



Kardiovaskuläre Risikoreduktion mit modernen Antidiabetika – neue ADA/EASD-Konsensusempfehlungen

Prof. Dr. med. Werner Kern, Ulm; Dr. med. Martin Grundner, Hainburg

Zusammenfassung

Menschen mit Typ-2-Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine geringere Lebenserwartung als Menschen ohne diese Erkrankung. Durch entsprechende Therapien ist es jedoch möglich, die Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse sowie die Mortalität zu senken.

Erstmals konnte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko für den SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin in der EMPA-REG-Studie und für den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid in der LEADER-Studie eine kardiovaskuläre Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Die DEVOTE-Studie untersuchte ebenfalls bei kardiovaskulären Risikopatienten mit Typ-2-Diabetes die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec und erreichte den primären Endpunkt; eine vergleichbare Anzahl an schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml. Entsprechende Therapieoptionen sollten daher berücksichtigt werden, um die Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität möglichst gering zu halten.

Die Ergebnisse haben Eingang gefunden in die neuen Therapieempfehlungen der American Diabetes Association® (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) für die Behandlung des Typ-2-Diabetes sowie in die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG).

In dieser Fortbildung erfahren Sie mehr über die leitliniengerechte Therapieeskalation nach Lebensstiländerung und Metformin, außerdem welche Behandlungsergebnisse durch den Einsatz von Liraglutid oder Empagliflozin oder gegebenenfalls durch die Kombination beider Substanzen bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen erzielt werden können und was bei der Wahl eines Basalinsulins berücksichtigt werden sollte.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ aktuelle Daten zu kardiovaskulären Risiken bei Typ-2-Diabetes,
- ✓ das Potenzial moderner Behandlungsoptionen in der kardiovaskulären Risikoreduktion bei Typ-2-Diabetes-Patienten,
- ✓ wichtige Studienergebnisse der großen kardiovaskulären Endpunktstudien zu Empagliflozin (EMPA-REG), Liraglutid (LEADER) und Insulin degludec (DEVOTE),
- ✓ die entscheidenden Neuerungen in den aktuellen ADA/EASD-Konsensusempfehlungen in der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes,
- ✓ die Therapieoptionen bei der Eskalation der Diabetes-Typ-2-Behandlung unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und klinischen Besonderheiten.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebenbergsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



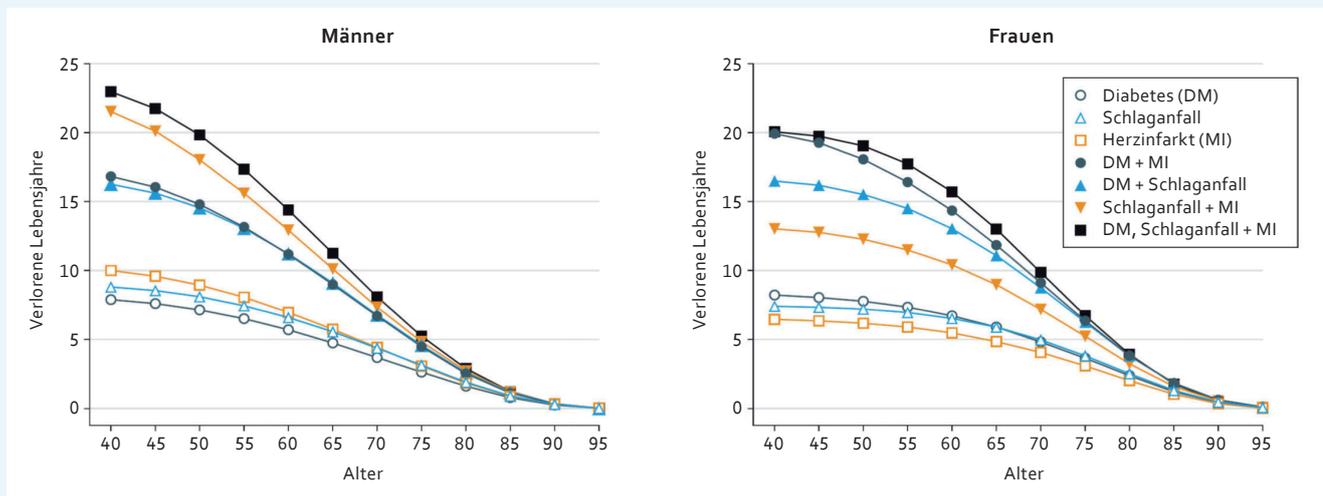
ASSOZIATION VON KARDIOMETABOLISCHER MULTIMORBIDITÄT UND MORTALITÄT BEI TYP-2-DIABETES

Die Prävalenz der kardiometabolischen Multimorbidität steigt weltweit stark an [1, 2, 3]. Darunter versteht man das Auftreten von mindestens zwei der folgenden kardiometabolischen Erkrankungen: Diabetes mellitus, Herzinfarkt und/oder Schlaganfall. Um zu ermitteln, wie sehr sich die Lebenserwartung durch die kardiometabolische Multimorbidität reduziert, wurde die Datenbank der US-amerikanischen „Emergency Risk Factor Collaboration“ mit 689.300 Teilnehmern, die über 47 Jahre beobachtet wurden, ausgewertet [4].

Danach führt jede der drei einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren, Diabetes, stattgehabter Herzinfarkt oder Schlaganfall, zu einer verkürzten Lebenserwartung. Bei einer Kombination dieser Erkrankungen sinkt die Lebenserwartung noch weiter ab [4].

Wie Abbildung 1 zeigt, hat ein 50-Jähriger mit Diabetes mellitus im Durchschnitt eine um etwa 7,5 Jahre kürzere Lebenserwartung als ein Mensch ohne diese Erkrankung. Kommt ein Herzinfarkt als Komorbidität hinzu, beträgt der Verlust an Lebenszeit etwa 15 Jahre, bei einer gleichaltrigen Frau sogar 18 Jahre [4] (● **Abb. 1**).

Menschen mit Diabetes mellitus haben im Durchschnitt eine deutlich kürzere Lebenserwartung.



Die Schätzung der altersabhängigen Lebenserwartung ab dem 40. Lebensjahr bezogen auf die jeweilige kardiometabolische Erkrankung (bzw. Komorbidität) erfolgte auf Basis der alters- und geschlechtsspezifischen Risikorate (HR) für Gesamt mortalität der einzelnen Grunderkrankungen zum Zeitpunkt 40 Jahre oder älter.

Abbildung 1

Verlorene Lebensjahre infolge kardiometabolischer Multimorbidität [4]

EINFLUSS DER KONTROLLE VON RISIKOFAKTOREN AUF MORTALITÄT UND HERZINFARKT

Inwieweit sich das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch Kontrolle der Risikofaktoren reduzieren lässt, hat die Arbeitsgruppe um Rawshani et al. in einer Kohortenstudie mit 271.174 Personen mit Typ-2-Diabetes untersucht [5]. Die Daten dieser Patienten aus dem „Swedish National Diabetes Register“ wurden mit denen einer Kontrollgruppe von über 1,3 Millionen metabolisch gesunden Personen verglichen. Die Diabetes-Patienten wurden in Alterskategorien und nach Vorliegen von fünf Risikofaktoren eingeteilt:

- Erhöhter HbA1c ($\geq 7,0\%$)
- Erhöhtes LDL-Cholesterin ($\geq 97\text{mg/dl}$)
- Albuminurie
- Nikotinkonsum
- Erhöhter Blutdruck ($\geq 140/80\text{mmHg}$)

Insgesamt ereigneten sich über den Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren 175.345 Todesfälle. Die Ergebnisse zeigen für jeden weiteren Risikofaktor eine schrittweise Zunahme der Wahrscheinlichkeit, zu sterben oder einen Herzinfarkt zu erleiden. Ist keiner der Parameter im Zielbereich, bedeutet dies beispielsweise für einen unter 55-jährigen Mann, dass er ein fünffach höheres Risiko hat, in den nächsten sechs Jahren zu versterben und ein 7,7-fach höheres Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden [5].

