
Diabetes Stoffwechsel und Herz

6

Diabetes, Metabolism, and the Heart

ZEITSCHRIFT FÜR KARDIODIABETOLOGIE UND ASSOZIIERTE FACHGEBIETE
Wissenschaft · Versorgung · Management

Sonderdruck

Vorerkrankungen bestimmen die moderne
Diabetestherapie: Komplikationen für Herz und
Niere vermindern

E. Jaeckel, C. Schneider, J. Simon, H. Haller



www.diabetologie-online.de

Vorerkrankungen bestimmen die moderne Diabetestherapie: Komplikationen für Herz und Niere vermindern

E. Jaeckel¹, C. Schneider², J. Simon³, H. Haller⁴

Diabetes Stoffw Herz 2019; 28: 339–348

Einleitung

Nach aktuellen Schätzungen des Deutschen Gesundheitsberichts Diabetes 2019 leben in Deutschland derzeit 7,5 Millionen Menschen mit Diabetes, wovon ca. 95 % einen Typ-2-Diabetes (T2D) haben. Jedes Jahr erhalten etwa eine halbe Million Menschen eine neue Diabetesdiagnose [Deutsche Diabetes Gesellschaft 2019]. Ursachen für den Typ-2-Diabetes sind vor allem mangelnde Bewegung und die steigende Prävalenz von Übergewicht. Schätzungen zufolge wird der Anteil der Diabetespatienten bis 2045 weltweit um 48 % ansteigen [International Diabetes Federation 2017].

Bei rund 1 100 diabetologischen Schwerpunktpraxen in Deutschland und 60 000 Hausärzten werden 80 bis 90 % der Patienten hauptsächlich von ihrem Hausarzt behandelt. Eine Hausarztpraxis betreut im Durchschnitt ca. 100 Diabetespatienten [Deutsche Diabetes Gesellschaft 2019]. Dem Hausarzt obliegt daher die zentrale Rolle in der Koordination der Therapie.

Hohes kardiovaskuläres Risiko bei Diabetespatienten

Typ-2-Diabetes ist eine komplexe Erkrankung, die mit vaskulären Folgeerkrankungen, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems und der Niere, einhergeht und mit einer deutlich verkürzten

Zusammenfassung

Das Schicksal der Patienten mit Diabetes wird wesentlich durch Gefäßschäden an Herz und Nieren bestimmt. Durch neue Erkenntnisse aus wichtigen kardiovaskulären Endpunktstudien rückt die Therapie von kardialen und renalen Folgeerkrankungen, neben der Korrektur der Blutzuckerwerte, zunehmend in den Fokus der Diabetestherapie. Aktuelle Therapieschemata werden dadurch immer komplexer. Die Autoren dieses Artikels wenden sich gezielt an Hausärzte, um ihnen mit einem strukturierten Therapieschema die Möglichkeiten einer modernen Diabetestherapie aufzuzeigen.

Schlüsselwörter

Typ-2-Diabetes, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläres Ereignis, Diabetestherapie, SGLT-2-Inhibitoren

Pre-Existing Conditions Determining Current Diabetes Therapy: Mitigating Complications Involving the Heart and Kidneys

Summary

Vascular damage in the heart and kidneys plays a major role in the development of patients with diabetes. New findings from major cardiovascular endpoint trials have drawn increasing attention to treating cardiac and renal sequelae in addition to glycaemic control in diabetes therapy. Treatment regimens are constantly increasing in complexity as a result. The authors of this article have specifically targeted general practitioners in raising awareness for current diabetes therapy options using a structured approach.

Key words

type 2 diabetes, heart failure, renal insufficiency, cardiovascular event, diabetes therapy, SGLT-2 inhibitors

1) Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
2) PAN-Klinik Köln, Innere Medizin/Kardiologie
3) Medizinisches Versorgungszentrum im Altstadt-Carree Fulda GmbH
4) Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Lebenszeit verbunden ist [Rydén 2014]. Durch die anhaltende Hyperglykämie kommt es zu einer Schädigung der Blutgefäße und Organe. Die Folgen sind makrovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt, Schlaganfall oder auch periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Zu den mikrovaskulären Komplikationen zählen Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie.

Durch eine gute Versorgung und moderne Antidiabetika ist das Mortalitätsrisiko für Diabetespacienten in den letzten Jahren zwar kontinuierlich gesunken [Rawshani 2017], im Vergleich zu Menschen ohne Stoffwechselerkrankung ist es jedoch weiterhin stark erhöht. Diabetespacienten haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen [International Diabetes Federation 2017]. Herzinsuffizienz tritt bei Diabetespacienten doppelt so häufig auf wie bei Personen ohne Diabetes [McAllister 2018]. Auch die Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz ist bei Diabetespacienten zehnmal höher [International Diabetes Federation 2017]. Je mehr zusätzliche metabolische Risikofaktoren wie Übergewicht, Dyslipidämie oder Hypertonie vorliegen, desto höher ist auch das kardiovaskuläre Risiko [Guzder 2006].

Niereninsuffizienz – eine häufige Begleiterkrankung

Eine der häufigsten Begleiterkrankungen des T2D ist die diabetische Nephropathie. Eine repräsentative Erhebung deutscher Hausarztpraxen zeigte, dass 42 % der Pacienten eine Schädigung der Niere aufweisen, d.h. es liegt eine Albuminurie und/oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche vor [Deutsche Diabetes Gesellschaft 2019]. Ein diabetesbedingtes Nierenversagen ist mit ca. 40 % die häufigste Ursache für eine Nierenersatztherapie in Deutschland [Deutsche Diabetes Gesellschaft 2019]. Während die Inzidenz von kardiovaskulären Begleiterkrankungen seit 1995 stetig gesunken ist, ist die Ereignisrate für terminale Niereninsuffizienz allerdings unverändert geblieben [Gregg 2014].

Das Risiko für eine Nierenerkrankung steigt mit dem Alter und der Diabetesdauer. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Es gibt allerdings eine Reihe von beeinflussbaren Risikofaktoren für eine diabetische Nephropathie. Hyperglykämie, Hypertonie, Hyperlipidämie und Tabakkonsum erhöhen das Risiko und begünstigen eine Nierenerkrankung ebenso wie ein erhöhter Body-Mass-Index [McIntosh 2002]. Das Auftreten einer Albuminurie und die Reduktion der eGFR sind unabhängig voneinander mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert [Gansevoort 2013]. Wird eine beginnende Nierenschädigung rechtzeitig erkannt, kann man durch eine effiziente Therapie der Progression zu einer Niereninsuffizienz noch entgegensteuern.

