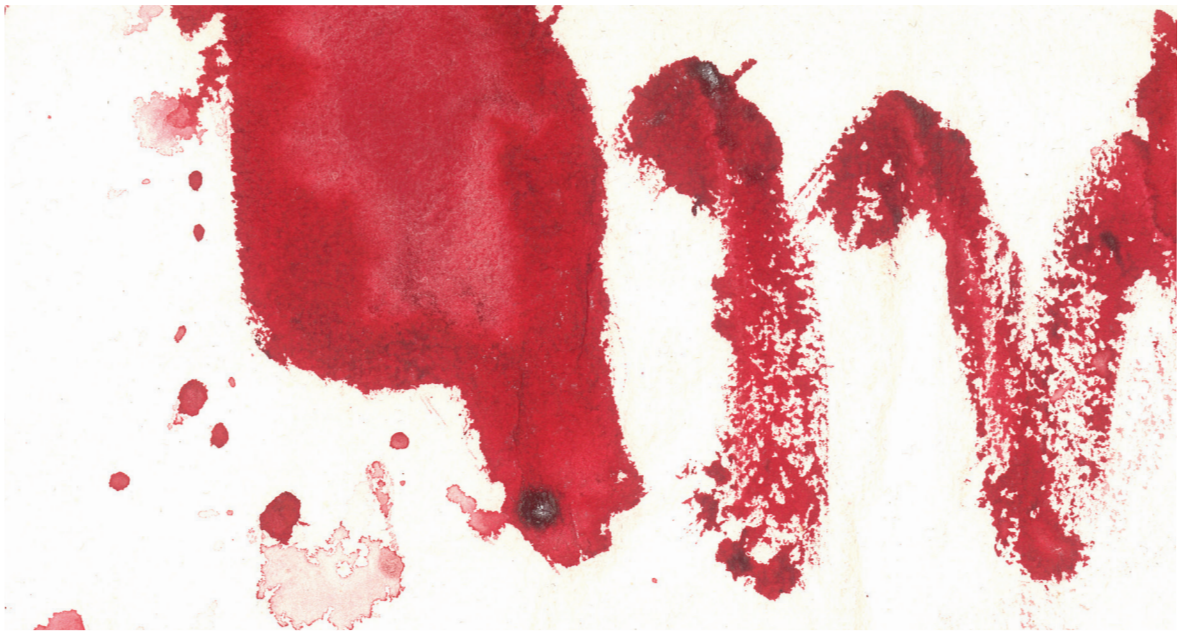
# „Der Patient mit Diabetes mellitus: Können wir das kardiovaskuläre Risiko positiv beeinflussen?“

Samstag, 29. September 2018

Loisium, Langenlois



# Faculty

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**
Abteilung für Innere Medizin V
Wilheminenspital Wien

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank**
Universitätsklinik für Innere Medizin
Universitätsklinikum Tulln

**Ass. Dr. Philipp Lopatka**
Universitätsklinik für Innere Medizin
Universitätsklinikum Tulln

**Prim. Dr. Christian Schelkshorn**
Abteilung für Innere Medizin
Landesklinikum Stockerau

**Prim. Univ.-Doz. Dr. Harald Stingl**
Abteilung für Innere Medizin
Landesklinikum Melk

**OA Dr. Andreas Stümpflen**
1. Chirurgische Abteilung
Krankenhaus Hietzing

# Programm

Vorsitz: H. Frank, P. Fasching

09:00 - 09:25 H. Frank, Tulln
**Plättchenhemmung bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Primär- und Sekundärprävention**

09:35 - 10:00 Ch. Schelkshorn, Stockerau
**Optimierung des CV Risikos: Weg von den Laborwerten – hin zu harten Endpunkten**

10:10 - 10:35 Ph. Lopatka, Tulln
**Wann soll mit der richtigen antidiabetischen Therapie begonnen werden?**

**Pause**

11:00 - 11:25 A. Stümpflen, Wien
**Kann antidiabetische Therapie die PAVK günstig beeinflussen?**

11:35 - 12:00 H. Stingl, Melk
**Individualisierte Lipidtherapie beim Patienten mit Diabetes mellitus**