Wenn jedoch alle fünf Risikofaktoren im Zielbereich sind, d. h. HbA1c <7,0, LDL-Cholesterin <97 mg/dl, Blutdruck <140/80 mmHg, keine Albuminurie vorliegt und der Patient aufhört zu rauchen, ist sein Risiko, früher zu versterben oder einen Herzinfarkt zu erleiden, nicht höher als bei stoffwechselgesunden Personen [5].

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es bei einem Patienten mit Diabetes möglich sein kann, den drohenden Verlust an Lebenszeit auszugleichen, sofern alle Risikofaktoren durch optimale Behandlung „ausgeschaltet“ werden.

BEDEUTUNG DER RISIKOFAKTOREN ALS PRÄDIKTOREN FÜR GESAMTMORTALITÄT UND HERZINFARKT

Welche Risikofaktoren am stärksten dazu beigetragen haben, dass eine Person mit Typ-2-Diabetes früher verstarb oder einen Herzinfarkt erlitt, wurde in der gleichen Kohortenstudie ermittelt [5]. Demnach war das Rauchen der stärkste Prädiktor für die Gesamtmortalität, gefolgt von körperlicher Aktivität, Ehestand der Patienten und dem HbA1c an vierter Stelle. Ein HbA1c-Wert außerhalb des Zielbereiches war hingegen der stärkste Prädiktor für einen Herzinfarkt. An zweiter und dritter Stelle standen zu hohe Blutdruck- und LDL-Cholesterinwerte [5].

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Blutzuckerkontrolle bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, um makrovaskuläre Komplikationen zu verhindern.

EINFLUSS EINER INTENSIVIERTEN DIABETES-THERAPIE AUF DIE LEBENSZEIT

Den Nutzen einer intensiven Intervention unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risikofaktoren für Diabetes-Patienten hat eine dänische Arbeitsgruppe untersucht [6]. 160 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie wurden im Jahr 1993 in die randomisierte Steno-2-Studie eingeschlossen. Damals sollte untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß eine intensive multifaktorielle Behandlung (d. h. eine Therapie, die möglichst viele Risikofaktoren berücksichtigt) einer konventionellen Therapie des Diabetes überlegen ist. Die Intervention dauerte 7,8 Jahre und zeigte nahezu eine Halbierung des kardiovaskulären Risikos bei den Patienten mit der intensivierten Behandlung, jedoch keinen Unterschied in der Gesamtmortalität. Im Anschluss wurde allen Patienten die intensivierte Behandlung angeboten, und die Patienten wurden für weitere 13 Jahre beobachtet [6].

Die Auswertung nach 21 Jahren zeigte, dass Patienten nach intensivierter Behandlung ein um 45 % verringertes relatives Sterberisiko hatten und ein um 51 % verringertes relatives Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [6]. Die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis in der konventionellen Therapiegruppe betrug im Mittel 8 Jahre und in der Intensivtherapiegruppe ca. 16 Jahre. Die intensiviert behandelten Patienten lebten durchschnittlich 7,9 Jahre länger als Patienten in der konventionellen Therapiegruppe.

Diese Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass es möglich ist, die Lebenserwartung von Diabetes-Patienten durch eine gute Einstellung aller Risikofaktoren zu verlängern.

Mit jedem weiteren Risikofaktor steigt die Mortalität.

Rauchen ist der stärkste Prädiktor für die Gesamtmortalität.

Eine intensivierte Diabetes-Therapie kann die Lebenszeit verlängern.

EINFLUSS AUF KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE UND MORTALITÄT IN KLINISCHEN STUDIEN

Mit welchen Medikamenten sollten Patienten mit Typ-2-Diabetes idealerweise im Hinblick auf die kardiovaskulären Risiken behandelt werden?

Die früheren großen Studien ACCORD, ADVANCE, UKPDS und VADT untersuchten die Auswirkungen der glykämischen Kontrolle und nicht die Wirkung eines bestimmten Medikamentes. Daher konnten substanzspezifische Risikoreduktionen von Herzinfarkten und Schlaganfällen nicht nachgewiesen werden [7].

Seit 2008 fordert die FDA und seit 2010 auch die EMA aufgrund der Daten zu Rosiglitazon, dass die kardiovaskuläre Sicherheit neuer Antidiabetika in randomisierten und placebokontrollierten Studien belegt wird. Die geforderten kardiovaskulären Sicherheitsstudien sind so konzipiert, dass die zu untersuchende Substanz zwar mit Placebo verglichen wird, aber im Placeboarm der HbA1c bzw. Blutzucker gemäß Studienprotokoll mit einer Standardtherapie vergleichbar gesenkt wird. Auf diese Weise lässt sich gegebenenfalls ein eigener, von der Blutzuckersenkung unabhängiger, toxischer bzw. günstiger Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko zeigen (● **Abb. 2**).

Neue Antidiabetika müssen kardiovaskuläre Sicherheit belegen.

Abbildung 2
Wichtige Ergebnisse aktueller kardiovaskulärer Outcome-Studien im Überblick; mod. nach [20]

Klasse	Wirkstoff	Studie (Quelle)	Primärer Endpunkt 3-MACE	Sekundärer Endpunkt	
				Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität
DPP-4-Hemmer	Alogliptin	EXAMINE (White et al., 2013)	↔	↔	↔
	Saxagliptin	SAVOR-TIMI53 (Scirica et al., 2013)	↔	↔	↔
	Sitagliptin	TECOS (Green et al., 2015)	↔ (4-MACE)	↔	↔
	Linagliptin	CARMELINA* (Rosenstock et al., 2019)	↔	↔	↔
GLP-1-RA	Lixisenatid	ELIXA* (Pfeffer et al., 2015)	↔ (4-MACE)	↔	↔
	Exenatid QW	EXCSEL (Holman et al., 2017)	↔	↓	↔
	Liraglutid	LEADER* (Marso et al., 2016a)	↓	↓	↓
	Semaglutid	SUSTAIN 6* (Marso et al., 2016b)	↓	↔	↔
	Dulaglutid	REWIND* (Gerstein et al., 2019)	↓	↔	↔
SGLT2-Inhibitor	Empagliflozin	EMPA-REG* (Zinman et al., 2015)	↓	↓	↓
	Canagliflozin	CANVAS* (Mahaffey et al., 2018)	↓	↔	↔
	Dapagliflozin	DECLARE* (Wiviott et al., 2019)	↓	↔	↔

(↔ neutral oder nicht bestimmt, ↓ Reduktion der Ereignisse, MACE Major Adverse Cardiovascular Event, 3-MACE CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Insult, 4-MACE in TECOS und ELIXA: CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Insult und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris)

Die mit den **Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-I)** durchgeführten Sicherheitsstudien bestätigten jeweils die kardiovaskuläre Sicherheit der Substanzen Sitagliptin [8], Alogliptin [9], Linagliptin [10] und Saxagliptin [11]. Bezüglich des kardiovaskulären Risikos verhielten sich die Substanzen jedoch neutral. Ein ähn-

liches Ergebnis brachten die Sicherheitsstudien der beiden **Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)** Lixisenatid [12] und Exenatid [13]. Überzeugende Ergebnisse hingegen lieferten die GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) Liraglutid in der LEADER-Studie [14] und Semaglutid in der SUSTAIN-6-Studie [15] sowie Dulaglutid in der REWIND-Studie [16]. Der **Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT-2-I)** Empagliflozin in der EMPA-REG-Studie [17], Dapagliflozin in der DECLARE-Studie [18] und Canagliflozin in der CANVAS-Studie [19] zeigten ebenfalls positive kardiovaskuläre Endpunktstudien. Die Daten der EMPA-REG- und LEADER-Studie werden im Folgenden ausführlicher dargestellt.

EMPA-REG-STUDIE: PRIMÄRER KOMBINierter ENDPUNKT 3P-MACE

Die Sicherheitsstudie EMPA-REG untersuchte den Effekt des SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin in zwei Dosierungen (10 mg oder 25 mg einmal täglich) jeweils zusätzlich zur antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie gegen Placebo auf das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität bei 7020 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem HbA1c von 7 bis 10 % sowie hohem kardiovaskulären Risiko [17].

Empagliflozin senkte im Verlauf von rund drei Jahren das Risiko für den primären 3P-MACE-Endpunkt („3 Point Major Adverse Cardiovascular Event“), d. h. eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall, signifikant um 14 % im Vergleich zu Placebo (HR 0,86; 95% KI 0,74–0,99). Der Analyse lagen die gepoolten Daten aus beiden Empagliflozin-Dosisgruppen zugrunde [17].

Ausschlaggebender Faktor für die Reduktion des primären kombinierten Endpunktes war ein signifikant um 38 % verringertes kardiovaskuläres Sterberisiko (HR 0,62; 95% KI 0,49–0,77; $p < 0,001$). Dieses trug auch entscheidend zur signifikanten relativen Abnahme der Gesamtsterberate bei (HR 0,68; 95% KI 0,57–0,82; $p < 0,001$) [17]. Aus den Daten errechnete sich eine NNT von 39, das heißt, 39 Patienten müssen behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern [17]. Die Behandlung mit Empagliflozin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit nicht tödlicher koronarer Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall.

EMPA-REG-STUDIE: HOSPITALISIERUNG AUFGRUND VON HERZINSUFFIZIENZ

In der Empagliflozin-Gruppe war zudem das Risiko für Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz signifikant um 35 % verringert (HR 0,65; 95% KI 0,50–0,85; $p < 0,0017$) [17]. Von dieser Risikoreduktion profitierten Patienten unabhängig davon, ob bei ihnen zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz vorlag oder nicht. Bei den Klinikeinweisungen wegen instabiler Angina pectoris gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied zu Placebo.

Die den positiven kardiovaskulären Effekten von Empagliflozin zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher noch weitgehend ungeklärt.

LEADER-STUDIE: PRIMÄRER KOMBINierter ENDPUNKT 3P-MACE

Nach Empagliflozin war der GLP-1-Rezeptoragonist Liraglutid das zweite Antidiabetikum, für das eine Senkung des kardiovaskulären Risikos in Studien nachgewiesen wurde. Liraglutid ist der erste GLP-1-Rezeptoragonist, der in einer kardiovaskulären Endpunktstudie (LEADER) eine statistisch signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität gezeigt hat. In die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie LEADER mit Liraglutid wurden 9340 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, die entweder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten [14].

Empagliflozin senkte in der EMPA-REG-Studie das kardiovaskuläre Sterberisiko signifikant um 38 %.

Liraglutid als Add-on zur bereits bestehenden antidiabetischen Therapie reduzierte signifikant den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Herzinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall um 13 % (HR 0,87; 95% KI 0,78–0,97; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,01$ für Überlegenheit). Allerdings wurde dieser Effekt erst nach ca. 1,5 Jahren deutlich. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch unklar; möglicherweise werden durch Liraglutid atherosklerotische Prozesse positiv beeinflusst [14].

Die Reduktion des primären kombinierten Endpunktes war im Wesentlichen auf die Verringerung der kardiovaskulären Mortalität um 22 % zurückzuführen (HR 0,78; 95% KI 0,66–0,93; $p = 0,007$). Auch die Gesamtmortalität konnte durch Liraglutid signifikant um 15% reduziert werden (HR 0,85; 95% KI 0,74–0,97; $p = 0,02$) [14]. Zudem wurden unter Liraglutid im Beobachtungszeitraum weniger Patienten aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert als unter Placebo, dieser Effekt war allerdings nicht statistisch signifikant (HR 0,87; 95% KI 0,73–1,05; $p = 0,14$) [14].

DEVOTE-STUDIE: KARDIOVASKULÄRE SICHERHEIT VON INSULIN DEGLUDEC

Für Insuline liegen ebenfalls kardiovaskuläre Sicherheitsstudien vor. So wurde u. a. in der ORIGIN-Studie gezeigt, dass eine Insulintherapie mit Insulin glargin 100 E/ml über etwa sechs Jahre bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko neutral ist bezüglich des kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu einer Behandlung mit Standardtherapie [21].

Die DEVOTE-Studie war die erste randomisierte, doppelblinde kardiovaskuläre Endpunktstudie, in der zwei Basalinsuline (Insulin degludec und Insulin glargin 100 E/ml) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verglichen wurden [22]. 7637 Patienten – rund 85 % mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und/oder chronischer Niereninsuffizienz – wurden entweder mit Insulin degludec 100 E/ml oder Insulin glargin 100 E/ml zusätzlich zu einer Standardtherapie behandelt und rund zwei Jahre lang beobachtet. Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines 3P-MACE.

DEVOTE-STUDIE: REDUKTION VON SCHWEREN HYPOGLYKÄMIEN

Die Behandlung mit Insulin degludec ging nicht häufiger mit kardiovaskulären Ereignissen einher als die Gabe von Insulin glargin 100 E/ml. Tendenziell waren sogar im Insulin-degludec-Arm schwere kardiovaskuläre Ereignisse etwas seltener zu beobachten (HR 0,91; 95% KI 0,78–1,06; $p = 0,209$). Die angestrebte Nichtunterlegenheit von Insulin degludec wurde damit klar erreicht und die kardiovaskuläre Sicherheit bestätigt [22].

Zudem zeigte sich unter der Therapie mit Insulin degludec eine um 40 % geringere Rate schwerer Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml (Rate Ratio 0,60; 95% KI 0,48–0,76; $p < 0,001$). Nächtliche schwere Hypoglykämien traten unter Insulin degludec sogar um 53 % seltener auf (RR 0,47; 95% KI 0,31–0,73; $p < 0,001$) [22].

RISIKOFAKTOR HYPOGLYKÄMIE

Inbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sind Hypoglykämien unbedingt zu vermeiden, da diese langfristig das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [23]. So hatten in einer prospektiven Kohortenstudie Patienten mit Typ-2-Diabetes und häufigen hypoglykämischen Episoden – unabhängig vom Schweregrad – ein etwa doppelt so hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für Klinikeinweisungen oder Tod [24].

Liraglutid senkte in der LEADER-Studie die kardiovaskuläre Mortalität um 22 %.

Insulin degludec und Insulin glargin 100 E/ml können kardiovaskuläre Sicherheit belegen.

Insulin degludec reduziert die Rate schwerer Hypoglykämien in der DEVOTE-Studie um 40 %.

Hypoglykämien können kardiovaskuläre Ereignisse begünstigen, indem Entzündungsreaktionen z. B. durch vermehrte Freisetzung von C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und vaskulärem endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) induziert werden. Es kommt zu einer endothelialen Dysfunktion, die zu einer verminderten Vasodilatation führt. Die sympathoadrenale Reaktion während der Hypoglykämie erhöht die Adrenalinausschüttung und kann zu Arrhythmien und einer erhöhten Herzarbeitslast führen. Die gesteigerte Aktivierung von Blutplättchen und Neutrophilen kann Blutgerinnungsstörungen fördern [23].