Die diabetische Nephropathie beginnt mit dem Nachweis einer erhöhten Durchlässigkeit der glomerulären Barriere für Albumin, wodurch dieses mit dem Urin ausgeschieden wird (Albuminurie) [Tonneijck 2017]. Bereits in dieser frühen Phase der Nephropathie ist das kardiovaskuläre Risiko der Pacienten erhöht [Gansevoort 2013]. Mit zunehmender Ausprägung der diabetischen Nephropathie steigt das kardiovaskuläre Risiko exponentiell an.

Es ist deshalb wichtig, den Beginn einer diabetischen Nephropathie frühzeitig festzustellen. Dies bedeutet, dass Pacienten regelmäßig, das heißt jährlich, auf eine Albuminurie hin untersucht werden sollten. Zusammen mit der Bestimmung der eGFR lassen sich eine zuverlässige Diagnose stellen und die Pacienten mit erhöhtem Risiko identifizieren.

Herzinsuffizienz – oft übersehen, aber potenziell behandelbar

Eine wichtige Komplikation bei T2D ist die Entwicklung einer Herzinsuffizienz

Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease

AHA	American Heart Association
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CANVAS	CANagliflozin cardioVascular Assessment Study
CAROLINA	CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes
CKD	Chronic Kidney Disease
CREDESCENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
CV	cardiovascular (kardiovaskulär)
DECLARE	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events
DiRECT	Diabetes Remission Clinical Trial
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMPA-REG Outcome	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HHI	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
NT-proBNP	N-terminales Fragment des Brain Natriuretic Peptide
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
SGLT	Sodium-Dependent Glucose Cotransporter
SUSTAIN	Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
TOSCA.IT	Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

[Packer 2018]. Als erste Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung bei Diabetes ist die Herzinsuffizienz häufiger als ein Herzinfarkt oder ein Schlaganfall [Shah 2015]. Subklinische myokardiale Schädigungen und diastolische Funktionsstörungen, die über hochsensitives Troponin nachgewiesen werden können, treten dabei häufig früh auf, bevor eine Diabetesdiagnose gestellt wird und die ersten Herzinsuffizienzsymptome bemerkt werden [Selvin 2014].

Die Häufigkeit einer Herzinsuffizienz bei Diabetes ist stark altersabhängig und liegt schätzungsweise zwischen 10 und 30 % [Aronow 1999, Boonman-de Winter 2012, Thrainsdottir 2005]. Aufgrund der unspezifischen Symptome wie Kurzatmigkeit, geringer Belastungstoleranz oder Müdigkeit wird sie – insbesondere bei übergewichtigen Patienten – häufig nicht erkannt. 28 % der Patienten mit T2D wiesen in einer cross-sektionalen Studie in den Niederlanden eine nicht identifizierte Herzinsuffizienz auf [Boonman-de Winter 2012]. Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, einer diabetischen Kardiomyopathie oder einer Hypertonie erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit Diabetes [Rydén 2014].

Diabetes und Herzinsuffizienz fördern sich gegenseitig [Maack 2018]: Eine Herzinsuffizienz kann beispielsweise durch eine chronische Entzündung eine Insulinresistenz bedingen, die zu Diabetes mellitus führt. Umgekehrt induzieren hohe Blutzuckerspiegel sowohl eine mikro- als auch eine makrovaskuläre Dysfunktion mit atherosklerotischen Veränderungen, die letztlich zu einer systolischen Herzinsuffizienz führen können [de Simone 2010, Maack 2018]. Diabetesbedingte inflammatorische Effekte können auch die diastolische Funktion des Herzens beeinträchtigen, indem sie zu Fibrose und myokardialer Steifigkeit führen [Maack 2018, Redfield 2016].

Die prognostische Bedeutung der Herzinsuffizienz wird häufig unterschätzt. Unabhängig von der zugrundeliegenden Pathophysiologie haben Patienten mit Herzinsuffizienz eine schlechte Prognose [Bertoni 2004]. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 56 % bei Männern und knapp 50 % bei Frauen ist sie so „bösaartig“ wie einige der häufigsten

Krebsarten [Bertoni 2004, Mamas 2017]. Essenziell ist daher neben einer frühzeitigen Diagnose eine wirksame Therapie der Herzinsuffizienz. Neben der kausalen Therapie (z. B. Bypass-Operation bei koronarer Mehrgefäßerkrankung) verbessert die medikamentöse Therapie der systolischen Herzinsuffizienz die Prognose nachhaltig. Insbesondere Diuretika, Betablocker sowie Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems sind medikamentöse Therapieoptionen, die

hinzugezogen werden sollte (Tab. 1). Bei der Erstdiagnose des Diabetes sollten die Patienten zur Patientenschulung an eine diabetologische Schwerpunktpraxis überwiesen werden. Im weiteren Krankheitsverlauf kann ein Diabetologe auch bei der Entscheidungsfindung zur ersten Injektionstherapie unterstützen.

Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine ischämische Erkrankung vorliegt, sollten zur Ischämiediagnostik (z. B. mit Stress-Echokardiographie) an

Facharzt	Wann überweisen?
Diabetologe	bei Erstdiagnose zur Patientenschulung, bei Nichterreichen des individuellen Therapieziels und bei weiterem Schulungsbedarf
Kardiologe	bei Verdacht auf Ischämie bei Verdacht auf Herzinsuffizienz, nachdem folgende Untersuchungen durchgeführt wurden: 1. EKG bei Vorliegen von Symptomen wie Luftnot und Ödemen 2. labor diagnostische Bestimmung von natriuretischen Peptiden (Grenzwerte: NT-proBNP \geq 125 pg/ml, BNP \geq 35 pg/ml)
Nephrologe	idealerweise bei eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m ² und/oder Albuminurie zwingend erforderlich, wenn eGFR $<$ 45 ml/min/1,73 m ² oder bei Verschlechterung der eGFR um $>$ 5 ml/min/1,73 m ² pro Jahr
Ophthalmologe	1 × jährlich zur Kontrolle

Tab. 1: Empfehlungen zur Überweisung von Patienten mit Typ-2-Diabetes an einen Facharzt.

in der hausärztlichen Praxis zeitnah umgesetzt werden müssen. Dabei sollte die individuell höchstmögliche Dosis verordnet werden. Weitere medikamentöse Therapieoptionen umfassen je nach klinischer Situation die Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, Ivabradin und die Kombination von Valsartan und Sacubitril [Ponikowski 2016]. Eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz konnte bislang nicht belegt werden. Der Fokus bei diesen Patienten muss daher auf dem Management von Komorbiditäten, wie der arteriellen Hypertonie, liegen [Lytvyn 2017, Ponikowski 2016].

Wann sollten Patienten zum Facharzt überwiesen werden?

Spätfolgen des T2D können verhindert werden, wenn Komorbiditäten frühzeitig erkannt und behandelt werden. Ein regelmäßiges Überprüfen der Risikofaktoren ist daher bei allen Diabetespatienten notwendig. Im Praxisalltag stellt sich häufig die Frage, wann ein Spezialist

einen Kardiologen überwiesen werden. Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Herzinsuffizienz sollten natriuretische Peptide (NT-proBNP oder BNP) bestimmt werden. Sind diese Parameter außerhalb des Normbereichs, muss eine kardiologische Diagnostik erfolgen [Ponikowski 2016].

Um eine beginnende Nierenerkrankung frühzeitig zu erkennen, sollte der Urin jedes Patienten einmal jährlich mit einem Mehrfelder-Streifentest untersucht werden. Wenn der Teststreifen positiv bezüglich Albumin ist, sollte der Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin quantitativ ermittelt werden. Dies erfolgt im Morgenurin des Patienten. 24-h-Sammelurin ist hierfür nicht notwendig. Damit man einer Progression bei einer beginnenden Niereninsuffizienz rechtzeitig entgegenwirken kann, sollten Patienten, bei denen eine eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m² und/oder eine fortschreitende Albuminurie vorliegt, auch einen Nephrologen aufsuchen. Das Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2 fordert in jedem Fall bei einer eGFR $<$ 45 ml/min/1,73 m², oder wenn sich die eGFR

SGLT-2-Inhibitoren			GLP-1-Rezeptoragonisten	DPP-4-Inhibitoren	Sulfonylharnstoffe		
	DECLARE-TIMI Dapagliflozin [Raz 2018, Wiviott 2019, Zelniker 2019]	EMPA-REG Empagliflozin [Zelniker 2019, Zinman 2015]	Liraglutid [Marso 2016b] Semaglutid [Husain 2019, Marso 2016a] Dulaglutid [Gerstein 2019]	TECOS Sitagliptin [Green 2015]	[Andersen 2016, Domecq 2015, Gangji 2007, Rosenstock 2019]		
Patientenzahl (n)	17 160	7 020	2 735–9 901	14 671			
CV-Erkrankung in der Vorgeschichte (%)	40,6	100	31,5–84,7	74			
	Primärprävention (Risikofaktoren)	Sekundärprävention (manifeste CV-Erkrankung)					
Endpunkte							
kardiovaskulär	HHI/CV-Tod	↓↓	↓↓	↓↓	k.A.	k.A.	k.A.
	MACE	↔	↔	↓	↓	↔	↔
	HHI	↓↓	↓↓	↓↓	↔	↔	↔
	CV-Tod	↔	↔	↓↓	↓# / ↔	↔	↔
	Gesamtmortalität	↔	↔	↓↓	↓	↔	↔
renal	Albuminurie	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↓
	eGFR	↑↑	↑↑	↑↑	↔	↔	↔
	Blutdruck		↓	↓	↔	↔	↔
metabolisch	HbA _{1c}		↓	↓	↓	↓	↓
	Hypoglykämien		↓	↔	↔	↔	↑
	Gewicht		↓	↓	↓	↔	↑

*Senkung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos nur unter Liraglutid und oralem Semaglutid

Tab. 2: Übersicht über die kardiovaskulären, renalen und metabolischen Effekte der in Deutschland zugelassenen Antidiabetika mit kardiovaskulären Endpunktstudien; CV: cardiovascular (kardiovaskulär), eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), HHI: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, MACE: major adverse cardiovascular event (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) (mod. nach [Andersen 2016, Domecq 2015, Gangji 2007, Gerstein 2019, Green 2015, Husain 2019, Marso 2016a und b, Raz 2018, Rosenstock 2019, Wiviott 2019, Zelniker 2019, Zinman 2015]).

um > 5 ml/min/1,73 m² pro Jahr verschlechtert, eine Überweisung zum Facharzt. Außerdem wird empfohlen, dass bei Diabetespatienten jährlich eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt wird, um eine mögliche Retinopathie rechtzeitig zu erkennen.

Therapie

Das Ziel der Diabetestherapie ist es, Diabeteskomplikationen vorzubeugen und die Lebensqualität für die Patienten aufrechtzuerhalten [Deutsche Diabetes Gesellschaft 2019]. Nach der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ging man lange Zeit davon aus, dass eine Senkung des HbA_{1c} ausreicht, um auch Folgeerkrankungen zu reduzieren [Holman 2008, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998]. Dies hat sich jedoch in vielen Studien wie ACCORD,

VADT oder ADVANCE nicht bestätigt [Zhang 2010]. Neben dem Erreichen der Blutzuckerziele rückt das Management des kardiovaskulären Risikos zunehmend in den Fokus einer patientenzentrierten Therapie. Dies spiegelt sich auch in den gemeinsamen aktuellen Therapieempfehlungen der beiden großen Diabetesfachgesellschaften ADA (American Diabetes Association) und EASD (European Association for the Study of Diabetes) [Davies 2018] sowie den Präventionsleitlinien von ACC (American College of Cardiology) und AHA (American Heart Association) wider [Arnett 2019].

Multimodale Therapie bei Typ-2-Diabetes

Eine Registerstudie mit fast 300 000 Patienten mit T2D in Schweden hatte kürzlich gezeigt, dass das Mortalitätsrisiko

mit jedem Risikofaktor sinkt, der im Zielbereich liegt [Rawshani 2018]. Patienten, bei denen alle Risikoparameter optimal eingestellt waren, konnten das Risiko für vorzeitigen Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall nahezu eliminieren. Dementsprechend sollten HbA_{1c}, Blutdruck, Lipide sowie die Nierenfunktion gut überwacht und normalisiert werden.

Auch die ADA/EASD-Konsensusempfehlungen sehen eine multimodale Therapie für Diabetespatienten vor (Abb. 1) [Davies 2018]. Danach sollte das HbA_{1c} nach individuell vereinbarten Zielen auf 6,5 bis <7,0 % gesenkt werden. Eine weitere grundlegende Säule der Therapie sind Maßnahmen zur Veränderung des Lebensstils. Konkret sollen Patienten Gewicht abnehmen, körperlich aktiv werden und das Rauchen einstellen [Davies 2018]. DiRECT konnte zeigen, dass erfolgreiche Lebensstilinterventionen sogar zu einer vollständigen

Remission des Typ-2-Diabetes ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$ und keine Diabetesmedikation gemäß den Kriterien des Studienprotokolls) führen können [Lean 2018].

In der aktuellen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) und der europäischen Gesellschaft für Hypertonie (European Society of Hypertension, ESH) wird erstmals eine Untergrenze für den Blutdruck bei Patienten mit Diabetes definiert: Der systolische Blutdruck sollte bei Diabetespatienten < 130 mmHg, aber nicht niedriger als 120 mmHg, und der diastolische Blutdruck < 80 mmHg, aber nicht niedriger als 70 mmHg, gesenkt werden [Williams 2018]. Auch die Lipidwerte sollten möglichst streng kontrolliert werden: Je nach Ausprägung des kardiovaskulären Risikos empfiehlt die ESC eine Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) auf < 100 mg/dl für Patienten mit moderatem kardiovaskulären Risiko (Diabetes < 50 Lebensjahre ohne Risikofaktoren), auf < 70 mg/dl bei hohem kardiovaskulären Risiko (> 10 Jahre Diabetesdauer mit mind. 1 Risikofaktor) oder sogar auf < 55 mg/dl bei sehr hohem Risiko (manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, Endorganschaden oder mehr als 3 Risikofaktoren) [Cosentino 2019].

Moderne Antidiabetika – mehr als Blutzuckerkontrolle

Viele Substanzklassen senken zuverlässig das HbA_{1c} . Im Fokus dieses Übersichtsartikels liegen Antidiabetika, deren Einfluss auf kardiovaskuläre und renale Erkrankungen in kardiovaskulären Endpunktstudien untersucht wurde. Um Hausärzte bei der Therapieentscheidung zu unterstützen, gehen die Autoren im folgenden Überblick hauptsächlich auf in Deutschland verfügbare Substanzen ein. Kardiovaskuläre, renale und metabolische Effekte der verschiedenen Substanzklassen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Sulfonylharnstoffe

Neben der Blutzuckersenkung führen Sulfonylharnstoffe zu einer Gewichtszunahme von 1,5 bis 2,0 kg und Hypoglykämien und haben eine eingeschränkte

Nachhaltigkeit. Obwohl seit mehreren Jahrzehnten kardiovaskuläre Risiken vermutet wurden, konnten die prospektiven Studien TOSCA.IT und der direkte Vergleich zum DPP-4-Hemmer (Dipeptidylpeptidase-4) Linagliptin in CAROLINA kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bestätigen [Rosenstock 2019, Vaccaro 2017].

DPP-4-Inhibitoren sind kardiovaskulär neutral

Zu den häufigsten in Deutschland verordneten Antidiabetika nach Metformin zählen in Deutschland DPP-4-Hemmer. Sie senken effektiv das HbA_{1c} und sind mit wenigen Nebenwirkungen assoziiert. In kardiovaskulären Endpunktstudien haben sie die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass sie einen positiven Einfluss auf schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE: Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod oder Schlaganfall) haben [Zhang 2017].

GLP-1-Rezeptoragonisten haben kardiovaskulären Nutzen

Für manche GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1)-Rezeptoragonisten konnte ein positiver kardiovaskulärer Nutzen ge-

zeigt werden. Liraglutid senkte in der LEADER-Studie signifikant das Risiko für MACE um 13 % (Hazard Ratio [HR] 0,87 [95%-Konfidenzintervall 0,78–0,97], $p=001$) und für kardiovaskulären Tod um 22 % (HR 0,78 [0,66–0,93], $p=0,007$) [Marso 2016b]. Und auch die kürzlich auf dem ADA-Kongress 2019 vorgestellten Daten der REWIND-Studie zeigten ein signifikant reduziertes Auftreten von MACE um 12 % unter Dulaglutid im Vergleich zu Placebo (HR 0,88 [0,79–0,99], $p=0,026$) [Gerstein 2019]. In dieser Studie hatten viele Patienten noch keine kardiovaskuläre Erkrankung. Auch die bald in Deutschland erhältliche Therapie mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten Semaglutid konnte sowohl in subkutaner (SUSTAIN-6) [Marso 2016a] als auch in oraler Form (PIONEER-6) [Husain 2019] das MACE-Risiko deutlich reduzieren. Die Substanzklasse der GLP-1-Rezeptoragonisten scheint jedoch heterogen zu sein. Ein kardiovaskulärer Vorteil konnte nicht für alle Vertreter nachgewiesen werden (z.B. Depot-Exenatid, Lixisenatid). Bei der Wahl eines GLP-1-Rezeptoragonisten sollte daher eine Substanz mit erwiesenem kardiovaskulären Nutzen gewählt werden. GLP-1-Rezeptoragonisten sollte außerdem als erste Injektionstherapie

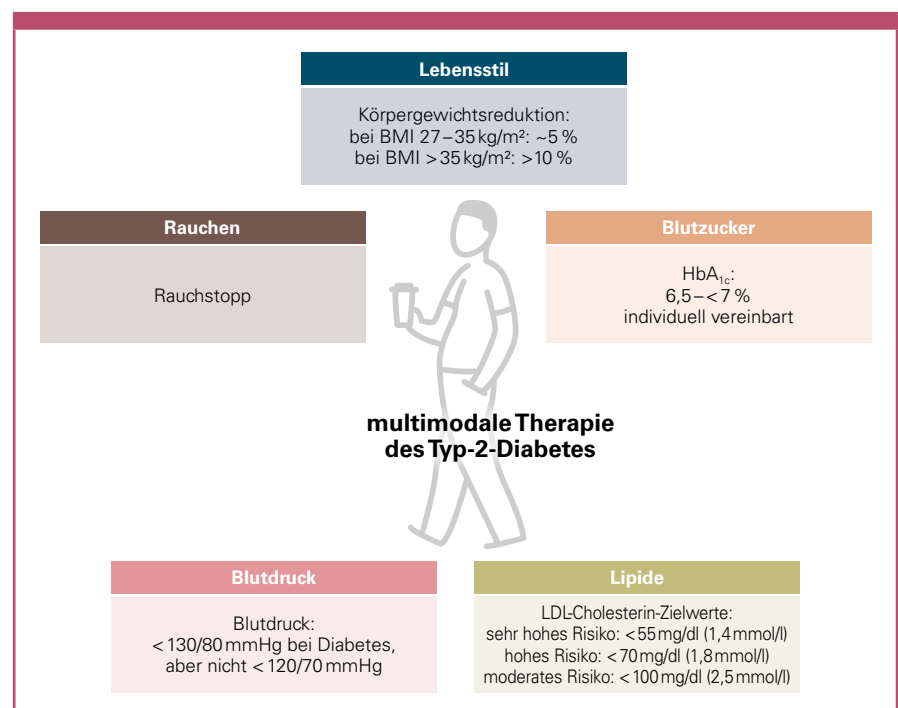


Abb. 1: Ziele der multimodalen Therapie des Typ-2-Diabetes [Cosentino 2019, Davies 2018, Williams 2018].

der Vorzug vor Insulin gegeben werden [Davies 2018].

SGLT-2-Inhibitoren zeigen kardiovaskuläre Vorteile

In kardiovaskulären Endpunktstudien wurden kardiovaskuläre und renale Vorteile von SGLT (Natrium-Dependent Glucose Cotransporter; Natrium-Glukose-Cotransporter)-2-Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie gezeigt. In der EMPA-REG-Outcome-Studie senkte Empagliflozin das Risiko für den primären Endpunkt MACE signifikant um 14 % (HR 0,86 [0,74–0,99], $p=0,04$) [Zinman 2015]. Es zeigte außerdem eine Risikoreduktion für die sekundären Endpunkte CV-Tod (HR 0,62 [0,49–0,77]), Gesamtmortalität (HR

Mit insgesamt 17 160 Patienten ist die DECLARE-Studie die bislang größte kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Typ-2-Diabetespatienten. DECLARE schloss sowohl Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonie oder aktuellem Tabakkonsum in der Primärprävention ein ($n=10 189$) als auch Patienten mit einer bestehenden atherosklerotischen CV-Erkrankung ($n=6 971$) [Raz 2018]. Durch die große Zahl an Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung bildet DECLARE die Mehrheit der Patienten der allgemeinen T2D-Population ab [Birkeland 2018] und liefert erstmalig die Evidenz in einer prospektiven, randomisierten Studie, dass ein SGLT-2-Inhibitor bei einer breiten Patientenpopulation mit multiplen

der kränkeren Patientenpopulation der EMPA-REG-Outcome-Studie [Wiviott 2019]. Dennoch wurde bei diesen Patienten mit kurzer Diabetesdauer der koprimäre Endpunkt aus HHI und CV-Tod unabhängig davon, ob die Patienten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis hatten oder lediglich Risikofaktoren hierfür vorlagen, signifikant um 17 % gesenkt (HR 0,83 [0,73–0,95], $p=0,005$). Diese signifikante Reduktion ist auf eine Reduktion der HHI um 27 % (HR 0,73 [0,61–0,88]) zurückzuführen [Wiviott 2019].

Auch die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudie CANVAS mit dem SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin, welcher derzeit nicht auf dem deutschen Markt erhältlich ist, bestätigen die positiven Ergebnisse für SGLT-2-Inhibitoren. Auch hier wurden der MACE um 14 % und die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz um 33 % gesenkt [Neal 2017].

Schutz der Niere durch SGLT-2-Inhibitoren

Sowohl Empagliflozin als auch Dapagliflozin zeigten in den jeweiligen kardiovaskulären Endpunktstudien beeindruckende Verbesserungen in den renalen sekundären Endpunkten [Wanner 2016, Wiviott 2019]. Empagliflozin senkte das Risiko für eine Progression der diabetischen Nephropathie (Entwicklung einer Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinin-Werts und eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie mit irreversibler renaler Ursache oder Tod aufgrund von Nierenerkrankung) um 39 % (HR 0,61 [0,53–0,70]) [Wanner 2016]. Unter Dapagliflozin wurde das Risiko für den renalen kombinierten Endpunkt (eGFR-Reduktion um ≥ 40 % auf < 60 ml/min/1,73 m², terminale Nierensuffizienz oder renal bedingter Tod) um 47 % gesenkt (HR 0,53 [0,43–0,66]). Dabei spielte es keine Rolle, ob bei den Patienten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung vorlag oder sie lediglich ein erhöhtes Risiko aufgrund multipler Risikofaktoren hatten [Wiviott 2019].

Aufgrund der positiven Effekte auf Herzinsuffizienz und Nierenerkrankungen werden derzeit Studien mit SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit und ohne Diabetes durchgeführt. Diese werden

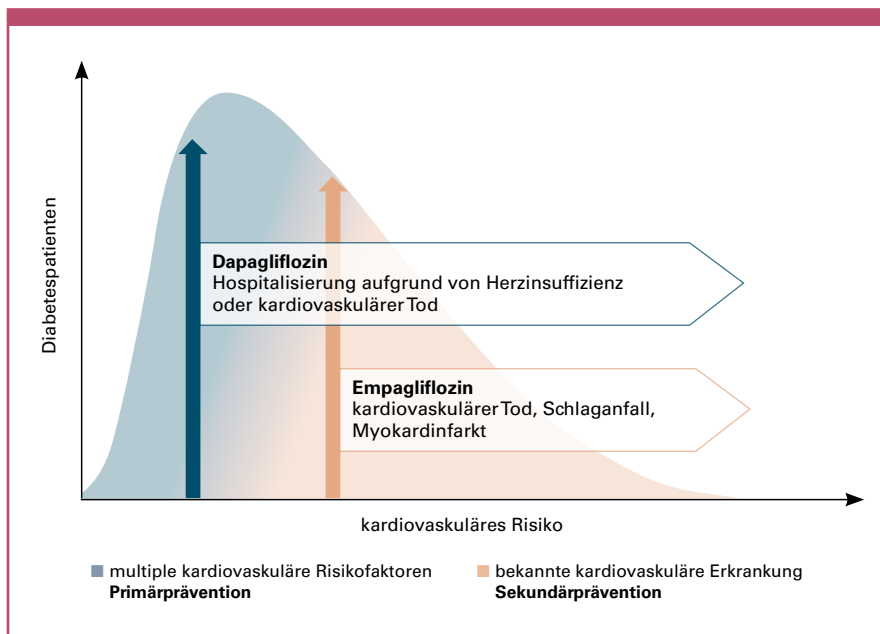


Abb. 2: Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Dapagliflozin und Empagliflozin bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder multiplen Risikofaktoren im kardiovaskulären Risikokontinuum in Bezug auf die erreichten primären Endpunkte in den kardiovaskulären Endpunktstudien; Pfeile entsprechen den eingeschlossenen Patienten in den kardiovaskulären Endpunktstudien (mod. nach [Verma 2019]).

0,68 [0,57–0,82]) und für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HHI) (HR 0,65 [0,50–0,85]) [Zinman 2015].

Nahezu alle Patienten in der EMPA-REG-Outcome-Studie hatten eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, d. h. einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte, eine bestehende KHK oder ein anderes kardiovaskuläres Ereignis, und befanden sich daher in der kardiovaskulären Sekundärprävention [Zinman 2015].

kardiovaskulären Risikofaktoren einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte haben kann.

Dapagliflozin reduzierte das Risiko für MACE, einen der beiden primären Endpunkte, in DECLARE nicht signifikant. Diese Ergebnisse können jedoch nicht mit EMPA-REG Outcome direkt verglichen werden, da die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Patienten mit Risikofaktoren und normaler Nierenfunktion deutlich niedriger war als in

spannende Erkenntnisse zur Frage liefern, ob diese Substanzen auch unabhängig von einer Diabeteserkrankung zur Therapie einer Nierenerkrankung eingesetzt werden können.

Die CREDENCE-Studie mit Canagliflozin, eine erste Studie bei Patienten mit Diabetes und Makroalbuminurie, musste sogar vorzeitig abgebrochen werden, weil 30 % weniger Patienten eine terminale Niereninsuffizienz oder eine Verdoppelung des Kreatinins entwickelten oder verstarben [Perkovic 2019]. Die Daten von DECLARE und EMPA-REG Outcome legen nahe, dass SGLT-2-Inhibitoren in verschiedenen Stadien der Diabeteserkrankung unterschiedliche kardiovaskuläre Effekte haben können und dass ihr frühzeitiger Einsatz als Kombinationspartner zu Metformin sinnvoll sein kann (Abb. 2) [Verma 2019].

Positive kardiovaskuläre Effekte bei der Diabetestherapie nutzen

Aufgrund der gezeigten positiven Effekte in verschiedenen kardiovaskulären Endpunktstudien ist es nicht verwunderlich, dass nach den aktuellen Therapieempfehlungen des ADA/EASD-Konsensuspapiers diese Daten bei der Wahl des Antidiabetikums in Betracht gezogen werden sollten [Davies 2018]. Ein vereinfachtes Therapieschema ist in Abbildung 3 dargestellt. Metformin bleibt nach wie vor das Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie. Wenn die glyk-

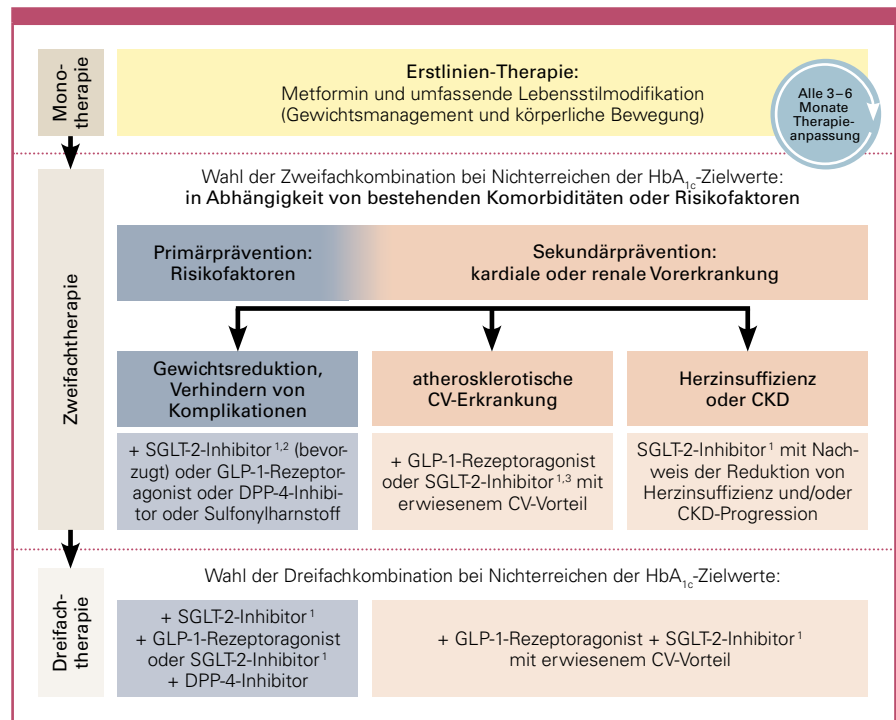


Abb. 3: Therapieschema bei Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung von kardio-renalen Komorbiditäten oder Risikofaktoren; ¹ bei adäquater eGFR, ² Evidenz für Dapagliflozin zur Reduktion des HHI- und CKD-Risikos in einer Primärpräventionspopulation, ³ Praxisbesonderheit Empagliflozin; CKD: chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung), CV: cardiovascular (kardiovaskulär), DPP-4i: Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate), GLP-1-RA: Glukagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonist, HHI: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, SGLT-2i: Sodium-Dependent Glucose Cotransporter Inhibitor (Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor), SH: Sulfonylharnstoff (mod. nach [Davies 2018, Wiviott 2019]).

ämischen Ziele nicht erreicht werden, dann sollte bei Patienten mit bestehender atherosklerotischer Erkrankung ein SGLT-2-Inhibitor oder ein GLP-1-Rezeptoragonist mit erwiesenem Nutzen als Kombinationspartner gewählt werden. Positive Daten für in Deutschland zugelassene Substanzen liegen aktuell

für Liraglutid, Dulaglutid und Empagliflozin in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und für Dapagliflozin in Bezug auf das Verhindern von Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod vor [Gerstein 2019, Marso 2016b, Wiviott 2019, Zinman 2015].

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung sollte außerdem immer ein SGLT-2-Inhibitor als Kombinationspartner gegeben werden. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass eine Therapie mit Dapagliflozin, Ertugliflozin oder Empagliflozin nur bis zu einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² neu begonnen werden darf und dass die Substanz bei einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² abgesetzt werden muss [AstraZeneca 2019, Boehringer Ingelheim 2019, MSD 2019]. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren können nun auf Grundlage der DECLARE-Daten ebenfalls einen SGLT-2-Inhibitor als ersten Kombinationspartner zu Metformin erhalten, um das Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder die Progression

Fazit für die Praxis

- Der Hausarzt nimmt bei der Therapie und Diagnostik von Typ-2-Diabetes eine Schlüsselrolle ein.
- Die moderne Diabetestherapie orientiert sich am Verhindern von Komplikationen und am Verbessern der Lebensqualität.
- Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen führen GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. SGLT-2-Inhibitoren haben zudem deutliche Vorteile beim Verhindern von Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz.
- Bei Diabetespatienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne kardiovaskuläres Ereignis zeigten SGLT-2-Inhibitoren Vorteile in Bezug auf Herzinsuffizienz und Nierenfunktion.
- GLP-1-Rezeptoragonisten sind als erste Injektionstherapie vor Basalinsulin zu bevorzugen.
- Durch eine multifaktorielle Therapie kann das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Dialyse oder vorzeitigen Tod deutlich gesenkt werden.

einer Nierenerkrankung zu verringern. Bei der Wahl des geeigneten Kombinationspartners spielen auch das Verhindern von Hypoglykämien, Auswirkungen auf das Körpergewicht und den Blutdruck eine Rolle. Hier haben SGLT-2-Inhibitoren ebenfalls Vorteile gezeigt [Wiviott 2019, Zinman 2015].

Aufgrund der positiven Daten sollten GLP-1-Rezeptoragonisten mit erwiesenem kardiovaskulären Nutzen die erste Injektionstherapie darstellen. Die Therapie mit Basalinsulin sollte erst bei nicht ausreichender Wirkung der Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten erfolgen, da die Basalinsuline Insulin glargin und Insulin degludec zwar in kardiovaskulären Endpunktstudien sicher waren, aber auch keinen Vorteil bzgl. des Verhinderns von Folgeerkrankungen gezeigt hatten [Marso 2017, Origin Trial Investigators 2012]. Kurzwirksames Insulin sollte erst spät und zunächst nur einmal täglich zur Hauptmahlzeit eingesetzt werden. Die Basis-/Bolustherapie mit mehrmals täglicher Gabe eines kurzwirksamen Insulins sollte erst als letzte Therapiemöglichkeit in Erwägung gezogen werden. Die Kombination von GLP-1-Rezeptoragonisten und Basalinsulin war mit der Basis-/Bolustherapie jedoch in zahlreichen Studien vergleichbar, so dass ein Zurückwechseln auf ein einfacheres Therapieschema bei vielen Patienten möglich ist.

Durch die Auswahl der richtigen Therapie und die multimodale Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren kann die Lebenserwartung von Patienten mit Typ-2-Diabetes deutlich verbessert werden. Viele dieser Therapien sind dabei durch Hausärzte anwendbar oder koordinierbar. Das Verhindern von Folgeerkrankungen und ein Verbessern der Lebensqualität sind heutzutage erreichbare Therapieziele.

Literatur

- Andersen SE, Christensen M: Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1291-1302
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaieian B: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596-e646
- Aronow WS, Ahn C: Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest*. 1999; 115: 867-868
- AstraZeneca: Fachinformation Forxiga® 10mg Filmtabletten. Stand Juli 2019
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr: Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699-703
- Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, Kuiper JG, Georgiadi E, Beekman-Hendriks WL, Thuresson M, Pignot M, Herings RMC, Kooy A: How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 21: 968-974
- Boehringer Ingelheim, Lilly: Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand Februar 2019
- Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW: High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 2154-2162
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filipatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östergren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019 Aug 31: ehz486
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701
- de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Lee ET, Galloway JM, Barac A, Panza JA, Howard BV: Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010; 28: 353-360
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Kirchheim, Mainz, 2019
- Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, Wang Z, Elraiyah T, Brito JP, Mauck KF, Lababidi MH, Prokop LJ, Asi N, Wei J, Fidahussein S, Montori VM, Murad MH: Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 363-370
- Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM: A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-394
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP: Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382 (9889): 339-352
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394 (10193): 121-130
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L: Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-1523
- Guzder RN, Gatling W, Mullen MA, Byrne CD: Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 49-55
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenson O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators: Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851
- International Diabetes Federation: IDF diabetes atlas, 8th ed., 2017
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeih A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Snihotta FF, Mathers JC, Ross HM, McLivenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R: Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391 (10120): 541-551
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI: Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017; 136: 1643-1658
- Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeier H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, González A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG,

- Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Rixen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wanner C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA, Heymans S: Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association – European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018; 39: 4243-4254
26. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK: Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1095-1104
 27. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016a; 375: 1834-1844
 28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016b; 375: 311-322
 29. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group: Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-732
 30. McAllister DA, Read SH, Keresses J, Livingstone S, McGurnaghan S, Jhund P, Petrie J, Sattar N, Fischbacher C, Kristensen SL, McMurray J, Colhoun HM, Wild SH: Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138: 2774-2786
 31. McIntosh A, Hutchinson A, Marshall S: Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes – diabetic renal disease: prevention and early management. National Institute for Clinical Excellence, Sheffield, 2002
 32. MSD: Fachinformation Steglujan®. Stand April 2019
 33. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657
 34. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328
 35. Packer M: Heart failure: the most important, preventable, and treatable cardiovascular complication of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 11-13
 36. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDESCENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306
 37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975
 38. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S: Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407-1418
 39. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S: Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379: 633-644
 40. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD; DECLARATION-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1102-1110
 41. Redfield MM: Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016; 375: 1868-1877
 42. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra D, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N; CAROLINA Investigators: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772 [Epub ahead of print]
 43. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG; ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087
 44. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, Hoogeveen RC, Sharrett AR, Ballantyne CM, Coresh J: Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation* 2014; 130: 1374-1382
 45. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H: Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105-113
 46. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L: The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005; 28: 612-616
 47. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA: Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1023-1039
 48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352 (9131): 837-853
 49. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, Rivellesse AA, Squatrito S, Giorda CB, Sesti G, Mocarelli P, Lucisano G, Sacco M, Signorini S, Capellini F, Perriello G, Babini AC, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buzzetti R, Clemente G, Di Cianni G, Iannarelli R, Cordera R, La Macchia O, Zamboni C, Scaranna C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglio E, Cannarsa E, Tonutti L, Pugliese G, Bossi AC, Anichini R, Dotto F, Di Benedetto A, Citro G, Antenucci D, Ricci L, Giorgino F, Santini C, Gnasso A, De Cosmo S, Zavarono D, Vedovato M, Consoli A, Calabrese M, di Bartolo P, Fornengo P, Riccardi G; Thiazolidinediones Or Sulphonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society: Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887-897
 50. Verma S, Jüni P, Mazer CD: Pump, pipes, and filter: Do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet* 2019; 393 (10166): 3-5
 51. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B;

EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334

52. Williams B, Mancía G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group: 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104
53. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357
54. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393 (10166): 31-39
55. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, Wu CN, Fu MQ, Xia G, Wang KQ, Zou YZ, Ge JB: Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010; 42: 305-315
56. Zhang Z, Chen X, Lu P, Zhang J, Xu Y, He W, Li M, Zhang S, Jia J, Shao S, Xie J, Yang Y, Yu X: Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 31
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128

Danksagung

Die Autoren danken Isabelle Köster, Physicians World Europe GmbH (Mannheim), für die redaktionelle und organisatorische Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts. Diese Unterstützung wurde von der AstraZeneca GmbH Deutschland finanziert. Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf die Inhalte des Manuskripts. Die Autoren waren verantwortlich für alle inhaltlichen und redaktionellen Entscheidungen.



Korrespondenzadresse

Dr. Elmar Jaeckel
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 05 11/5 32 95 13
E-Mail: jaeckel.elmar@mh-hannover.de

Manuskript eingegangen: 30. Juni 2019
Manuskript angenommen: 13. August 2019

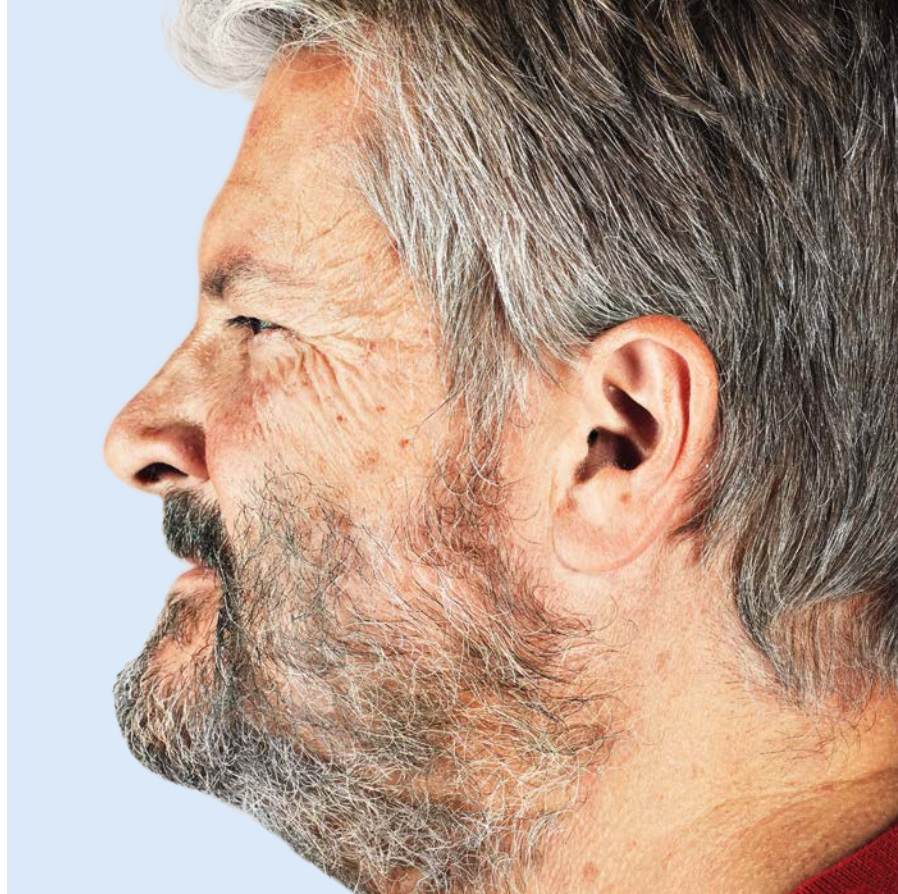
Interessenkonflikte

Elmar Jaeckel gibt an, dass er Anteile am Unternehmen Quell Therapeutics besitzt und dass er Vortragshonorare von den Unternehmen Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Janssen, Takeda, KWC, Roche, Gilead, Novartis, Pfizer, Astellas und Miltenyi Biotech, Beraterhonorare von den Unternehmen Novo Nordisk, Lilly, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Janssen, Roche, Novartis, Gilead und Syncona und Forschungsgelder von den Unternehmen/Institutionen Novo Nordisk, Novartis, Gilead, Roche, Miltenyi Biotech, Biotest, Wacker Chemie, Fresenius, Helmsley Foundation, DFG, BMBF, EU, JDRF, VW-Stiftung, NIH und Sander Stiftung erhalten hat.

Christian Schneider gibt an, dass er Honorare von den Unternehmen Novo Nordisk, MSD, Lilly, Boehringer Ingelheim und AstraZeneca erhalten hat. Er gibt an, für die vorliegende Kooperation kein Honorar, aber eine Erstattung der angefallenen Fahrtkosten erhalten zu haben.

Jörg Simon gibt an, dass er in Bezug auf Vortragshonorare, Kongresseinladungen, Advisory Boards und klinische Studien Gelder von Amgen, AstraZeneca, Becton Dickinson, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, LifeScan, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Roche Diagnostics, Sanofi-Aventis und Servier erhalten hat.

Hermann Haller gibt an, dass er Forschungsunterstützung von den Unternehmen AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Noxxon und Phenox und Vortragshonorare von den Unternehmen Alexion, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Sanofi, Fresenius und Vifor erhalten hat. Außerdem gibt er an, dass er Mitglied in Beratungsgremien der Unternehmen Alexion, AstraZeneca, Bayer, Vifor und Genzyme ist.



HEUTE FÜR MORGEN

FÜR IHRE TYP-2-DIABETES PATIENTEN

Starke
HbA1c-Senkung¹

Prävention von Hospitalisierung
aufgrund von Herzinsuffizienz und
Reduktion von Nephropathie¹

1. Fachinformation Forxiga® und Xigduo®, Stand November 2019

Forxiga® 5 mg Filmtabletten / Forxiga® 10 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Dapagliflozin.

Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten / Xigduo® 5 mg/1000 mg Filmtabletten. Wirkstoffe: Dapagliflozin, Metformin.

Verschreibungspflichtig.

Zusammensetzung: Forxiga®: 1 Filmtablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) (1 H₂O), entsprechend 5 mg bzw. 10 mg Dapagliflozin. Xigduo®: 1 Filmtablette enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O (entsprechend 5 mg Dapagliflozin) und 850 mg bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(III)-oxid (nur Xigduo® 5 mg/850 mg). **Tablettenkern Forxiga®:** Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Crospovidon, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenkern Xigduo®:** Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A). **Anwendungsgebiete:** Forxiga® 5 mg und 10 mg: Indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird; zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformationen. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung: Es wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. Forxiga® 5 mg: Indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ 1 Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert. Xigduo®: Indiziert bei erwachsenen Patienten für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird; in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind; bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile. Xigduo® zusätzlich: jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose), diabetisches Präkoma; schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min); akute Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock; eine akute oder chronische Erkrankung, die zu einer Gewebehypoxie führen kann, wie Herz- oder Lungeninsuffizienz, kürzlich erlittener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörung; akute Alkoholvergiftung, Alkoholisimus. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Hypoglykämie (bei Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin). **Häufig:** Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs, Harnwegsinfektionen, Schwindel, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Dysurie, Polyurie, erhöhter Hämatokrit, verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn, Dyslipidämie. **Gelegentlich:** Pilzinfektionen, Volumenmangel, Durst, Verstopfung, Mundtrockenheit, Nykturie, vulvovaginaler Pruritus, Pruritus genitalis, erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungsbeginn, erhöhter Harnstoff im Blut, Gewichtsreduktion. **Selten:** diabetische Ketoazidose (bei Typ 2 Diabetes). **Sehr selten:** Nekrotisierende Fasiitis des Perineums (Fournier-Gangrän). Forxiga® zusätzlich: **Häufig:** diabetische Ketoazidose (bei Typ 1 Diabetes). **Sehr selten:** Angioödem. Xigduo® zusätzlich: **Sehr häufig:** gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit). **Häufig:** Geschmacksstörungen. **Gelegentlich:** Beschwerden beim Wasserlassen. **Sehr selten:** Laktatazidose, Vitamin-B12-Mangel, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Urtikaria, Erythem, Pruritus. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformationen. **Packungsgrößen:** Forxiga®: 28 Filmtabletten, 98 Filmtabletten, Klinikpackung. Xigduo®: 56 Filmtabletten, 196 Filmtabletten, Klinikpackung. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. Stand: November 2019.

AstraZeneca 


forxiga.
(dapagliflozin)


xigduo.
(dapagliflozin und metformin)

DE-23413/19

DE-23150/19