12:10 - 12:35 P. Fasching, Wien
**Antidiabetische Therapie bei kardiovaskulären Risikopatienten**

# Plättchenhemmung bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Primär- und Sekundärprävention

H. Frank, Tulln

Daten aus Studien von Aspirin zur Primärprophylaxe beruhten bislang nur auf Subgruppenanalysen oder sekundären Auswertungen. Epidemiologische Daten, nach denen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetes mellitus um das Zwei- bis Vierfache erhöht ist und somit etwa der Situation von Nichtdiabetikern nach einem ischämischen Ereignis entspricht, haben Aspirin als Medikament für die Primärprävention favorisiert. Zu dem hohen Risiko bei Diabetes mellitus soll unter anderem eine gestörte Plättchenfunktion beitragen. So werden Thromboxan A2 vermehrt, Prostazyklin und Stickstoffmonoxid (NO) in verringertem Maße gebildet. Aufgrund der Hyperglykämie und der damit einhergehende endotheliale Dysfunktionen liegt bei Diabetikern somit ein Milieu der erhöhten Thrombogenität vor. Das heißt, daß auch hier die endotheliale Dysfunktion mit ihren Entzündungskaskaden Ausgangspunkt der Atherosklerosebildung ist.

Eine Metaanalyse der Antithrombotic Trialist's Collaboration (ATT) aus dem Jahr 2009 ergab lediglich eine relative Risikoreduktion durch Aspirin von 12% (Absolute RR 0,07%) ohne Senkung der Mortalität. Dem gegenüber steht ein erhöhtes Risiko nicht nur für GI-Blutungen sondern insbesondere für hämorrhagische Insulte in der Aspirin-Gruppe (RR = 1.32, P = 0.01), sodass bisherige Empfehlungen der europäischen Guidelines die Primärprophylaxe mit Low-Dose ASS nur in Erwägung ziehen. Bei Patienten mit Diabetes war in der ATT Studie die relative Risikoreduktion auch 12% (Absolute RR 0,24%/Jahr).

Laut der kürzlich publizierten ASCEND-Studie kann Aspirin bei Diabetikern, die noch keine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben, wirksam Herzinfarkten und Schlaganfällen vorbeugen, aber es kann zu starken Blutungen kommen. Für die ASCEND-Studie wurden zwischen 2005 und 2011 insgesamt 15.480 Patienten mit Diabetes untersucht, die keine kardiovaskuläre Vorerkrankung aufwiesen. Sie erhielten entweder 100 mg Aspirin täglich oder Placebo. Während einer durchschnittlichen Follow-up-Periode von 7,4 Jahren erlitten 8,5 Prozent der Patienten in der Aspirin-Gruppe ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall oder TIA), in der Placebo-Gruppe waren es 9,6 Prozent. Bei 11 von 1.000 Teilnehmern ließ sich also ein solches Ereignis vermeiden, das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 12 Prozent.

Dem gegenüber gab es bei 4,1 Prozent der Studienteilnehmer in der Aspirin-Gruppe schwere Blutungen, und bei 3,2 Prozent in der Placebo-Gruppe: 9 von 1.000 Teilnehmern hatten also eine Aspirin-bedingte schwere Blutung, das entspricht einer relativen Risikozunahme von 29 Prozent. Nutzen und Risiko der Aspirin-Prophylaxe hielten sich also die Waage. Zwei weiter Studien zu diesem Thema, die auch erst seit einigen Wochen publiziert wurden, die ARRIVE und die ASPREE Studie, kamen beide zum selben Ergebnis, obwohl diese Studien nicht nur auf Diabetes gerichtet waren. In der ARRIVE Studie wurden 12546 Patienten mit einem mittleren kardiovaskulären Risiko eingeschlossen, jedoch keine Diabetiker. Der Beobachtungszeitraum betrug 9 Jahre und die Endpunkte waren CV Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina, CVI oder TIA. Das Ergebnis war, daß Aspirin im Vergleich zu Placebo in dieser Patientengruppe mit mittlerem CV Risiko die kardiovaskulären Ereignisse nicht reduzieren konnte. In der ASPREE Studie wurden ausschließlich ältere Patienten ab einem Alter von 70, die keine kardiovaskulären Vorerkrankungen aufwiesen, eingeschlossen. Insgesamt wurden 19114 Personen (11% Diabetiker) randomisiert und die Endpunkte waren größere Blutungen, CV Tod, Myokardinfarkt, CVI oder Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse waren, daß Aspirin in der Primärprävention bei älteren Patienten zu signifikant mehr Blutungen geführt hatte und das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo nicht reduzieren werden konnte.

