

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Standard Operating Procedure (SOP): Antidiabetische Therapie mit kardiovaskulärem Benefit

Niessner A, Huber K, Alber H

Keta D, Strametz-Juranek J

Delle Karth G, Frank H, Vonbank A

Wascher T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2020; 27

(11-12), 402-404

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Standard Operating Procedure (SOP)

Antidiabetische Therapie mit kardiovaskulärem Benefit

A. Niessner¹, K. Huber², H. Alber³, D. Keta⁴, J. Strametz-Juranek⁵,
G. Delle Karth⁶, H. Frank⁷, A. Vonbank⁸, T. Wascher⁹

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; der ²3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital, und Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien; der ³Abt. f. Innere Med. u. Kardiologie, Klinikum Klagenfurt; dem ⁴BKH Lienz; dem ⁵Rehabilitationszentrum Bad Tatzmannsdorf; der ⁶Abteilung f. Kardiologie, Krankenhaus Nord/ Klinik Floridsdorf, Wien; dem ⁷UK Tulln; dem ⁸VIVIT, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; und dem ⁹Hanusch-Krankenhaus, Wien

Hintergrund – Was die internationalen Leitlinien sagen

Rezente Empfehlungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) [1], der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) [2] und der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) [2] befürworten eine antidiabetische Therapie mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Vorteil (Mortalitätsreduktion) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung. Von der ADA werden hier auch Patienten mit Anzeichen für ein hohes kardiovaskuläres Risiko, wie Patienten ≥ 55 Jahre mit $> 50\%$ iger Stenose der Koronararterien, Karotiden oder der Beinarterien oder Linksventrikelhypertrophie, manifester Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz, erwähnt. Im Speziellen werden die Substanzklassen SGLT-2-Inhibitoren und GLP1-RA empfohlen. Diese Präferenz basiert unter anderem auf der EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit dem SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin und der LEADER-Studie mit dem GLP1-RA Liraglutid. Einer der wesentlichen Unterschiede ist die orale Gabe von Empagliflozin im Vergleich zur täglichen subkutanen Gabe von Liraglutid. Bei der Wirksamkeit zeigt sich für SGLT-2-Inhibitoren ein besonders vorteilhafter Effekt bei der Verhinderung von Endpunkten, die mit Herzinsuffizienz assoziiert sind, spezielle Studien zu diesem Thema laufen gerade oder wurden rezent abgeschlossen.

Während die ESC die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin, Canagliflozin oder Dapagliflozin in ihren Richtlinien zu Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse empfiehlt, hebt sie die spezielle Reduktion der Mortalität durch Empagliflozin hervor. Ähnlich erwähnt die ESC bei den GLP1-RA Liraglutid, Semaglutid oder Dulaglutid, hebt hier aber auch den spezifischen Effekt von Liraglutid auf die Mortalität hervor. Für Pioglitazon, das in einer randomisierten Studie zumindest in einem kombinierten sekundären Endpunkt ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte gezeigt hat, wird von den Fachgesellschaften keine präferierte Verwendung bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Das liegt unter anderem auch an den nachteiligen Daten bezüglich Herzinsuffizienzendpunkten. Ähnlich warnt die ESC vor der Erhöhung von Herzinsuffizienzhospitalisierungen mit dem DPP-4-Inhibitor Saxagliptin.

Während die aktuellen internationalen Richtlinien einheitlich die Verwendung von SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP1-RA bei Diabetespatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen unabhängig vom HbA_{1c} empfehlen, gibt es unterschiedliche An-

satzpunkte bei der Priorität der Anwendung von Metformin. Während die ADA weiterhin Metformin als First-line-Therapie sieht, d. h. vor dem Einsatz eines SGLT-2 oder GLP1-RA, gehen die für europäische und damit auch österreichische Kardiologen wegweisenden Empfehlungen der ESC/EASD einen Schritt weiter und empfehlen bei Patienten, die bisher kein Metformin erhalten haben, gleich mit einem Antidiabetikum mit kardiovaskulärem Benefit zu beginnen. Während die ADA-Empfehlung auf dem vorteilhaften Wirkprofil und der jahrzehntelangen Erfahrung mit Metformin basiert, gründet sich die Empfehlung der ESC/EASD auf dem Fehlen randomisierter Studien mit Metformin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung. Entsprechend der UKPDS-Studie empfiehlt aber auch die ESC die präferentielle Verwendung von Metformin bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder mit moderatem kardiovaskulärem Risiko.