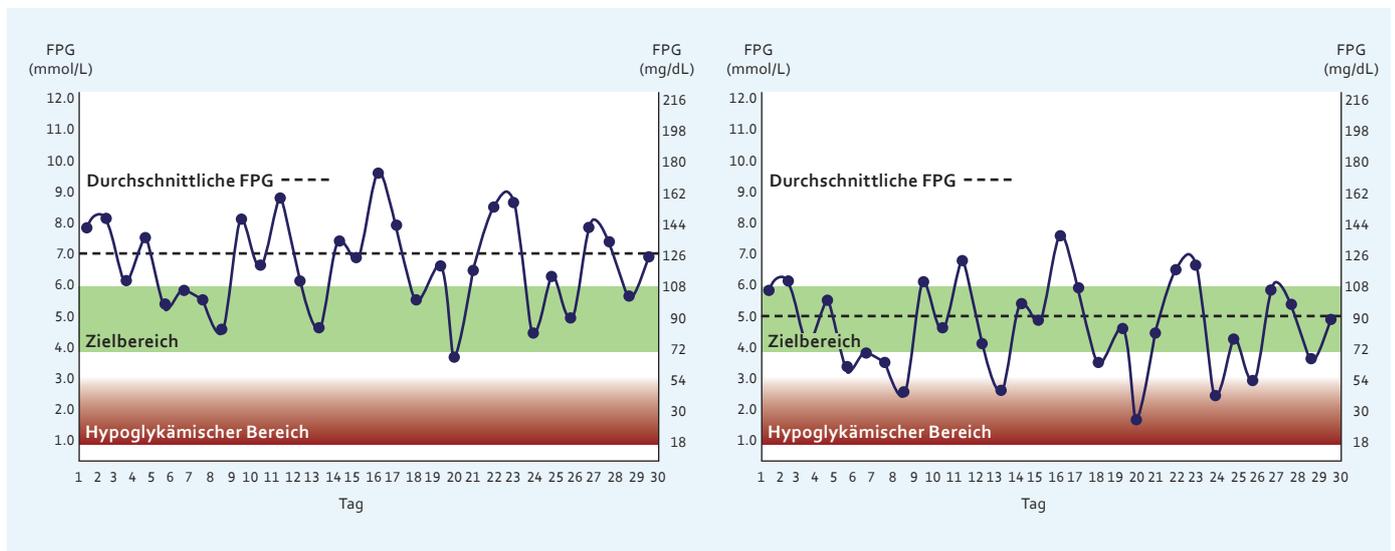
GLYKÄMISCHE VARIABILITÄT ERHÖHT DAS RISIKO FÜR HYPOGLYKÄMIEN

Studien belegen einen Zusammenhang zwischen glykämischer Variabilität und dem Risiko für Hypoglykämien [25, 26]. Als glykämische Variabilität werden Schwankungen des Blutzuckerspiegels von Tag zu Tag bezeichnet. Daran sind eine Vielzahl von Faktoren beteiligt, u. a. Physiologie und Verhalten des Patienten, verbliebene körpereigene Insulinsekretion und Insulinsensitivität, ein DAWN-Phänomen sowie die pharmakodynamische glukosesenkende Variabilität der Behandlung [27, 28].

Beispielhaft dargestellt sind hier (● **Abb. 3, links**) die Schwankungen des Nüchternblutzuckers (FPG) im Verlauf eines Monats bei einem Patienten, der trotz antiglykämischer Therapie nicht sein Therapieziel erreicht. Wird bei diesem Patienten die Therapie intensiviert (● **Abb. 3, rechts**), erreicht die durchschnittliche Nüchternplasmaglukose (NPG) zwar den Zielbereich, jedoch erhöht sich das Risiko für Hypoglykämien dadurch deutlich. Bei Einsatz eines Basalinsulins, das sich durch eine geringe Variabilität von Tag zu Tag auszeichnet, kann der Nüchternblutzucker weniger stark schwanken. Die Variabilität von Tag zu Tag von Basalinsulinen lässt sich gut in standardisierten Glucose-Clamp-Studien untersuchen.

Hypoglykämien können kardiovaskuläre Ereignisse begünstigen.

Glykämische Variabilität und Hypoglykämie-Risiko sind assoziiert.



GLUKOSE-VARIABILITÄT UNTER INSULIN DEGLUDEC UND INSULIN GLARGIN

In pharmakologischen Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes war die tägliche intraindividuelle Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin degludec etwa viermal geringer als die von Insulin glargin 100 E/ml und auch 300 E/ml [[29,30]. Die Variabilität innerhalb eines Tages war mit Insulin degludec ungefähr 40 % niedriger, wobei die blutzuckersenkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin 300 E/ml über 24 Stunden gleichmäßiger verteilt war. Zusätzlich wies Insulin glargin 300 E/ml im Vergleich zu Insulin degludec bei der Bewertung der gesamten blutzuckersenkenden Wirkung eine um 30 % niedrigere Wirkstärke auf [30].

Abbildung 3
Schematische Darstellung der Schwankungen des Nüchternblutzuckers (FPG) im Verlauf eines Monats; mod. nach [28]

HYPOGLYKÄMIE-RATEN UNTER INSULIN DEGLUDEC UND INSULIN GLARGIN 100 E/ML

In der randomisierten Zulassungsstudie BEGIN Once Long wurden über 1000 insulinnaive Patienten mit schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes (HbA1c 8,2 %) entweder mit Insulin degludec oder Insulin glargin 100 E/ml für 52 Wochen behandelt, gefolgt von einer 52-wöchigen Verlängerungsphase. Das Treat-to-Target-Studien-design ermöglichte die direkte Vergleichbarkeit der Hypoglykämie-Raten der beiden eingesetzten Insuline bei vergleichbarer glykämischer Kontrolle. Dazu wurden die Insulindosen für jeden Patienten systematisch so angepasst, dass diese einen einheitlich vordefinierten Plasmaglukosezielwert von 3,9 bis 4,9 mmol/l erreichten.

Nach 52 Wochen hatten beide Basalinsuline den HbA1c erwartungsgemäß vergleichbar stark reduziert. Auch bei der Reduktion der Nüchternplasmaglukose (NPG) gab es kaum Unterschiede [31, 32]. Unter Insulin degludec war jedoch die Rate bestätigter Hypoglykämien numerisch um 18 % verringert und die Rate nächtlicher bestätigter Hypoglykämien signifikant um 36 % niedriger bzw. am Ende der Verlängerungsphase um 43 % niedriger als unter Insulin glargin 100 E/ml [31, 32].

ADA/EASD-KONSENSUSREPORT 2018: VORGEHEN BEI DER WAHL VON ANTIDIABETIKA BEI TYP-2-DIABETES

Die Ergebnisse der oben beschriebenen großen kardiovaskulären Endpunktstudien haben Eingang gefunden in die neuen Konsensusempfehlungen der American Diabetes Association® (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) für die Behandlung des Typ-2-Diabetes (● **Abb. 4**) [33, 34].

Metformin bleibt weiterhin die bevorzugte medikamentöse Erstlinientherapie für Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die größte Veränderung im Vergleich zum ADA/EASD-Konsensusreport von 2015 betrifft die blutzuckersenkende Therapie in der Zweitlinie, wenn der individuell festgelegte HbA1c-Zielwert durch Metformin und Lebensstiländerung nicht erreicht wurde.

Die Auswahl der Medikation, die schrittweise zusätzlich zu Metformin kombiniert werden soll, richtet sich primär danach, ob bereits eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Atherosclerotic Cardiovascular Disease; ASCVD) oder eine Herzinsuffizienz (HI)/Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease; CKD) vorliegt [33]. Besteht keine ASCVD oder HI/CKD, sollte sich die Therapiewahl nach den gewünschten Zusatzeffekten wie Gewichtsreduktion, Vermeidung von Hypoglykämien oder Kostensenkung orientieren [33].

VORGEHEN BEI MANIFESTER ATHEROSKLEROTISCHER KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNG (ASCVD)

Liegt bei einem Patienten eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung vor, wird als Erweiterung der Therapie über Metformin hinaus entweder ein GLP-1-Rezeptoragonist empfohlen oder ein SGLT-2-Inhibitor [33]. In beiden Fällen muss die Reduktion des kardiovaskulären Risikos belegt sein. Im Konsensusreport sind daher Liraglutid und Empagliflozin genannt (● **Abb. 5, links**) [33].

Wenn eines der beiden Medikamente in Kombination mit Metformin nicht ausreicht, um das individuelle HbA1c-Ziel zu erreichen, sollte ein Medikament der jeweils anderen Klasse (GLP-1-RA oder SGLT-2-I) zusätzlich gegeben werden [33].

VORGEHEN BEI MANIFESTER HERZ- BZW. NIERENINSUFFIZIENZ

Steht bei einem Patienten eine Herz- bzw. Niereninsuffizienz im Vordergrund, soll bevorzugt ein SGLT-2-Inhibitor, z. B. Empagliflozin, eingesetzt werden – eine ausreichende glomeruläre Filtrationsleistung vorausgesetzt (GFR ≥ 60 ml/min bei Ersteinstellung) (● **Abb. 5, rechts**) [33]. Generell sollten SGLT-2-Inhibitoren abgesetzt werden, wenn die GFR unter 45 ml/min sinkt. In diesen Fällen sollte ein GLP-1-RA mit belegter Reduktion des kardiovaskulären Risikos wie Liraglutid gegeben werden [33].

Medikamentöse Erstlinientherapie ist und bleibt Metformin.

Die Therapieeskalation orientiert sich an der Komorbidität und an gewünschten Therapieschwerpunkten.

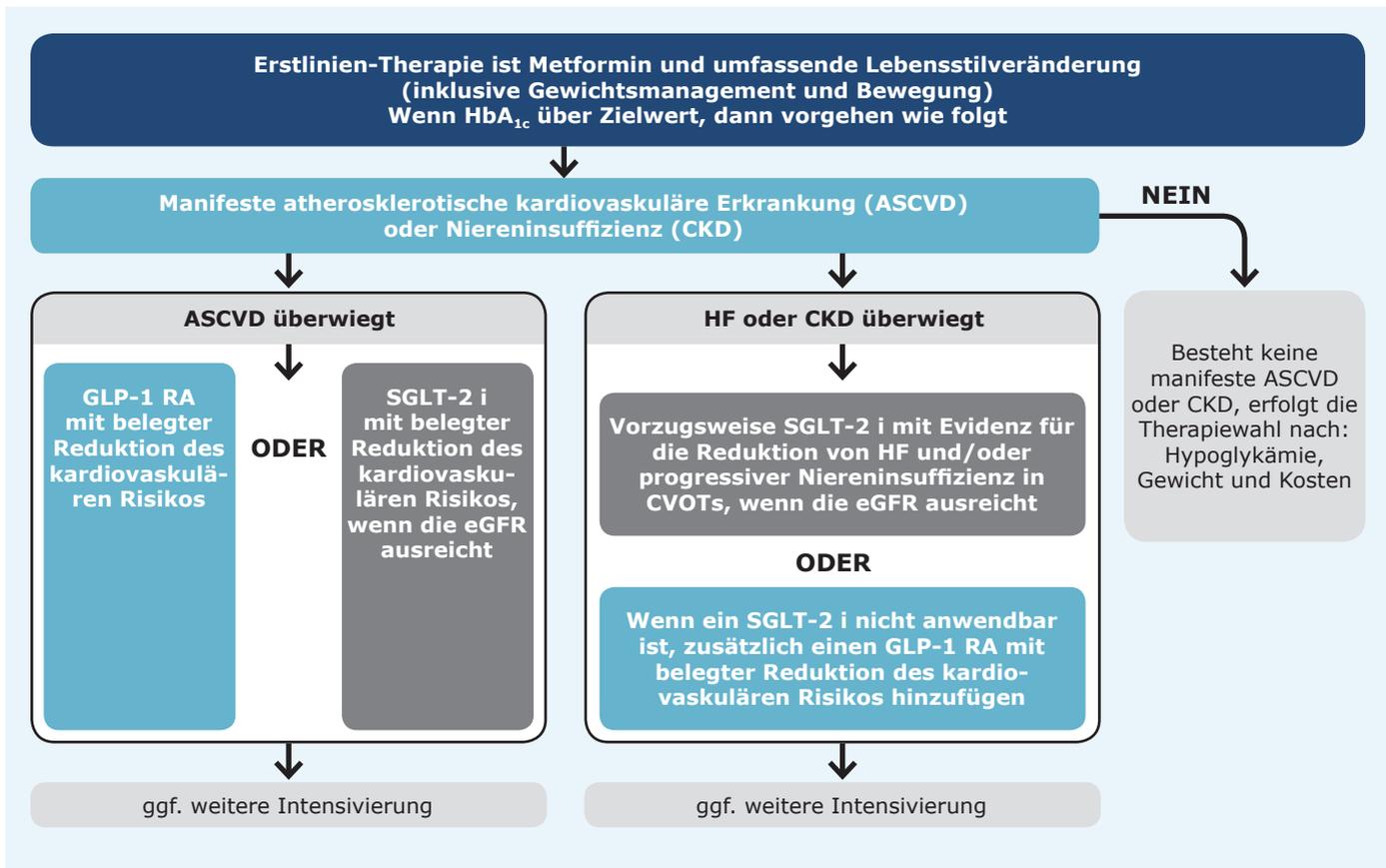


Abbildung 5
ADA/EASD-Algorithmus für die
Therapie des Typ-2-Diabetes.
Links: ASCVD überwiegt;
rechts: HF/CKD überwiegt [33]

FOKUS AUF HYPOGLYKÄMIE-VERMEIDUNG

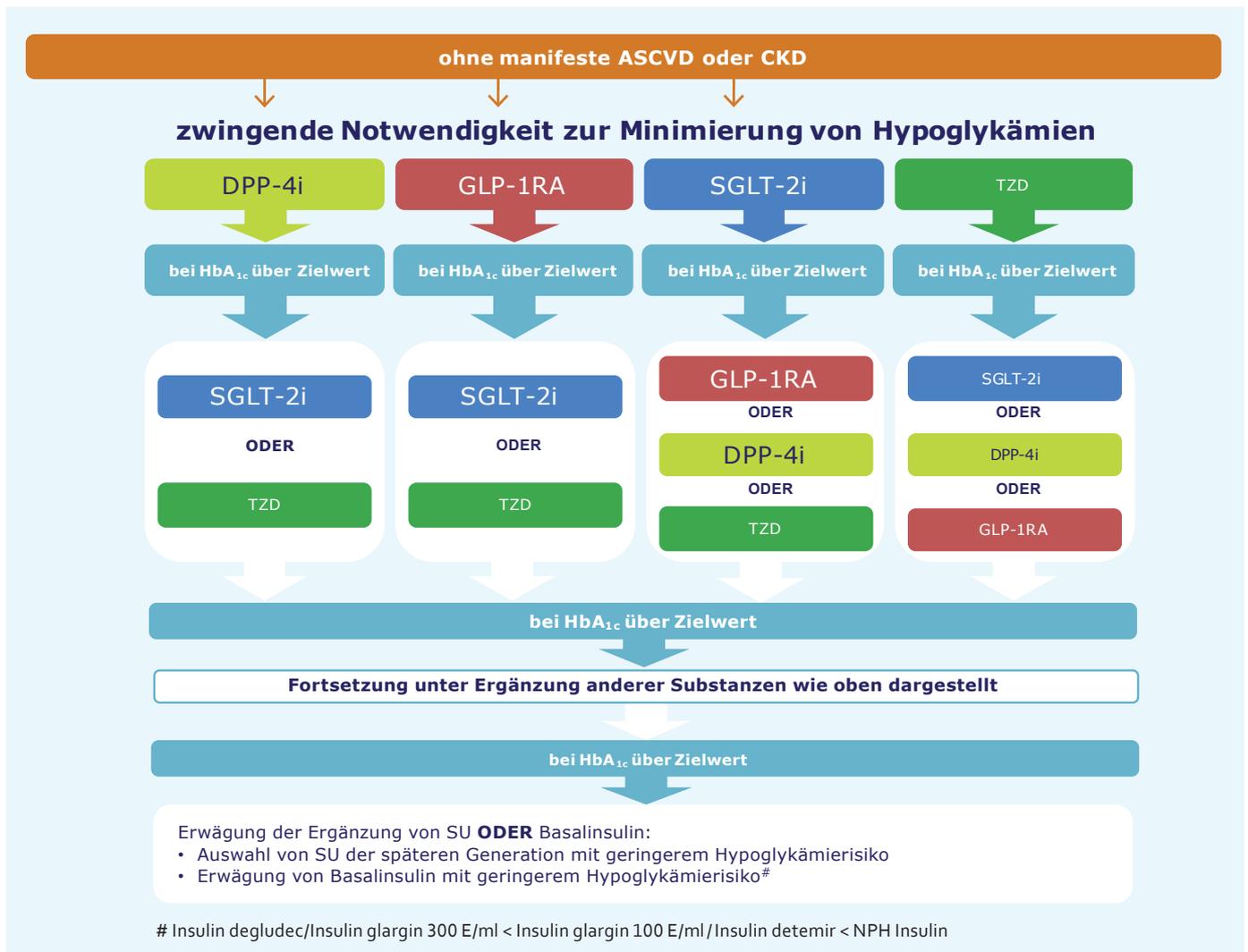
Ist eine Therapieintensivierung bei einem Patienten ohne kardiovaskuläre oder renale Komorbiditäten notwendig und steht die Vermeidung von Hypoglykämien im Vordergrund, z. B. bei einem Dachdecker, Bus- oder Lastwagenfahrer, kann entweder ein DPP-4-Inhibitor, ein GLP-1-RA oder ein SGLT-2-Inhibitor zusätzlich zum Metformin gegeben werden [33]. Diese Substanzklassen stehen gleichwertig nebeneinander, wobei Glitazone (Thiazolidindione, TZD) hierzulande praktisch nicht mehr zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden können (■ **Abb. 6**).

Wenn die Zweierkombination nicht ausreicht, um das individuelle Therapieziel zu erreichen, wird eine Dreierkombination aus Metformin, SGLT-2-Inhibitor und DPP-4-Inhibitor bzw. aus Metformin, SGLT-2-Inhibitor und GLP-1-RA empfohlen [33].

Kommt zur Therapieintensivierung ein Basalinsulin in Betracht, wird der Einsatz eines Insulins mit möglichst niedrigem Hypoglykämie-Risiko empfohlen [33]. Dies sind bevorzugt Insulin degludec oder Insulin glargin 300 E/ml.

FOKUS AUF GEWICHTSREDUKTION

Bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas wird zur Unterstützung der Gewichtsreduktion in der Zweitlinie zu Metformin die Gabe eines GLP-1-RA mit in Studien belegtem Vorteil bei der Gewichtsreduktion (Semaglutid > Liraglutid > Dulaglutid > Exenatid > Lixisenatid) empfohlen [33]. Alternativ kann auch ein SGLT-2-Inhibitor eingesetzt werden. Medikamente beider Substanzklassen können auch kombiniert werden, wenn ein einziges Prinzip zur HbA_{1c}-Zielerreichung nicht ausreicht [33]. DPP-4-Inhibitoren werden als gewichtsneutrale Option nachgeordnet empfohlen.



FOKUS AUF KOSTENMINIMIERUNG

Dass erstmals auch die Kosten in den Therapieempfehlungen berücksichtigt werden, ist dem Umstand geschuldet, dass viele amerikanische Patienten nicht krankenversichert sind und für die Therapie selbst aufkommen müssen. Für diese Fälle wird eine Intensivierung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen (SU) neuerer Generation oder Glitazonen in der niedrigsten effektiven Dosis empfohlen [33]. In Deutschland können Glitazone praktisch nicht mehr zulasten der GKV verordnet werden.

INTENSIVIERUNG ZUR INJEKTIONSTHERAPIE

Muss die Behandlung trotz Dual- oder Tripeltherapie weiter intensiviert werden, um das individuelle Therapieziel zu erreichen, soll zunächst die Gabe eines GLP-1-Rezeptoragonisten erwogen werden – noch bevor zusätzlich ein Basalinsulin zum Einsatz kommt (● **Abb. 7**) [33]. Lang wirksame GLP-1-RA sind zur Kontrolle der Hyperglykämie effektiv, haben aber ein geringeres Hypoglykämie-Risiko als Insuline und positive Auswirkungen auf das Gewicht. Eine frühzeitige Gabe von Insulin wird bei Patienten mit hohem HbA_{1c}-Wert (>11 %) sowie bei kataboler Stoffwechsellaage, Polyurie oder Polydipsie empfohlen [33]. Ist eine Insulintherapie indiziert, kann je nach Vorerkrankungen des Patienten bzw. Therapiefokus, ein Insulin mit belegter kardiovaskulärer Sicherheit oder möglichst niedrigem Hypoglykämie-Risiko in Betracht gezogen werden [33].

Abbildung 6
 ADA/EASD-Algorithmus für die Therapie des Typ-2-Diabetes – zwingende Notwendigkeit zur Minimierung von Hypoglykämien [33]

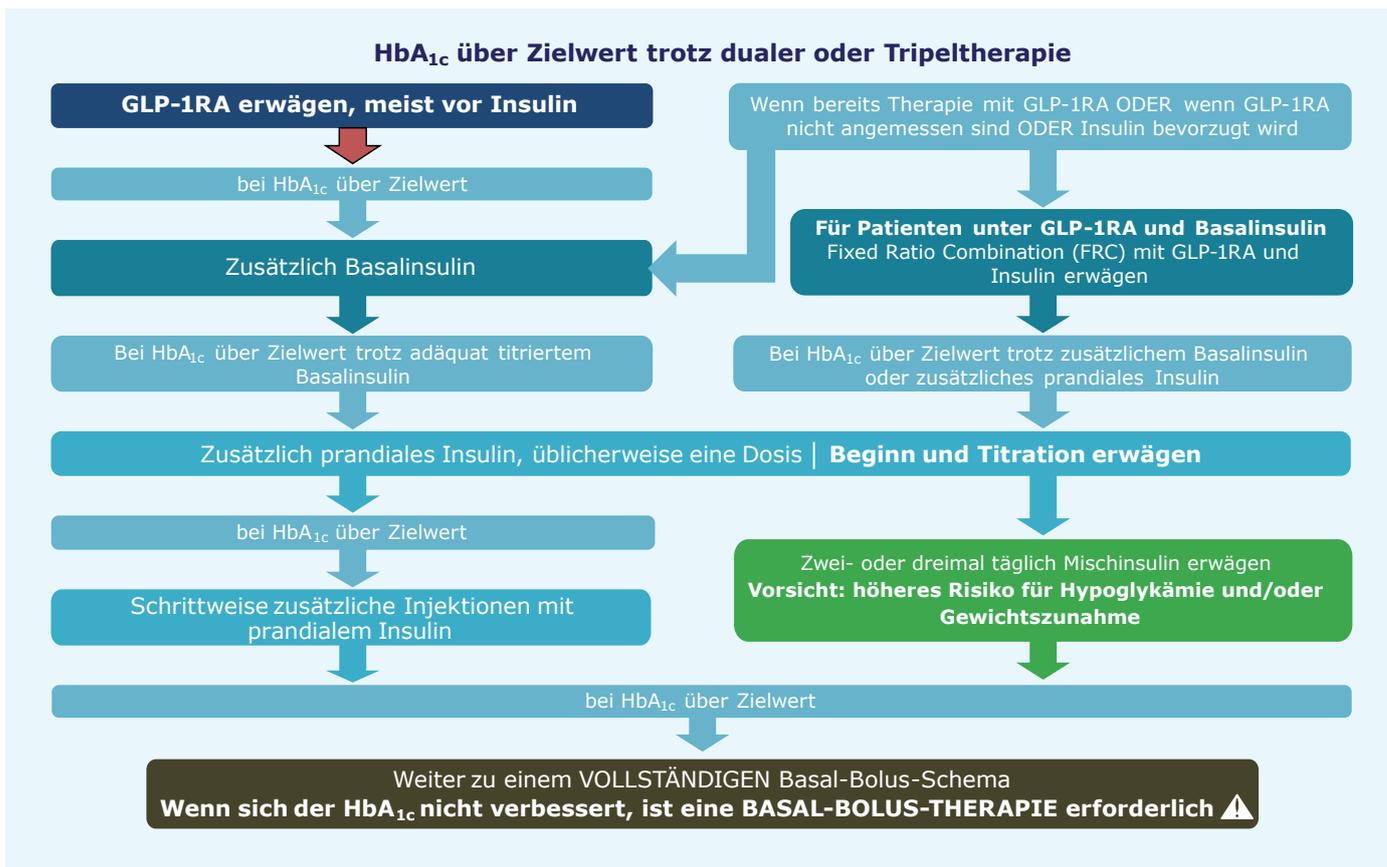


Abbildung 7
ADA/EASD-Algorithmus für die Therapie des Typ-2-Diabetes – Intensivierung zur Injektionstherapie [33]

Bei Patienten, die ihre glykämischen Ziele auch mit einer Kombination aus Basalinsulin, oralen Medikamenten und GLP-1-RA nicht erreichen, kann die Behandlung zusätzlich mit prandialem Insulin weiter intensiviert werden. Wenn sich der HbA_{1c} darunter noch immer nicht verbessert, wird schließlich eine intensivierte Insulintherapie (ICT) nach dem Basis-Bolus-Konzept erforderlich [33].

PRAXISEMPFEHLUNGEN DER DDG/DGIM 2018: VORRANGIGE THERAPIEOPTIONEN BEI KLINISCHEN BESONDERHEITEN

Aktuelle Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) stimmen im Wesentlichen mit den Empfehlungen im ADA/EASD-Konsensusreport überein [35]. Die nicht medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes mit Schulung, Ernährungstherapie und Lebensstilmodifikation sollte zu Beginn jeder Behandlung stehen und die medikamentöse Therapie auf allen Stufen begleiten. Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel nach drei bis sechs Monaten nicht erreicht, bildet Metformin die Basis der medikamentösen Behandlung [35]. Erst ab einer Niereninsuffizienz Grad 4 (eGFR <30 ml/min) ist Metformin kontraindiziert.

Bei folgenden klinischen Besonderheiten wird in der nächsten Eskalationsstufe die Kombination mit einem zweiten und eventuell einem dritten Antidiabetikum empfohlen (● **Abb. 8**) [35]:

- **Bei adipösen Patienten (BMI >30 kg/m²)** sollte ein GLP-1-Rezeptoragonist eingesetzt werden oder – bei Unverträglichkeit bzw. Ablehnung einer Injektionstherapie – ein SGLT-2-Inhibitor. Eine Alternative sind DPP-4-Inhibitoren, die zumindest gewichtsneutral sind.

Metformin als Basis			
Adipositas BMI > 30 kg/m ²	Neigung zu Hypoglykämien	Kardiovaskuläre und renale Erkrankungen (eGFR >30 ml/min)	Kardiovaskuläre und renale Erkrankungen (eGFR < 30 ml/min)
<ul style="list-style-type: none"> • GLP1-RA • SGLT-2-Inhibitoren • DPP-4-Inhibitoren 	<ul style="list-style-type: none"> • SGLT-2-Inhibitoren • GLP1-RA • DPP-4-Inhibitoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozin (bei eGFR <45 ml/min absetzen!) • Liraglutid • DPP-4-Inhibitoren • Insulin 	<ul style="list-style-type: none"> • Liraglutid • Sitagliptin • Insuline

- **Patienten mit einer Neigung zu Hypoglykämien** sollte ebenfalls entweder ein SGLT-2-Inhibitor oder ein GLP-1-Rezeptoragonist oder ein DPP-4-Inhibitor gegeben werden – je nachdem, wie weit der Patient von seinem Therapieziel entfernt ist.
- **Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko**, z.B. mit Herzinfarkt in der Anamnese, **und/oder eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR >30 ml/min)** sollen primär Substanzen eingesetzt werden, die nachweislich kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität reduzieren, wie Liraglutid und Empagliflozin. Während Liraglutid auch bei schwerer Niereninsuffizienz noch angewandt werden kann, muss Empagliflozin bei einer eGFR <45 ml/min abgesetzt werden. Bei einer Niereninsuffizienz kommen auch DPP-4-Inhibitoren oder Insulin infrage, allerdings haben beide Substanzklassen bislang keinen Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt.
- **Hochrisikopatienten mit besonders schlechter Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min)** können mit Liraglutid bis zu einer GFR von 15 ml/min behandelt werden, außerdem mit DPP-4-Inhibitoren mit entsprechender Dosisanpassung, wobei der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten ist. Der Einsatz von Insulin kann in jedem Stadium der Niereninsuffizienz erfolgen, wobei Insulin bisher keine Verbesserung kardiovaskulärer Ereignisse zeigen konnte.

Abbildung 8

Praxisempfehlungen der DDG/ DGIM 2018: Vorrangige Therapieoptionen bei klinischen Besonderheiten

ZUSAMMENFASSUNG

Menschen mit Typ-2-Diabetes haben ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und eine verkürzte Lebenserwartung im Vergleich zu Stoffwechselgesunden. Die leitliniengerechte Behandlung aller modifizierbaren Risikofaktoren kann diese Komplikationen und die Mortalität deutlich reduzieren. Unabhängig von der Verbesserung der bekannten Risikofaktoren reduzierten der GLP-1-Rezeptoragonist Liraglutid und der SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko. Daher wird in aktuellen Therapieempfehlungen wie dem ADA/EASD-Konsensusreport Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung nach Lebensstiländerung und Einstellung auf Metformin bevorzugt die Gabe von Liraglutid oder Empagliflozin oder gegebenenfalls die Kombination beider Substanzen empfohlen. Hypoglykämien stellen ein kardiovaskuläres Risiko dar. Bei einer Anwendung von Basalinsulinen sollten insbesondere Insuline mit niedrigem Hypoglykämie-Risiko in Erwägung gezogen werden.

REFERENZEN

1. Xu X et al. PLoS Med 2018;15(3):e1002516.
2. Zhang D et al. BMJ Open 2019;9(3):e024476.
3. Einarson TR et al. Cardiovasc Diabetol 2018;17(1):83.
4. The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2015;314(1):52–60.
5. Rawshani A et al. N Engl J Med 2018;379(7):633–44.
6. Gæde P et al. Diabetologia 2016;59(11):2298–307.
7. Bergenstal RM et al. Am J Med 2010;123(4):374.e 9–18.
8. Green et al. N Engl J Med 2015;373(3):232–42.
9. White WB et al. N Engl J Med 2013;369(14):1327–35.
10. Rosenstock J et al. JAMA 2019;321(1):69–79.
11. Scirica BM et al. N Engl J Med 2013;369(14):1317–26.
12. Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373(23):2247–57.
13. Holman RR et al. N Engl J Med 2017;377(13):1228–39.
14. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375(4):311–22.
15. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375(19):1834–44.
16. Gerstein HC et al. Lancet 2019 Jul 13;394(10193):121–130.
17. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373(22):2117–28.
18. Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019;380(4):347–57.
19. Mahaffey KW et al. Circulation 2018;137(4):323–34.
20. Clodi M. et al. Wien Klin Wochenschr 2019;131(Suppl 1):27–38.
21. Gerstein HC et al. N Engl J Med 2012;367(4):319–28.
22. Marso SP et al. N Engl J Med 2017;377(8):723–32.
23. Desouza CV et al. Diabetes Care 2010;33(6):1389–94.
24. Hsu PF et al. Diabetes Care 2013;36(4):894–900.
25. DeVries JH. Diabetes 2013;62(5):1405–8.
26. DeVries JH et al. Diabetes Obes Metab 2019;21(3):622–30.
27. Kovatchev B, Cobelli C. Diabetes Care 2016;39(4):502–10.
28. Vora J, Heise T. Diabetes Obes Metab 2013;15(8):701–12.
29. Heise T et al. Diabetes Obes Metab 2012;14(9):859–64.
30. Heise T et al. Diabetes Obes Metab 2017;19(7):1032–9.
31. Zinman B et al. Diabetes Care 2012;35(12):2464–71.
32. Rodbard HW et al. Diabet Med 2013;30(11):1298–304.
33. Davies MJ et al. Diabetologia 2018;61(12):2461–98.
34. Davies MJ et al. Diabetes Care 2018;41(12):2669–701.
35. Landgraf R et al. Diabetologie und Stoffwechsel 2018;13(S 02):S144–S165.

Autoren

Prof. Dr. med. Werner Kern
Endokrinologikum Ulm
Keltergasse 1
89073 Ulm

Dr. med. Martin Grundner
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Offenbacher Landstraße 48a
63512 Hainburg

Fortbildungspartner

Novo Nordisk Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © noppawanog – Adobe Stock Photo

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zu Risikofaktoren und Mortalität bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ist einer Auswertung des „Swedish National Diabetes Register“ zur Folge falsch?

- Das kardiovaskuläre Risiko nahm mit jedem weiteren Risikofaktor schrittweise zu.
- Liegen alle Risikofaktoren im Zielbereich, dann hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes die gleiche Ereignisrate wie Stoffwechselgesunde.
- Das Rauchen war der stärkste Prädiktor für die Gesamtmortalität.
- Ein HbA1c-Wert außerhalb des Zielbereiches war der stärkste Prädiktor für Herzinfarkt.
- Der Ehestand der Patienten hatte keinerlei Einfluss auf die Sterblichkeit

? Um wie viele Jahre etwa verkürzt sich die durchschnittliche Lebenserwartung eines 50-jährigen Mannes mit Diabetes mellitus Typ 2 (nach einer Schätzung basierend auf einer Studie in JAMA [4])?

- Etwa 5 Jahre
- Etwa 7,5 Jahre
- Etwa 15 Jahre
- Etwa 17 Jahre
- Etwa 20 Jahre

? Welche Aussage zu Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen ist richtig?

- Diabetes mellitus Typ 2 ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen.
- Diabetes mellitus Typ 2 beeinflusst das kardiovaskuläre Risiko nicht.
- Eine Senkung des HbA1c auf unter 5,5 % normalisiert das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes mellitus Typ 2.
- Das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist gleich dem von Nichtdiabetikern.
- Kardiovaskuläre Outcome-Studien zum Effekt einer Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ 2 haben keinerlei Nutzen gezeigt.

? In der Steno-2-Studie wurde eine intensive multifaktorielle Behandlung (Therapie möglichst vieler Risikofaktoren) mit einer konventionellen Diabetes-Therapie verglichen. Welche Aussage trifft zu?

- Das kardiovaskuläre Risiko in der Gruppe, die intensiviert behandelt wurde, lag um 1/3 niedriger.
- In der etwa acht Jahre dauernden Interventionsstudie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität.

- In der konventionellen Therapiegruppe trat das erste kardiovaskuläre Ereignis im Mittel acht Jahre später auf.
- Während der Beobachtungszeit von insgesamt 21 Jahren lebten die intensiviert behandelten Patienten durchschnittlich 7,9 Jahre länger als Patienten in der konventionellen Therapiegruppe.
- Die Lebenserwartung von Diabetes-Patienten lässt sich nur durch eine gute Blutzuckereinstellung verlängern.

? Seit 2010 fordert die Europäische Zulassungsbehörde EMA, dass die kardiovaskuläre Sicherheit neuer Antidiabetika in randomisierten und placebokontrollierten Studien belegt wird. Welche Aussage zur LEADER-Studie (Liraglutid) bzw. zur EMPA-REG-Studie (Empagliflozin) ist falsch?

- Liraglutid zeigte in der LEADER-Studie keine Effekte auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE).
- Liraglutid reduzierte die Gesamtmortalität signifikant um 15 %.
- Empagliflozin senkte das Risiko für den primären 3P-MACE-Endpunkt signifikant um 14 %.
- Das um 38 % verringerte kardiovaskuläre Sterberisiko unter Empagliflozin trug entscheidend zur signifikanten relativen Abnahme der Gesamtsterberate bei.
- Liraglutid reduzierte die kardiovaskuläre Mortalität um 22 %.

? Auch für Insuline ist der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von großer Bedeutung. Welche Aussage zur DEVOTE-Studie ist falsch?

- In der DEVOTE-Studie wurden die beiden Basalinsuline Insulin degludec und Insulin glargin 100 E/ml bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verglichen.
- Das primäre Studienziel, Bestätigung der kardiovaskulären Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml, wurde erreicht.
- Im Vergleich zu Insulin glargin zeigte sich unter der Therapie mit Insulin degludec eine um 90 % geringere Rate schwerer Hypoglykämien.
- Auch das sekundäre Studienziel, Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wurde erreicht.
- Nächtliche schwere Hypoglykämien traten unter Insulin degludec um 53 % seltener auf.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Glukose-Variabilität und dem Risikofaktor Hypoglykämie ist falsch?

- Die Variabilität von Tag zu Tag ist mit Insulin degludec zehnmal geringer im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/ml.
- Hypoglykämien können Entzündungsreaktionen in Gang setzen, die ihrerseits kardiovaskuläre Ereignisse begünstigen.
- Glykämische Variabilität, d. h. Schwankungen des Blutzuckerspiegels von Tag zu Tag, und Hypoglykämie-Risiko sind assoziiert.
- In einer Sekundäranalyse der DEVOTE-Studie (DEVOTE 2) konnte gezeigt werden, dass eine stärkere Variabilität des Nüchternblutzuckers mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien und für eine erhöhte Mortalität jeglicher Ursache assoziiert war.
- Die Variabilität von Tag-zu-Tag ist mit Insulin degludec viermal geringer im Vergleich zu Insulin glargin 300 E/ml.

? Welche initiale medikamentöse Therapie für Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne bestehende Vorerkrankung (ASCVD oder HI/CKD) empfiehlt der ADA/EASD-Konsensusreport?

- Metformin + regelmäßige Therapieanpassung alle drei bis sechs Monate
- Metformin + SGLT-2-I + regelmäßige Therapieanpassung einmal jährlich
- Metformin + GLP-1-RA + regelmäßige Therapieanpassung einmal jährlich
- Lebensstiländerung + Metformin + regelmäßige Therapieanpassung alle drei bis sechs Monate
- Lebensstiländerung + Metformin + SGLT-2-I + regelmäßige Therapieanpassung alle drei bis sechs Monate

? Welche Aussage zur Eskalation der Therapie des Typ-2-Diabetes gemäß den ADA/EASD-Empfehlungen ist falsch?

- Die Auswahl der Medikation, die schrittweise zusätzlich zu Metformin kombiniert werden soll, richtet sich primär danach, ob bereits eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) oder Herzinsuffizienz (HI)/Niereninsuffizienz (CKD) vorliegt.
- Patienten mit manifester überwiegender ASCVD sollen als Erweiterung der Therapie (über Metformin hinaus) entweder einen GLP-1-Rezeptoragonist oder einen SGLT-2-Inhibitor mit belegter Reduktion des kardiovaskulären Risikos erhalten.
- DPP-4-Inhibitoren dürfen nicht mit einem SGLT-2-Inhibitor kombiniert werden.
- Steht bei einem Patienten eine Herz- bzw. Niereninsuffizienz im Vordergrund, soll bevorzugt ein SGLT-2-Inhibitor, z. B. Empagliflozin, eingesetzt werden, sofern eine ausreichende glomeruläre Filtrationsleistung (GFR ≥ 60 ml/min bei Ersteinstellung) besteht.
- Bei Patienten ohne manifeste ASCVD oder CKD orientiert sich die Therapieintensivierung an individuellen Zielen wie der Hypoglykämie-Vermeidung, Gewichtsreduktion oder Kostenminimierung

? Welche Aussage zur Eskalation der Therapie des Typ-2-Diabetes gemäß dem ADA/EASD-Konsensusreports ist falsch?

- Wird der HbA1c-Zielwert trotz dualer oder Tripeltherapie nicht erreicht, soll zunächst die Gabe eines GLP-1-Rezeptoragonisten erwogen werden.
- Lang wirksame GLP-1-RA sind zur Kontrolle der Hyperglykämie bei Weitem nicht so effektiv wie Insulin, dafür aber deutlich günstiger.
- Lang wirksame GLP-1-RA können zur Kontrolle der Hyperglykämie etwa so effektiv sein wie Insulin.
- Eine frühzeitige Gabe von Insulin wird bei Patienten mit hohem HbA1c-Wert ($>11\%$) sowie bei kataboler Stoffwechsellage, Polyurie oder Polydipsie empfohlen.
- Werden HbA1c-Zielwerte trotz kombinierter oraler Therapie und des Einsatzes von prandialem Insulin weiter nicht erreicht, wird eine intensiviertere Insulintherapie (ICT) nach dem vollständigen Basis-Bolus-Konzept empfohlen.