Die Rolle von Aspirin in der Primärprävention bei Diabetikern – also ohne bestehende Herz-Kreislauferkrankung –ist somit nicht eindeutig, weil die Substanz auch mit einem erhöhten Risiko starker Blutungen verbunden ist.

In der Sekundärprävention reduziert Aspirin jedoch nachweislich das Risiko eines neuerlichen kardiovaskulären Ereignisses nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, und wird bei Patienten mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung empfohlen. Der Nutzen einer dualen Plättchentherapie in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse ist eindeutig belegt und überwiegt gegenüber dem Blutungsrisiko. Die CHARISMA-Studie (Clopidogrel+ASS vs. Placebo+ASS) zeigte bereits eine signifikante Reduktion von CV Tod, Myokardinfarkt und Insulten (7.3% vs. 8.8%) und TRITON TIMI 38 zeigte eine weitere signifikante Reduktion der CV Events bei Patienten nach PCI.

# Optimierung des CV Risikos: Weg von den Laborwerten – hin zu harten Endpunkten

Ch. Schelkshorn, Stockerau

Die Diabetes Prävalanz steigt deutlich. Über 2/3 der älteren Typ2 Diabetiker sterben an CV Ursachen. Damit verbunden sind wir alle gefordert einen Paradigmenwechsel zu fördern und die Einstellungsqualität nicht nur nach dem Erreichen von Laborzielwerten / -bereichen zu beurteilen, sondern vielmehr unsere Therapie an der zunehmenden positiven Evidenz im Bereich der harten CV Endpunkte zu orientieren.

Die glucosedefinierten Laborwerte **(Hba1c, Zeit im Zielbereich, Hypoglycämiefrequenz)**, werden gewiss weiter ein Kriterium bleiben allerdings sind ergänzende Parameter (Lipidstatus, Alb /Kreatin Ratio, NT proBNP, etc.), vor allem auch genetische Prädisposition und bereits bestehende Begleiterkrankungen für die Beurteilung des Gesamtrisikoprofils von Bedeutung,

Was sind nun **HARTE ENDPUNKTE?** Der härteste ist wohl der *CV Tod* und die *Gesamtmortalität* aber auch *MCI/Re Infarkt* und *STROKE* sowie zunehmend auch das Thema *Hospitalisierungshäufigkeit durch Herzinsuffizienz*

Wie haben mittlerweile eine Vielzahl von therapeutischen Optionen zur Verfügung und die Leitlinien erlauben uns hier bezugnehmend auf die zuvor genannte Faktoren sehr individuell zu handeln.

Wir wurden vor bereits 10 Jahren im Rahmen von mehreren Studien - stellvertretend sei hier ACCORD genannt - auf die Problematik einer zu raschen und zu aggressiven BZ Senkung hingewiesen, die unsere Sichtweise von „the lower the better" im Glucose setting überdenken ließ. Hat dies nun in die Praxis Eingang gefunden? Wie sehen wir heute den diabetischen CV Patienten? Für welche Bereiche haben wir harte Endpunktdaten.

Seitdem die FDA bei neu etablierten Medikamenten eine **CV Sicherheitsstudie** verpflichtend angeordnet hat, sind wir mittlerweile mit einer Vielzahl solcher Studien konfrontiert und einige zeigten z.t. eindrucksvolle Vorteile im CV outcome. Stellvertretend seien hier v.a. die Gruppe der SGLT2 Hemmer (EMPA REG und CANVAS) und die GLP1 Agonisten (LEADER, SUSTAIN und EXSCEL) genannt.