Das Ziel dieses Artikels ist es, eine Grundlage für individuelle Standard Operating Procedures (SOPs) in kardiologischen Zentren zur antidiabetischen Therapie bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Typ-2-Diabetes zu erarbeiten. Wichtig ist, dass bei der Implementierung der individuellen SOPs neben Kardiologen die Diabetologen bzw. in der Behandlung von Diabetes auch erfahrene Internisten eingebunden sind. Um das Ziel einer möglichst breiten Versorgung dieser Hochrisikopatienten mit einer optimalen antidiabetischen Therapie zu erreichen, bedarf es aber auch einer routinemäßigen – d. h. eigenständigen – Verschreibung durch Kardiologen unter Berücksichtigung des entsprechenden Wirk- und Nebenwirkungsprofils der individuellen Substanzklassen. Durch die Vorbildwirkung der Zentren und ihrer Durchsetzungsfähigkeit bei der Umsetzung moderner evidenzbasierter Therapien spielen diese eine essentielle Rolle für den leitlinien-gerechten, frühzeitigen Einsatz dieser innovativen Therapien im niedergelassenen Bereich.

Tabelle 1: Voraussetzungen für eine Verschreibung von SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Krankheit

	Regeltext	ESC/EASD	ADA
HbA _{1c}	$> 7\%$	Nein	
Second-Line-Therapie	Ja	Nein	Ja, vorher Metformin
eGFR	> 60 ml/min neu > 45 ml/min weiter	Lt. Evidenz > 30 ml/min	

Die abgegebenen Empfehlungen zur Implementierung anti-diabetischer Therapien basieren auf den internationalen Leitlinien, die aber nicht zwangsläufig auch im Regeltext des Erstattungskodex abgedeckt sind (Tab. 1). In diesen Fällen ist eine Einzelfallgenehmigung erforderlich. Ein entsprechender Textbaustein für den Antrag auf Kostenübernahme durch die Krankenkassen wird daher in diesem Artikel vorgeschlagen.

■ SGLT-2-Inhibitoren – Verschreibungsnotwendigkeit und Regeltext

Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung wie z. B. einer koronaren Herzkrankheit oder einem hohen kardiovaskulären Risiko sollen unabhängig vom HbA_{1c} auf einen SGLT-2-Inhibitor eingestellt werden. Dies soll damit auch unabhängig von einer erfolgreichen HbA_{1c}-Optimierung z. B. durch Metformin erfolgen. Bei anderen antidiabetischen Therapien ohne nachgewiesenen kardiovaskulären Benefit, insbesondere Sulfonylharnstoffe mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme, soll ebenfalls unabhängig vom HbA_{1c} eine Umstellung erfolgen. Entsprechend der Reglementierung der Neuverschreibung von SGLT-2-Inhibitoren auf Patienten mit einem HbA_{1c} > 7 % trotz einer Vortherapie mit einem anderen Antidiabetikum ist hier eine Einzelfallgenehmigung sinnvoll und erforderlich. Sinnvoll erscheint weiters auch die Strategie, dass das kardiologische Zentrum Metformin (z. B. mit 2 × 500 mg) und mit kurzer Verzögerung einen SGLT-2-Inhibitor bei einem HbA_{1c} > 7 % parallel verschreibt und die Kriterien des Regeltextes damit erfüllt. Bei guter Verträglichkeit kann dann mit gesteigerter Dosierung von Metformin ein Kombinationspräparat im niedergelassenen Bereich weiter verschrieben werden.

Die lt. Regeltext notwendige eGFR > 60 ml/min ist in der klinischen Praxis eine häufige Barriere in der Erstverschreibung von SGLT-2-Inhibitoren, wobei < 45 ml/min auch eine bestehende Therapie zu unterbrechen ist. Diese Grenzen stehen im Gegensatz zu der in klinischen Studien verwendeten Grenze von 30 ml/min mit einer konsistenten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auch bei mittelgradig reduzierter Nierenfunktion und dem über die kardiovaskuläre Risikoreduktion hinaus nachgewiesenen nephroprotektiven Effekt. Somit ist in dem in Studien getesteten Bereich 30–60 ml/min bei Ersteinstellung derzeit eine Einzelfallgenehmigung notwendig bzw. *pro futuro* eine Anpassung des Regeltextes an die wissenschaftlich untermauerten Gegebenheiten.

Aus medizinischer Sicht ist in folgenden Situationen eine Verschreibung von SGLT-2-Inhibitoren kontraindiziert oder nur

mit Vorsicht durchzuführen: SGLT-2-Inhibitoren sind für Patienten mit Late-onset-Autoimmun-Diabetes (LADA) nicht geeignet. Das sind charakteristischerweise jüngere Patienten ohne typische Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes wie etwa Übergewicht. Analog dazu sind SGLT-2-Inhibitoren nicht für schlanke Patienten mit Diabetes bei gleichzeitigem Insulinmangel geeignet. Eine Einstellung unter Insulintherapie ist zwar prinzipiell möglich, sollte aber durch einen Diabetologen erfolgen.

SGLT-2-Inhibitoren sollen nicht an „sick days“, also etwa während einer Infektion, einer Exsikkose oder periinterventionell gegeben werden, da hier das Risiko einer Ketoazidose besteht. Eine ausreichende Pause von 4 Tagen präoperativ wird empfohlen. Während die niedrigere Dosierung, also bei Empagliflozin 10 mg, aufgrund der vergleichbaren kardiovaskulären Risikoreduktion zu präferieren ist, gilt dies ganz besonders für ältere Patienten ab 75 Jahren und im speziellen ab 85 Jahren mit einem erhöhten Risiko für Exsikkose. Parallel dazu ist auch eine Anpassung der Dosierung anderer Diuretika wie etwa Furosemid zu evaluieren.

