber¹, H. Alber^{2,3}, J. Altenberger⁴, M. Clodi⁵, P. Fasching⁶, C. Francesconi⁷, A. Kautzky-Willer⁸, G. Mayer⁹, A. Podczech-Schweighofer¹⁰, L. Wapnash¹¹, H. Drexel^{12,13,14}, L. Koller¹, T. C. Wascher¹⁵, K. Huber^{16,17}, A. Niessner¹

Kurzfassung: Typ-2-Diabetiker mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung haben ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (= „major adverse cardiovascular events“; MACE). Verglichen mit kardiovaskulären Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) weisen sie ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für MACE auf. In der Literatur wird ein uneinheitlicher Trend hin zur Reduktion von MACE mittels blutzuckersenkender Medikamente beschrieben. Rezente Daten deuten darauf hin, dass eine MACE-Reduktion aber spezifischen Antidiabetika wie etwa dem Natrium-Glukose-Ko-Transporter-2-(SGLT-2-) Inhibitor Empagliflozin sowie dem Glucagon-like Peptide-1- (GLP-1-) Rezeptor-Agonisten (RA) Liraglutid zuzuschreiben ist. Die aktuelle Arbeit fasst die Evidenz zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch Antidiabetika zusammen und

bespricht Therapieempfehlungen zum medikamentösen Management von Patienten mit Typ-2-Diabetes und klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankungen.

Schlüsselwörter: Antidiabetika, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen

Abstract: Antidiabetic Therapy of Patients with Cardiovascular Disease – A Review of Current Literature and Implementation in Clinical Practice. Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and concomitant cardiovascular disease have an increased risk for major cardiac adverse events (MACE). Compared to those individuals with cardiovascular disease but without T2DM the risk for MACE is approximately 1.7-fold increased. Inconsistent results for a re-

duction of cardiovascular events with antidiabetic drugs have been reported. Recent publications however suggest that specific antidiabetic drugs such as the sodium-glucose-cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin and the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (RA) liraglutide reduce the cardiovascular risk. This present manuscript aims to summarize the currently available data about the effect of antidiabetic agents on the cardiovascular outcome in individuals with T2DM and cardiovascular disease. Treatment strategies for the pharmacotherapeutic management of patients with T2DM and cardiovascular disease are also discussed. **J Kardiologie 2018; 25 (5-6): 124-7.**

Key words: Antidiabetic pharmacotherapy, diabetes mellitus Type II, cardiovascular disease

Hintergrund

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und klinisch manifester kardiovaskulärer Ko-Morbidität kann eine adäquate glykämischen Kontrolle mit einem HbA_{1c} < 7 % – zusätzlich zu therapeutischen Interventionen wie Lipid- und Blutdruckkontrolle, RAAS-Blockade und Lebensstilveränderungen – als primärer therapeutischer Ansatz angesehen werden. Dies dient insbesondere dazu, um mikrovaskuläre Komplikationen sowie eine langfristige Progression der Atherosklerose zu verhindern und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (= „major adverse cardiovascular events“; MACE) vorzubeugen.

Dementsprechend bekundete die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA), dass eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle zur Reduktion der

kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ein hoch priorisiertes Ziel in der Therapie von Patienten mit T2DM sein sollte. Ebenso raten die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen dazu, eine antidiabetische Pharmakotherapie bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Patientenversorgung zu etablieren. Da sich die Datenlage hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit jener antidiabetischen Wirkstoffe als nicht konklusiv darlegte, verlangten internationale Behörden profunde Daten zur kardiovaskulären Sicherheit jener Substanzen. Diese wurde folglich durch Phase-III- als auch Postmarketing-Studien illustriert, welche es uns nun ermöglichen, die substanzspezifischen Eigenschaften hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikoreduktion zusammenzufassen und letztendlich Therapieempfehlungen zu besprechen.

Antidiabetische Substanzen mit positiven Effekten auf das kardiovaskuläre Outcome

In großen randomisierten und kontrollierten Studien konnte rezent ein positiver Effekt von Natrium-Glukose-Ko-Transporter-2- (SGLT-2-) Inhibitoren, sowie Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) auf die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden (Abb. 1).

Die Effekte des SGLT-2-Inhibitors **Empagliflozin** wurden im Vergleich zu Placebo bei 7020 Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Ko-Morbidität in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie untersucht. Der primäre Endpunkt (definiert als nicht-letaler Myokardinfarkt [MI], nicht-letaler Insult und kardiovaskuläre Mortalität) konnte nach einem

Eingelangt und angenommen: 11. April 2018

Aus der ¹Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung Kardiologie; dem ²Klinikum Klagenfurt, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie; dem ³Karl-Landsteiner-Institut für interdisziplinäre Forschung, Münster/Tirol; dem ⁴Rehabilitationszentrum Großgmain; dem ⁵Barmherzige Brüder Konventhospital Linz, Abteilung für Innere Medizin; dem ⁶Wilhelminenspital, 5. Medizinische Abteilung, Wien; der ⁷Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland; der ⁸Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel; der ⁹Medizinischen Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin IV; dem ¹⁰SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, 5. Medizinische Abteilung, Wien; dem ¹¹Herz-Kreislauf-Zentrum, Groß Gerungs; dem ¹²Schweizer Herzzentrum, Universitätsspital Bern, Abteilung für Angiologie, Schweiz; dem ¹³Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment VIVIT Forschungsinstitut, Feldkirch; der ¹⁴Privaten Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein; dem ¹⁵Hanusch Krankenhaus, 1. Medizinische Abteilung, Wien; dem ¹⁶Wilhelminenspital, 3. Medizinische Abteilung, Wien; der ¹⁷Sigmund Freud Universität, Medizinische Fakultät, Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Dr. Alexander Niessner, MSc, FESC, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: alexander.niessner@meduniwien.ac.at

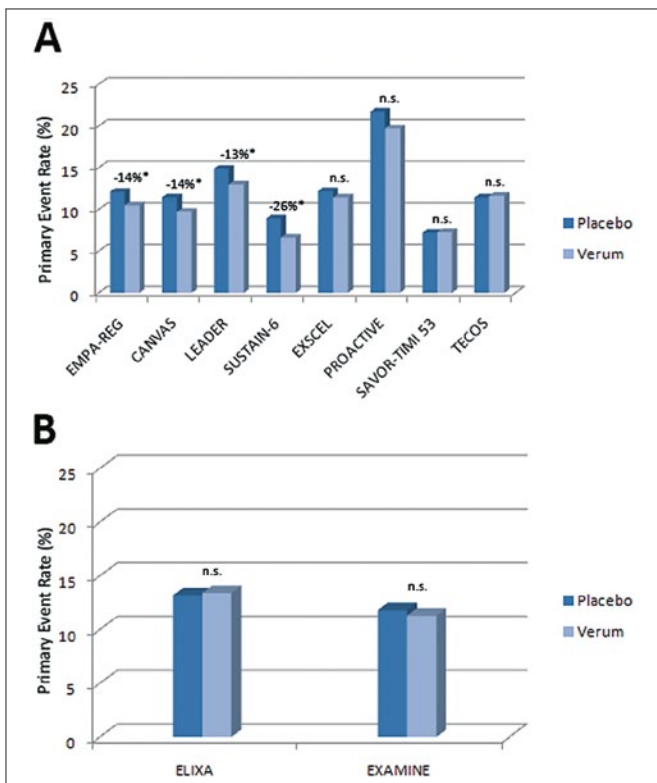


Abbildung 1: Inzidenz des primären kardiovaskulären Endpunktes innerhalb der entsprechenden randomisierten kontrollierten Studien zur antidiabetischen Pharmakotherapie. Panel A zeigt Studien an Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Ko-Morbidität, während sich die in Panel B angeführten Studien auf Probanden mit akutem Koronarsyndrom beziehen. Die angeführten Zahlen beziehen sich auf eine relative Risikoreduktion. * $p < 0,05$.

Aus [1] mit Genehmigung von Oxford University Press.

medianen Beobachtungszeitraum von 3,1 Jahren um 14 % reduziert werden („number needed to treat“ [NNT] von 61). Die Reduktion des primären Endpunkts wurde insbesondere durch eine relative Risikoreduktion (RRR) der kardiovaskulären Mortalität von 38 % (NNT = 45) erreicht. Parallel dazu konnten die Gesamt-Mortalität um 32 % (NNT = 39) und die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz (HI) um 35 % gesenkt werden (NNT = 72). Jedoch war die Therapie mit Empagliflozin mit einem erhöhten Risiko für genitale Infektionen assoziiert („number needed to harm“ [NNH] von 22). Hinsichtlich des nephro-protectiven Potenzials von Empagliflozin zeigte die Studie, dass die Rate an Patienten, welche eine akute Niereninsuffizienz während der Observation erlitten, in der Empagliflozin-Gruppe niedriger war (5,2 % vs. 6,6 %) als mit Placebo, sowie dass die Nierenfunktion – unabhängig von der Dosierung – besser als in der Kontrollgruppe erhalten blieb.

Ebenso konnte das CANVAS-Programm eine relative Risikoreduktion von 14 % der primären Endpunkte durch **Canagliflozin** – einem weiteren SGLT-2-Inhibitor – nachweisen, allerdings war in einer explorativen Analyse kein Effekt auf die Gesamt-Mortalität zu verzeichnen. Zusätzlich zeigte sich – wie bereits bei Empagliflozin – eine Reduktion der Hospitalisierungen für HI um 33 %. Allerdings führte Canagliflozin zu einem Anstieg von Amputationen (besonders bei Patienten mit vorbestehender schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit), Frakturen sowie Infektionen der Genitalien. Zusammenfassend muss dementsprechend festgestellt werden, dass beide SGLT-2-Inhibitoren Vorteile hinsichtlich

der Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung im Sinne eines „proof of concept“ zeigen, Canagliflozin aber aufgrund der beschriebenen spezifischen Nebenwirkungen differenziert eingesetzt werden sollte.

Auch der GLP-1-RA **Liraglutid** wurde in der LEADER-Studie bei 9340 T2DM-Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder einem Alter ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor, welcher einen Endorganschaden suggeriert, mit Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt (= nicht-letaler MI, nicht-letaler Insult und kardiovaskuläre Mortalität) war signifikant um eine RRR von 13 % reduziert (NNT = 55), welche insbesondere aus einer 22%igen RRR der kardiovaskulären Mortalität (NNT = 79) resultierte. Auch die Gesamt-Mortalität konnte signifikant um 15 % (NNT = 71) durch Liraglutid reduziert werden. Während die gesamte Abbruchrate durch Nebenwirkungen signifikant seltener war, wurde das Medikament aufgrund von gastrointestinalen Symptomen (NNH = 79) und dem Auftreten einer akuten Cholezystitis oder Cholezystolithiasis (NNH = 85) signifikant häufiger gegenüber Placebo abgesetzt. In der SUSTAIN-6-Studie konnte die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch einen weiteren GLP-1-RA – in diesem Fall das 1× wöchentlich zu applizierende **Semaglutid** – bestätigt werden, wo eine RRR um 26 % erreicht wurde. Die Substanz ist in Österreich jedoch derzeit noch nicht am Markt. In Bezug auf renale Endpunkte zeigten sich in der LEADER-Studie vor allem positive Effekte hinsichtlich einer Progressionshemmung der Albuminurie.

■ Antidiabetische Substanzen mit neutralem sowie potenziell positivem Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko

Andere randomisierte kontrollierte Studien zur antidiabetischen Therapie haben zwar keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich MACE und tödlichen kardiovaskulären Ereignissen gezeigt, jedoch einen Trend zur kardiovaskulären Risikoreduktion dargelegt. Abbildung 1 gibt hierzu einen Überblick.

Der Insulin-Sensitizer (Thiazolidinedion) **Pioglitazon** wurde bei 5238 Patienten mit T2DM in der PROACTIVE-Studie mit Placebo verglichen. Hier konnte kein signifikanter Einfluss auf den gemeinsamen primären Endpunkt (= Intervention einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, akutes Koronarsyndrom, koronare Interventionen und Mortalität jeglicher Genese) gezeigt werden. Jedoch zeigte sich eine signifikante Reduktion des sekundären Triple-Endpunkts (= Gesamt-Mortalität, nicht-tödlicher MI und Insult) um 16 % (NNT = 49). Die Inzidenz von Ödemen (NNH = 12) sowie Hospitalisierungen aufgrund von HI (NNH = 62) war jedoch in der Pioglitazon-Gruppe deutlich erhöht. In der IRIS-Studie konnten die positiven kardiovaskulären Effekte von Pioglitazon folglich auch bei Patienten ohne T2DM bestätigt werden.