Im Bereich der Glucose Therapie gibt es heute zwei add on Medikationen die diese harten CV Endpunkte positiv beeinflussen helfen - SGLT2 Hemmer und GLP1 Agonisten. Es ist unsere Aufgabe diese gezielt und unterstützt durch besondere Berücksichtigung der Begleitrisikofaktoren in die Alltagstherapie der Patienten einzubinden.

Zusammenfassend kann man sagen Laborwerte bedürfen einer sehr individuellen Interpretation. Die Therapie bedarf großer Individualität – allerdings immer mit Blick auf die harten Endpunktdaten, die uns heute zur Verfügung stehen. Unsere Aufgabe ist es diese Substanzen zeitnahe und nicht erst als ultimo ratio,in das Therapiekonzept einzubinden
Mit Blick auf die Zukunft bleibt die Diskussion über harte Endpunkte bei unserem Patientenkollektiv spannend, da eine Vielzahl von Studien „ongoing" bzw. noch nicht publiziert sind. Vor allem die große Gruppe der noch nicht CV vorgeschädigten Patienten, profitieren sie in gleicher Form von diesen innovativen Ansätzen? Die nächste Information dafür wird im Herbst die DECLARE Studie liefern können

In Richtung der Optimierung des CV RISIKOS werden gewiss manch neue „LABORWERTE" und „HARTE ENDPINKTDATEN" unsere Therapiegestaltung entscheiden. Die Verbesserung des CV outcomes liegt allerdings wesentlich in der Therapie Adhärenz und die ist eng der Lebensqualität verbunden. Hier werden gewiss die oben angeführten glucosedefinierten Labordaten noch an Bedeutung gewinnen .

# Wann soll mit der richtigen antidiabetischen Therapie begonnen werden?

Ph. Lopatka, Tulln

Bei einer laut dem IDF Diabetes Atlas 2015 steigenden globalen Prävalenz des Typ 2 Diabetes Mellitus auf bis zu 642 Millionen Menschen im Jahre 2040, stellt sich berechtigterweise die Frage wann und wie man hier als behandelnder Arzt vorgehen sollte.
Vor allem die Tatsache, dass Diabetiker ein 2-3-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mitsichbringen und sich somit auf dem selben Niveau für CV-Events befinden wie Nicht-Diabetiker mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bedingt eine engmaschige und multifaktorielle Behandlung.

Wichtig ist hier eine möglichst frühe Therapie zu initialisieren da eine verzögerte Intensivierung der Therapie für mehr als 1 Jahr das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Typ-2 Diabetes um 60-80% erhöht.
Somit ist die Frage wann mit einer antidiabetischen Therapie begonnen werden soll mit dem Stadium des Prädiabetes zu beantworten. Hier sollte primär auf eine Lebensstilmodifikation (>150min Bewegung pro Woche, 5-10% Körpergewichtsverlust, mediterrane Kost) und gegebenenfalls auf eine unterstützende medikamentöse Therapie (Metformin, Pioglitazon, Acarbose, etc) zurückgegriffen werden.

Hinsichtlich medikamentöser Therapie im prädiabetischen Stadium konnte darüberhinaus rezent beim ESC 2018 in München mit dem Appetitzügler Lorcaserin (Serotoninagonist) nicht nur die kardiovaskuläre Sicherheit des Medikaments bewiesen werden sondern auch eine 19% Reduktion der Konversion vom Prädiabetes zum Diabetes Mellitus Typ 2 . Ob sich dieses Präparat in Zukunft auch in der Prädiabetestherapie etablieren wird können wird sich erst im klinischen Alltag zeigen müssen.
Bezüglich der richtigen Therapie beim manifesten Diabetes Mellitus Typ 2 kann momentan als Second-Line-Therapie nach Metformin Monotherapie auf das kommende joint consensus statement von der ADA und EASD, welches beim EASD 2018 in Berlin präsentiert werden wird, verwiesen werden. Hier gibt es die klare Empfehlung bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulär Erkrankung auf das p.o Empagliflozin oder s.c Liraglutide zurückzugreifen. Diese Empfehlung fußt auf den positiven Outcome Studien EMPA-REG OUTCOME und LEADER.

# Kann antidiabetische Therapie die PAVK günstig beeinflussen?

A. Stümpflen, Wien

- Die meisten Patienten mit Peripherer AVK sind asymptomatisch. Das klinische Beschwerdebild zeigt eine breite Variation, atypische Symptome sind dabei häufig.
- Auch asymptomatische pAVK-Patienten haben ein **hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse** und profitieren von Präventionsmaßnahmen, insbesondere einer **strikten Risikofaktoreneinstellung** (Ziele: - LDL <70, - RR <140/90, - HbA1c <6,5, - absolute Nikotinkarenz).
- Eine **antithrombotische Therapie** (ASS 100mg/d oder Clopidogrel 75mg/d) ist indiziert für Patienten mit symptomatischer pAVK. Für asymptomatische Patienten besteht dafür kein gesicherter Benefit.
- Der **Ankle-Brachial-Index** ist indiziert als First-Line-Test für Screening und Diagnose der pAVK. Die (farb-kodierte) **Duplex-Sonographie** ist die erste bildgebende Untersuchungsmethode.
- Für individuelle Therapieentscheidungen müssen die bildgebenden Untersuchungen immer zusammen mit den klinischen Beschwerden und den hämodynamischen Messwerten des Patienten betrachtet werden.
- Für Patienten mit **Claudicatio intermitttens** sind **kardio-vaskuläre Prävention** und **Gehtraining** die Eckpfeiler der Therapie. Sind die Alltagsaktivitäten stark eingeschränkt, kann zusätzlich zum Gehtraining eine **Revaskularisation** angeboten werden.
- Eine **akute Extremitäten-Ischämie** (ALI) mit neurologischem Defizit verlangt eine dringende Revaskularisation.
- **Chronische extremitäten-bedrohende Ischämie** (CLTI) bezeichnet klinische Situationen mit Bedrohung der Extremität durch verschiedene Faktoren; das Risiko wird eingeteilt je nach der Ausprägung von Ischämie, Wundtiefe und Infektion.
- Frühes Erkennen von Gewebeverlust und/ oder Infektion sowie Zuweisung zu einem Gefäß-spezialisten sind essentiell für den Extremitätenerhalt durch ein multidisziplinäres Vorgehen. Eine Revaskularisation ist dabei wann immer möglich indiziert.
- Die Frage, ob die **antidiabetische Therapie die Periphere AVK günstig beeinflussen** kann, ist **eigentlich** mit **nein** zu beantworten.
- **Benefit** bezüglich Progression der PAVK bzw. Verhinderung von Amputationen ist doku-mentiert nur für: - **TFH,** - zusätzliches **Rivaroxaban 2x2,5mg** sowie - **Statine.**
- Im Lichte der verfügbaren Studien-Evidenz sollte im Sinne der allgemeinen kardiovaskulä-ren Prävention – nach der **primären Metformin-Monotherapie – als Second-Line-Medikation** mindestens für Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung eine Substanz mit nachgewiesener Ereignis- bzw. Mortalitätsreduktion zum Einsatz kommen, nach derzeitigem Stand also eigentlich **Empagliflozin** oder **Liraglutide.**

# Individualisierte Lipidtherapie beim Patienten mit Diabetes mellitus

H. Stingl, Melk

Das LDL-Cholesterin stellt in der Entwicklung der Atherosklerose einen ursächlichen pathogenetischen Faktor dar. Insbesondere bei Diabetikern sind atherosklerose-assoziierte Erkrankungen deutlich erhöht und vermindern die Lebenserwartung. Umgekehrt zeigt eine Vielzahl von Studien übereinstimmend, dass eine LDL-Cholesterin Senkung kardiovaskuläre Ereignisse signifikant senkt.

Trotz der Wichtigkeit von Leitlinien in der heutigen Medizin wird der Ruf nach einem individuellen, persönlichen Zugang in der Therapiegestaltung immer lauter. Es muss betont werden, dass in der ursprüngliche Definition der „evidence-based medicine" nicht nur die Expertise aus Studien, sondern auch die ärztliche Erfahrung („Kunst") und der Patientenwunsch Eingang in die Therapieauswahl finden sollten.

Ziel jeglicher Lipidtherapie ist die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der (lebenslang einzunehmenden) Therapie. Für Statine, Ezetrol und PCSK9 Inhibitoren wurde eine entsprechende Risikoreduktion bewiesen, auch für Fibrate gibt es Hinweise auf Eventreduktion unter bestimmten Bedingungen.

Grundlage der Behandlung jedes Diabetikers sollte daher die konsequente (leitliniengerechte) Verfolgung des Therapiezieles LDL<70 mg/dl sein, wobei primär Statine eingesetzt werden. Insbesondere bei der Statintherapie ist es jedoch wichtig, bei Unverträglichkeiten individuell nach einem geeigneten Präparat zu suchen und unter Umständen mehrere Wechsel vorzunehmen. Eine Kombination mit Ezetrol (oder selten auch mit Fibraten) kann individuell notwendig sein, um Zielwerte zu erreichen. Schließlich steht mit den PCSK9-Hemmern auch ein neuer, innovativer Therapieansatz zur Verfügung, der jedoch derzeit nur in der Sekundärprävention nach Ausschöpfung aller anderen oralen Therapien bewilligt wird.

**Widerspricht „Evidence" einer „individuellen Therapie"?**

*„The practise of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise and patient preference with the best available external evidence" (David Sacket, BMJ, 1996)*

David Sacket: "Evidence based medicine: what it is and what it isn't." BMJ 1996

**Gibt es nur Atorvastatin, Rosuvastatin, Ezetrol und PCSK9 Hemmer?**

ATC Code: „Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen" (C10A)

**HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine):** Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, (Cerivastatin), (Pitavastatin)

**Fibrate:** Bezafibrat, Gemfibrozil, Fenofibrat

**Gallensäurebindende Mittel:** Cholestyramin (Quantalan), Colesevelam (Cholestagel)

(**Nikotinsäurederivate**)

**Omega 3 Fettsäuren**

**Ezetimib**

**PCSK9 Hemmer:** Alirocumab, Evolocumab

# Antidiabetische Therapie bei kardiovaskulären Risikopatienten

P. Fasching, Wien

Im Herbst 2015 wurde erstmals mit der EMPAREG-Outcome-Studie eine Therapiestudie in einer Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 präsentiert, welche den kardiovaskulären Nutzen des Prüfpräparates Empagliflozin, einem selektiven SGLT-2-Inhibitor im Sinne einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und auch der Gesamtmortalität gegenüber dem Placeboarm zeigte. Diese „Sensation" nach mehr als 50-jähriger Geschichte zumindest neutraler Studienergebnisse auf dem Gebiet des Typ 2 Diabetes hat in weiterer Folge hohes Interesse in der Kardiologie und auch in der Nephrologie nach sich gezogen, da in den Sicherheitsergebnissen der Studie eindrucksvolle nephroprotektive Effekte ersichtlich waren.

Aufgrund der zeitlichen Dynamik der erkennbaren Risikoreaktion in der EMPAREG-Studie ist nicht vordergründig von einem anti-atherosklerotischen Effekt des Prüfpräparates auszugehen, sondern die günstige Wirkung auf kardiale Funktion bei Herzinsuffizienz wird als mögliche Folge metabolischer Veränderungen (erhöhte Ketonkörperspiegel) und hämodynamische Verbesserungen (verringertes zirkulierendes Flüssigkeitsvolumen) interpretiert.

Die Frage nach einem „Klasseneffekt" der Gliflozine hinsichtlich Kardio- und Nephroprotektion kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden:
2017 publizierte Studienergebnisse aus dem CANVAS-Programm mit dem SGLT-2-Hemmer Canagliflozin haben ebenfalls eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes, zusammengesetzt aus kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myocardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall gezeigt, aber keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität, aber doch eine signifikante Verbesserung der Endpunkte bezüglich Herzinsuffizienz und Nephropathie.
Mit Ende September 2018 hat nach Empagliflozin nun auch Canagliflozin von der europäischen Zulassungsbehörde EMA einen bestätigten Nutzen hinsichtlich kardiovaskulärer Protektion bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zuerkannt bekommen.

Hinsichtlich des Vergleiches von Studienergebnissen ist zu berücksichtigen, welche Patienten in die jeweilige Studie eingeschlossen waren. Zum derzeitigen Zeitpunkt waren alle nachgewiesenen kardioprotektiven Effekte von antidiabetischen Therapien lediglich in einer Gruppe oder Subkohorte von kardiovaskulär vorerkrankten Menschen ersichtlich (Sekundärprävention), aber nicht bei jenen Typ 2 Diabetikern, bei welchen noch keine kardiovaskuläre Erkrankung vorbekannt war.
Daher werden die Studienergebnisse der erst im November 2018 präsentierten DECLARE-Studie mit dem SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin mit Spannung erwartet. Diese größte SGLT2-Hemmer Studie mit insgesamt 17.000 Patienten hat aber nur 40 % kardiovaskulär erkrankte Patienten inkludiert, wohingegen die oben beschriebene EMPAREG-Outcome Studie zu fast 100 % kardiovaskulär vorerkrankte Patienten einschloss.
Lt. einer ersten Pressemitteilung zur DECLARE-Stufie konnte – wenig überraschend – der kardiovaskuläre Endpunkt zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall nicht signifikant gesenkt werden, dafür aber der zusammengesetzte „Effektivitätsendpunkt" aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Weitere Detailanalysen sind erst nach Vollpublikation der Studie möglich.

Bezüglich der sogenannten „Inkretin-Mimetika" ist festzustellen, dass die bisher publizierten kardiovaskulären Endpunktstudien mit DPP-4-Hemmern (Gliptinen) durchgehend neutrale kardiovaskuläre Ergebnisse erbrachten (mit Ausnahme einer geringen Erhöhung an Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz unter Saxagliptin).
Auch die jüngste, Anfang Oktober 2018, vorzustellende Carmelina-Studie mit Linagliptin versus Placebo bei Nieren- und oder Herz- vorerkrankten Patienten hat lt. Pressemitteilung kardiovaskulär ein neutrales Ergebnis gebracht.

Anders ist die Sachlage bei GLP-1-Rezeptoragonisten, bei welchen bisher neutrale kardiovaskuläre Studienergebnisse für Lixisenatide und Exenatide vorliegen, aber die langwirksamen GLP-RA-Präparate Liraglutide und Semaglutide kardioprotektive Defekte zeigten:
Konkret konnte in der Leader-Studie mit Liraglutide nicht nur eine signifikante Reduktion des 3-Punkt kardiovaskulären Endpunktes gezeigt werden, sondern auch eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität. Auch dafür wurde von der EMA eine Zulassungserweiterung zur kardiovaskulären Protektion im Rahmen der umfassenden Typ 2 Diabetes mellitus-Therapie zuerkannt.

Diese jüngsten Studienergebnisse haben sich bereits in Leitlinienempfehlungen niedergeschlagen. So haben als erstes die amerikanischen Diabetesleitlinien eine Differenzierung der zu behandelnden Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Vorerkrankungen empfohlen:
Sollten bereits kardiovaskuläre Vorerkrankungen bekannt sein, so sollte aufbauend auf einer Basistherapie mit Metformin bei Bedarf nach metabolischen Therapieintensivierung eine Substanz zur Verschreibung kommen, für welche ein zusätzlicher kardiovaskulärer Nutzen in diesem Klientel nachgewiesen ist.
Bei kardiovaskulär nicht vorerkrankten Patienten hingegen ist die Auswahl aus dem gesamten Instrumentarium der antidiabetischen Therapie (jeweils abgestimmt auf individuelle Bedürfnisse) zulässig, da in der Primärprävention derzeit noch kein sicherer Additivnutzen hinsichtlich Organprotektion jenseits der Stoffwechselkontrolle gezeigt werden konnte.

# Sponsoren

Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo,
MSD, Pfizer/BMS, Sanofi-Aventis

Druck: facultas