Zur instabilen klinischen Situation, bei der SGLT-2-Inhibitoren nur mit Vorsicht gegeben werden sollen, gehört auch das akute Koronarsyndrom. Hier sollte mit einem SGLT-2-Inhibitor erst in einer stabilen Phase, z. B. bei Verlegung auf eine Normalstation, begonnen werden. Orientierend kann parallel mit der Therapie mit Metformin auch mit einem SGLT-2-Inhibitor begonnen werden. Da aber gerade diese Patienten besonders vom raschen Wirkeintritt der SGLT-2-Inhibitoren profitieren, sollte die Einstellung mit einem SGLT-2-Inhibitor bereits im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes erfolgen.

Eine Kontraindikation für SGLT-2-Inhibitoren stellen rezidivierende Urogenitalinfektionen dar, insbesondere durch Pilzkrankungen. Das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit stellt hingegen keine generelle Kontraindikation für SGLT-2-Inhibitoren dar, auch wenn in einer randomisierten kontrollierten Studie eine erhöhte Amputationsrate unter Canagliflozin aufgefallen ist.

■ GLP1-Rezeptor-Agonisten – Verschreibungsnotwendigkeit und Regeltext

Entsprechend internationaler Empfehlungen soll bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung wie z. B. einer koronaren Herzkrankheit oder einem hohen kardiovaskulären Risiko unabhängig vom HbA_{1c} ein GLP1-RA eingesetzt werden. Auch hier gilt, dass eine HbA_{1c}-Optimierung durch eine vorbestehende antidiabetische Therapie kein Hinderungsgrund ist, GLP1-RA einzusetzen. Dies steht jedoch im Widerspruch zum Regeltext, der eine Verschreibung nur bei einem HbA_{1c} > 8,0 % sowie bereits etablierter Therapie mit einem anderen Antidiabetikum zulässt, sodass auch hier eine Einzelfallgenehmigung angestrengt werden muss (Tab. 2). Eine Kombination von GLP1-RA und SGLT-2-Inhibitor ist durch den Regeltext nicht vorgesehen, pathophysiologische Aspekte sprechen aber für einen synergistischen Effekt. Im Gegensatz zu SGLT-2-Inhibitoren können GLP1-RA jedoch bis zu einer GFR von 30 ml/min verschrieben werden. Andererseits besteht hier die zusätzliche Hürde eines BMI > 30 kg/m² im Regeltext.

Tabelle 2: Voraussetzungen für eine Verschreibung von GLP1-RA bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Krankheit

	Regeltext	ESC/EASD	ADA
HbA _{1c}	> 8 %	Nein	
Second-Line-Therapie	Ja	Nein	Ja, vorher Metformin
eGFR	Lt. Evidenz > 30ml/min		
BMI	> 30 kg/m ²	Nein	

■ Praktisches Management

Der Therapiebeginn mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. mit GLP1-RA soll aufgrund der erleichterten Weiterverordnung für den niedergelassenen Bereich im Krankenhaus erfolgen. Voraussetzung für die Weiterverordnung im niedergelassenen Bereich ist eine Dokumentation aller Diagnosen im Arztbrief. Um eine optimale Adhärenz zu erreichen – insbesondere durch das Vermeiden von gastrointestinalen Nebenwirkungen – wird bei einer geplanten Kombination empfohlen, separat mit Metformin 2×500 mg und einem SGLT-2-Inhibitor zu beginnen und im Arztbrief bei guter Verträglichkeit eine Steigerung auf Metformin 2×1000 mg sowie die Verwendung eines Kombinationspräparates zu empfehlen.

Weiters wird die Verwendung einer standardisierten Patienteninfo zu „sick days“ mit konkreten Anweisungen wie z. B. „Pausieren Sie ... im Fall eines fieberhaften Infekts oder 4 Tage vor einer OP“ empfohlen. Es ist davon auszugehen, dass der Patient hier Unterstützung bei der Pausierung der richtigen Medikamente in der richtigen Situation durch den Arzt/die Ärztin für Allgemeinmedizin benötigt.

Für eine Einzelfallgenehmigung empfehlen wir, folgenden Text zu verwenden:

„Auf Basis der Leitlinien und der Studienevidenz wurde die Therapie des SGLT-2 Inhibitors [...] bei bekanntem Typ-2-Diabetes und bekannter kardiovaskulärer Erkrankung eingeleitet. Die verordnete Therapie mit [...] (in Kombination mit [...]) ist zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos (und der kardiovaskulären Mortalität) indiziert und vom HbA_{1c} unabhängig. Die Therapie soll auch bei niedrigen HbA_{1c}-Werten nicht abgesetzt werden.“

Literatur:

1. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–323.
2. American Diabetes Association. Addendum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S98–S110.

Korrespondenzadresse:

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

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



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



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung