

Kardiovaskuläre Sicherheit und Herzinsuffizienz-Outcomes

Antihyperglykämische medikamentöse Therapie

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (DM) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz (HI) und HI-Mortalität. Trotz Mangel an Beweisen, dass eine strenge glykämische Kontrolle die Inzidenz von kardiovaskulären (CV) Ereignissen verringert, deuten immer mehr Befunde daraufhin, dass die Wahl der glukosesenkenden Wirkstoffe die Ergebnisse, einschliesslich HI, beeinflussen kann.

Im Gegensatz zu den übrigen glukosesenkenden Substanzen haben die SGLT2-Inhibitoren, insbesondere Empagliflozin und Canagliflozin, kürzlich gezeigt, dass sie die HI-Inzidenz und die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit und ohne Vorgeschichte einer HI senken.

Ein kürzlich veröffentlichter Review (Asleh R et al. Heart Failure Reviews, <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9666-8>) fasst die wichtigsten Erkenntnisse über die Auswirkungen von glukosesenkenden Wirkstoffen auf die kardiovaskuläre Sicherheit und HI-assoziierte Outcomes zusammen. Weiter werden die verfügbaren Daten über die Vorteile der Mechanismen auf die HI präsentiert, die den SGLT2-Inhibitoren zugrunde liegen.

Wirkung intensiver glukosesenkender Therapien und HI

Beobachtungsstudien haben auf eine signifikante Korrelation zwischen HbA_{1c} und inzidenteller HI hingedeutet. Die UKPDS ist die erste Studie, die einen Einfluss der glykämischen Kontrolle auf das HI-Risiko bei glykämischer Langzeitkontrolle von Patienten mit frisch diagnostiziertem Diabetes festgestellt hat. Trotz einer signifikanten Abnahme des Risikos für Herzinfarkt und Gesamtmortalität im 10-Jahres-Follow-up wurde keine Beziehung zwischen einer engen glykämischen Kontrolle und der Hospitalisierung wegen HI oder HI-Mortalität festgestellt. Die Analyse von 25 690 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes in der UK General Practice Research Database zeigte, dass jegliche pharmakologische Therapie für Diabetes mellitus (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Metformin als Mono- oder Kombinationstherapie) mit einem 4.75-fach höheren Risiko für HI gegenüber dem medikamentenfreien Zustand einherging, dass dieses Risiko aber nicht über das erste Jahr nach der Diagnose von Diabetes hinaus bestand. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine strikte Glukosekontrolle die Herzfunktion negativ beeinflussen und dadurch eine HI bei denjenigen mit dem höchsten Risiko auslösen kann. Dazu kommt, dass hypoglykämische Episoden das sympathische Nervensystem aktivieren können, was möglicherweise zur Induktion von Arrhythmien und kardialem Remodelling führt.

Verschiedene Effekte anti-hyperglykämischer Medikamentenklassen auf HI-Outcomes

Metformin ist das Medikament der ersten Wahl in der Mehrzahl der Patienten mit Diabetes wegen seines günstigen Effekts auf das Körpergewicht, die hohe Verträglichkeit und die tiefen Kosten. Eine neuere Übersicht mit 34 000 Patienten fand, dass Metfor-

min mindestens so sicher wie irgendeine andere glukosesenkende Behandlung bei Patienten mit Diabetes und HI ist, und dies sogar bei solchen mit reduzierter Auswurfraction und eingeschränkter Nierenfunktion. Randomisierte Studien zur direkten Wirkung der Metformin-Therapie auf HI-Outcomes bei Patienten mit Diabetes mellitus sind allerdings nicht verfügbar. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin sind wenig Daten zur Wirkung auf HI vorhanden. Thiazolidine sind dagegen mit einer Zunahme des Risikos für HI assoziiert. Die Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Agonisten Liraglutid und Semaglutid haben eine Senkung schwerer kardialer Ereignisse gezeigt, dabei wurde aber die Rate an Hospitalisierungen wegen HI nicht beeinflusst.

Bei den Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren wurden verschiedene Wirkungen auf HI festgestellt. So haben klinische Studien mit Saxagliptin eine Zunahme des Risikos für Einweisungen wegen HI gezeigt, Alogliptin ging mit einer höheren Rate und frischen HI-Einweisungen einher, während Sitagliptin eine neutrale Wirkung zeigte.

Die SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin und Canagliflozin zeigten kürzlich eine Senkung der HI-Inzidenz und der kardiovaskulären Mortalität bei Diabetes-Patienten sowohl mit als auch ohne HI.

Zur Beantwortung der Frage, ob der kardiovaskuläre Nutzen, der mit Empagliflozin beobachtet wurde, auf die ganze SGLT2-Inhibitor-Klasse in der realen Welt ausdehnbar ist, untersuchte die Real-World Studie (CVD-REAL study) 309'056 Patienten mit Typ-2-Diabetes, wovon nur 13% etablierte kardiovaskuläre Krankheit aufwiesen. Die Patienten wurden neu mit SGLT2-Inhibitoren oder mit andern glukosesenkenden Mitteln behandelt.

Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren (Canagliflozin in 53%, Dapagliflozin in 42% und Empagliflozin in 5% der Patienten) mit einer niedrigeren Rate an Hospitalisierungen wegen HI und Gesamtmortalität im Vergleich zu andern hypoglykämischen Medikamenten einherging.

Fazit

- Diabetes mellitus ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheit, einschliesslich HI, Krankenhausaufenthalt wegen HI und kardiovaskulärem Tod, vergesellschaftet.
- Eine grosse Anzahl klinischer Studien hat Evidenz geliefert, dass nicht notwendigerweise die Glukosesenkung oder das Ausmass der glykämischen Kontrolle per se die Rate für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetes mellitus beeinflusst.
- Viel mehr sind die Klasse und die spezifischen Wirkungsmechanismen der glukosesenkenden Medikamente ausschlaggebend.

► Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Asleh R et al. The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. Heart Fail Rev. 2017 Dec 22. doi: 10.1007/s10741-017-9666-8. [Epub ahead of print]