Hinsichtlich Dipeptidyl-Peptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren wurde der Wirkstoff **Saxagliptin** in der SAVOR-TIMI-53-Studie bei 16.492 Patienten mit T2DM und kardiovaskulären Ko-Morbiditäten mit Placebo verglichen. Die Studie zeigte eine Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Place-

bo hinsichtlich des primären Endpunktes (= nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Insult, kardiovaskuläre Mortalität) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 2,1 Jahren. Die Rate an Hospitalisierungen aufgrund einer HI zeigte sich um 27 % erhöht (NNH = 140) – diese war jedoch auf die ersten 12 Monate nach Therapiebeginn limitiert. Die TECOS-Studie mit **Sitagliptin** an 14.671 Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Ko-Morbidität zeigte in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine Nicht-Unterlegenheit im Hinblick auf kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlichen MI, nicht-tödlichen Insult, Hospitalisierung wegen HI oder dem Auftreten einer instabilen Angina-pectoris-Symptomatik.

In der rezent erschienenen EXSCEL-Studie, welche sich dem GLP-1-RA **Exenatid** widmete, konnte keine Reduktion der Endpunkte dargelegt werden – jedoch wurde die Gesamt-Mortalität um 14 % gesenkt (NNT = 100).

Ebenfalls wurden die Effekte einer antidiabetischen Therapie durch den GLP-1-RA **Lixisenatid** sowie den DPP-4-Inhibitor **Alogliptin** bei Patienten mit rezentem, akutem Koronarsyndrom (ACS) untersucht. Weder in der ELIXA-Studie mit Lixisenatid noch in der EXAMINE-Studie mit Alogliptin konnte ein signifikanter Effekt hinsichtlich einer kardiovaskulären Endpunktreduktion detektiert werden.

■ Zusammenfassung der derzeitigen Studienlage

Bei Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung soll eine spezifische antidiabetische Pharmakotherapie basierend auf ihrem positiven Einfluss auf MACE sowohl in Phase III- als auch in Post-marketing-Studien in Betracht gezogen werden. Diesbezüglich wurden von der EMA die Verbesserung der glykämischen Kontrolle und die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse als wichtigste Ziele in der Behandlung von T2DM definiert. Ebenso raten die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, sowie ein rezent Positionspapier der Arbeitsgruppe für Kardiovaskuläre Pharmakotherapie der ESC, einen SGLT-2-Inhibitor zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in den therapeutischen Prozess von Patienten mit T2DM zu implementieren.

Basierend auf der derzeitigen Studienlage konnten die in Österreich verfügbaren Substanzen **Empagliflozin** und **Liraglutid** die Rate an MACE bei Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung reduzieren, wodurch jene als präferierte Therapieoptionen betrachtet werden können. Retrospektive Daten zeigen, dass der Effekt auf die Hospitalisierungsrate aufgrund von HI sowie auf Mortalität auch bei weiteren SGLT-2-Inhibitoren zu verzeichnen ist und dementsprechend möglicherweise einen Klasseneffekt darstellt. Dies muss allerdings noch in aktuell laufenden randomisierten Studien für **Dapagliflozin** (DECLARE-TIMI58-Studie an 17.269 Patienten; Ergebnisse sind noch 2018 zu erwarten) und **Ertugliflozin** (VERTIS CV; Ergebnisse sind bis Ende 2019 zu erwarten) bestätigt werden. Im Hinblick auf die DPP-4-Inhibitoren **Saxagliptin** und **Sitagliptin** sowie den GLP-1-RA **Exenatid** zeigt die derzeitige Studienlage einen neutralen beziehungsweise potenziell positiven Effekt auf die jeweiligen kardiovaskulären Endpunkte bei Patienten mit sta-

bilen kardiovaskulären Erkrankungen oder einem erhöhten Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen.

Der ökonomische Aspekt, die langjährige klinische Erfahrung und der sichere Einsatz in Kombination mit anderen Pharmaka legt nahe, **Metformin** weiterhin als das Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit evidentem T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung anzuwenden.

■ Klinische Anwendung

Empagliflozin

Neben der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte legen weitere positive Effekte von Empagliflozin wie etwa Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung die klinische Anwendung nahe. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz z. B. bei bekannter eingeschränkter Linksventrikelfunktion, aber möglicherweise auch für Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion.

Eine Limitation in der klinischen Anwendung stellt eine eingeschränkte Nierenfunktion dar. Auch wenn die klinischen Daten zeigen, dass diese Patientengruppe vermutlich ebenso von einer Endpunktreduktion profitieren, ist Empagliflozin derzeit nur bis zu einer GFR von 45 ml/min zugelassen. Für eine Erstverschreibung ist laut österreichischem Erstattungskodex eine insuffiziente Blutzuckerkontrolle mit einem HbA_{1c} von > 7 % unter laufender antidiabetischer Therapie notwendig. Bei Patienten mit vorbestehenden urogenitalen Infekten ist Vorsicht geboten. Auch ist insbesondere bei älteren Patienten (> 85 Jahre) bei Verwendung der höheren Empagliflozindosierung (25 mg) das Risiko einer Exsikkose zu beachten. Unter anderem scheint es hier sinnvoll, eine allfällige weitere diuretische Therapie anzupassen. Auch soll die Therapie mit Empagliflozin bei Patienten, welche für größere chirurgische Eingriffe oder schwere internistische Erkrankungen hospitalisiert wurden, wegen des erhöhten Ketoazidosisrisikos rechtzeitig abgesetzt werden. Auch Typ-I-Diabetes stellt eine Kontraindikation für die Verwendung von Empagliflozin dar, dabei ist insbesondere auf die Erkennung von im Erwachsenenalter auftretendem Typ-I-Diabetes (LADA) zu achten.

Liraglutid

Auch bei Liraglutid spricht neben der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte eine Gewichtsreduktion für eine klinische Anwendung. Weiters spricht eine prononcierte Zuckersenkung für die Verwendung von Liraglutid. Dafür ist eine Einschulung des Patienten in die subkutane Verabreichung notwendig. Vorsicht geboten ist bei Patienten mit vorbestehenden Gallenwegserkrankungen. Auch ist der Patient über die Möglichkeit einer meist vorübergehenden Übelkeit zu informieren.

Die Verschreibung von Liraglutid ist derzeit nur als Drittlinientherapie bei Patienten mit einem HbA_{1c} > 8 % und einem Body-mass-Index > 30 kg/m² zugelassen und darf nur durch Fachärzte für Innere Medizin mit Erfahrung auf dem Gebiet der Diabetes-Behandlung oder durch spezialisierte Zentren verschrieben werden. Weiters schreibt der Austria Codex vor, dass Liraglutid nicht mit SGLT-2-Inhibitoren kombiniert werden darf. Ebenso muss nach einer 6-monatigen Einnahme

eine Reduktion des HbA_{1c} von 1 % und eine Gewichtsreduktion von 3 kg zu verzeichnen sein, um eine weitere Therapie mit dem Präparat zu rechtfertigen, was dementsprechend eine klinische Implementierung derzeit deutlich erschwert.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann anhand der derzeitigen Studienlage dargelegt werden, dass im Falle des Nichterreichens des Therapieziels mit Metformin insbesondere Empagliflozin und Liraglutid bei Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Ko-Morbidität zu präferieren sind.

Die Initiierung einer antidiabetischen Therapie in der besagten Patientengruppe soll vornehmlich unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risikoreduktion der jeweiligen Wirkstoffe getätigt werden. Diese wurde bisher jedoch erst – wie oben dargelegt – für Empagliflozin und Liraglutid nachgewiesen. Die klinischen Charakteristika sowie die jeweiligen Vor- und Nachteile von Empagliflozin und Liraglutid sind in Tabelle 1 dargestellt.

Leider gibt es sowohl für Empagliflozin, aber ganz besonders für Liraglutid derzeit noch Verschreibungshürden, die einen sinnvollen Einsatz dieser Substanzen behindern und damit auch eine optimale Betreuung von kardiovaskulären Patienten mit T2DM. Man kann nur hoffen, dass sich diese Situation aufgrund der vorliegenden Daten rasch verbessert.

Die Anwendung von Substanzen mit neutralem oder sogar potenziell vorteilhaftem Effekt auf die MACE-Rate wie etwa Pioglitazon, Exenatid, Saxagliptin und Sitagliptin ist zu überlegen. Basierend auf den derzeit in der Literatur verfügbaren Daten empfehlen wir die präferierte Verwendung von Antidiabetika mit kardiovaskulärer Risikoreduktion, die z. B. durch folgenden Textbaustein für Arztbriefe gefördert werden kann:

„Bei etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und Typ-2-Diabetes wird die Verwendung einer antidiabetischen Therapie mit kardiovaskulärer Risikoreduktion empfohlen. Diese wurde bisher für Empagliflozin und Liraglutid nachgewiesen. Die Medikamente sollen nach Berücksichtigung allfälliger Kontraindikationen eingesetzt werden. Weiterhin ist auf das Erreichen einer guten Blutzuckereinstellung mit einem HbA_{1c} von < 7 % zu achten.“

■ Interessenkonflikt

H. Alber: Vortrags- und Beratungshonorare von Novo Nordisk und Boehringer Ingelheim erhalten

J. Altenberger: keiner

M. Clodi: Vortrags- und Beratungshonorare von Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi und Eli Lilly erhalten

Tabelle 1: Charakteristika zur klinischen Anwendung von Empagliflozin und Liraglutid im Vergleich

	Empagliflozin EMPA-REG-Outcome [2]		Liraglutid LEADER [3]	
Effekte auf das Outcome	RRR	(KI)	RRR	(KI)
3-Punkte-MACE	–14 %	(–1 % bis –26 %)*	–13 %	(–3 % bis –22 %)*
CV-Mortalität	–38 %	(–23 % bis –51 %)*	–22 %	(–7 % bis –34 %)*
Gesamt-Mortalität	–32 %	(–18 % bis –43 %)*	–15 %	(–3 % bis –26 %)
Nicht-tödlicher AMI	–13 %	(+9 % bis –30 %)	–12 %	(+3 % bis –25 %)
Nicht-tödlicher Insult	+24 %	(+67 % bis –8 %)	–11 %	(+11 % bis –28 %)
Hospitalisierung für HI	–35 %	(–15 % bis –50 %)*	–13 %	(+5 % bis –27 %)
Indikation zur Verschreibung (Erstattungskriterien)				
Nierenfunktion	> 60 ml/min Neueinstellung > 45 ml/min Weiterverschreibung		> 30 ml/min	
HbA _{1c}	> 7 %		> 8 %	
Body-mass-Index			> 30 kg/m ²	
Vorteilhafte kardiovaskuläre Begleiteffekte				
Gewichtsreduktion	+		+	
Blutdrucksenkung	++		+	
Risikoreduktion bei manifester HI	++		(+) (+)	
Nebenwirkungsprofil				
Urogenitale Infekte	++ (NNH: 22)		0	
GI-Komplikationen	0		+ (NNH: 79)	
Cholezystitis, -lithiasis	0		+ (NNH: 85)	
AMI = akuter Myokardinfarkt; GI = gastrointestinal; HI = Herzinsuffizienz; KI = Konfidenzintervall; MACE = major cardiac adverse events; NNH = number needed to harm; RRR = relative Risikoreduktion; *statistisch signifikante Ergebnisse.				

AMI = akuter Myokardinfarkt; GI = gastrointestinal; HI = Herzinsuffizienz; KI = Konfidenzintervall; MACE = major cardiac adverse events; NNH = number needed to harm; RRR = relative Risikoreduktion; *statistisch signifikante Ergebnisse.

P. Fasching: Studienbeteiligung P.I. ELIXA-Studie und EMPA-REG-Outcome Studie; Vortragstätigkeit und wissenschaftliche Beratungstätigkeit für Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, Astra Zeneca, Takeda, Servier, Novartis, MSD in den letzten 3 Jahren.

C. Francesconi: keiner

H. Drexel: keiner

K. Huber: Lecture fees für Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk

A. Kautzky-Willer: Honorare für Vortragstätigkeit von Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD erhalten

L. Koller: keiner

G. Mayer: Sprecher- bzw. Beraterfunktion für Boehringer Ingelheim, Jansen, Astra Zeneca, Eli Lilly

A. Niessner: Lecture fees für Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca und Novo Nordisk

A. Podczec-Schweighofer: keiner

P. Sulzgruber: keiner

L. Wapnash: keiner

T. Wascher: keiner

Literatur:

1. Niessner A, Tamargo J, Koller L, Saely CH, Schmidt TA, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J 2017; [Epub ahead of print].

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–28.

3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.

Weiterführende Literatur: bei den Autoren.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung