

## HFH – Hausärztliche Fortbildung Hamburg

DEUTSCHER  
HAUSÄRZTEVERBAND  
Hausärzterverband Hamburg e.V.



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Institut für Allgemeinmedizin



Deutsche Gesellschaft für  
Allgemeinmedizin und Familienmedizin



VEREIN HAUSÄRZTLICHER  
INTERNISTEN e.V.



ÄRZTEKAMMER  
HAMBURG

Körperschaft des öffentlichen Rechts

FORTBILDUNGSAKADEMIE

# Hypertonus/Diabetes mellitus – Gibt's Neuigkeiten zum Jahresende für die Hausarztpraxis?

07.12.2019

Henning Harder

Ich bin ein Optimist, es scheint nicht viel Sinn zu ergeben, irgendetwas anderes zu sein.

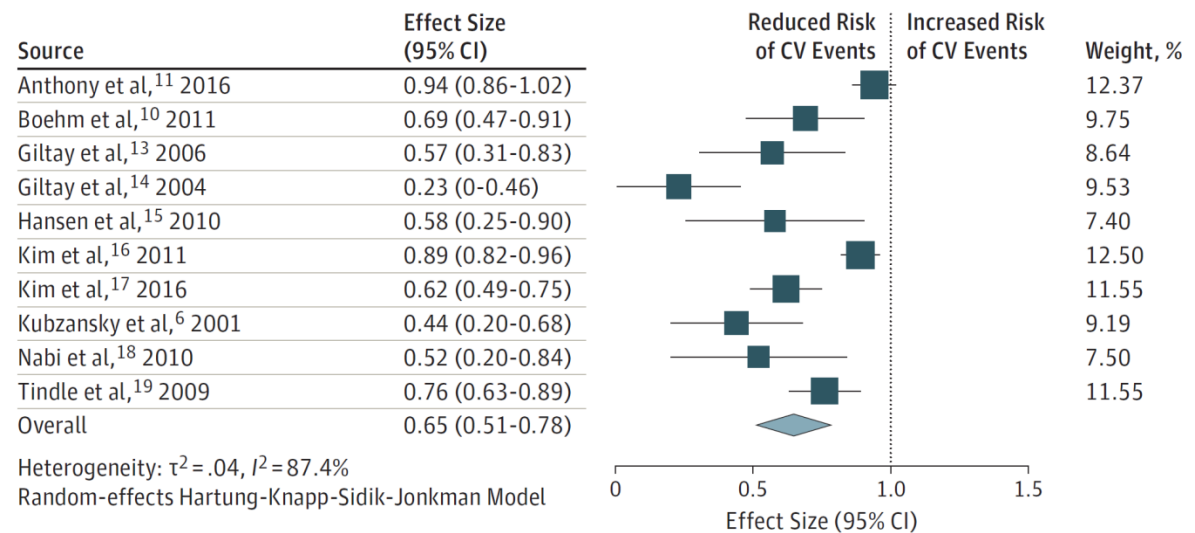
Winston Churchill

## Durch Optimismus

**35% RRR für kardiovask. Endpunkte (MACE-4)**

**14% RRR für Gesamtmortalität**

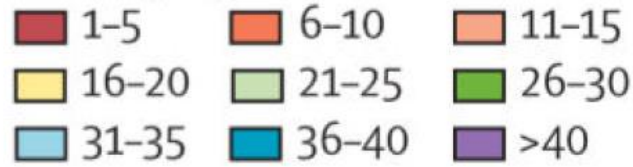
Figure 2. Association Between Optimism and Cardiovascular (CV) Events



15 Studien mit 229391 Teilnehmern, mittl. follow-up 13,8 Jahre

© Henning Harder

### Ranking legend



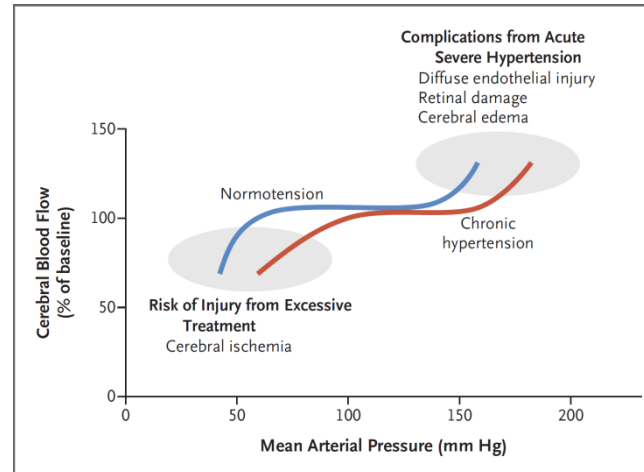
### Risk factor

	Global	High-income Asia Pacific	Western Europe	Australasia	High-income North America	Central Europe	Southern Latin America	Eastern Europe
High blood pressure	1	1	2	3	4	1	2	2
Tobacco smoking, including second-hand smoke	2	2	1	2	1	3	3	3
Alcohol use	3	3	4	4	3	2	4	1
Household air pollution from solid fuels	4	42	..	..	..	14	23	20
Diet low in fruits	5	5	7	7	7	5	6	5
High body-mass index	6	8	3	1	2	4	1	4
High fasting plasma glucose	7	7	6	6	5	7	5	10
Childhood underweight	8	39	38	37	39	38	38	38
Ambient particulate matter pollution	9	9	11	26	14	12	24	14
Physical inactivity and low physical activity	10	4	5	5	6	6	7	7
Diet high in sodium	11	6	10	11	11	9	11	9

**Hypertensiver Notfall ( Endorganschäden) → stationär**  
**Hypertensive Entgleisung (Symptome ohne Endorganschäden) → ambulant**

**Ambulant:**

**Nach ca 30 min Ruhe spontaner RR-Abfall auf < 180/100 mmHg bei 30% der Pat.**



**Da Autoregulation der Hirnperfusion bei chronischem Hypertonus verschoben, keine drastische RR-Senkung:**

**Kein Nifedipin**

**Besser: Clonidin 0,1 – 0,3 mg**  
**Captopril 25 – 50 mg**  
**Prazosin 5 – 10 mg**  
**Carvedilol 12,5 mg**  
**Nitroglycerin (?)**



# Ja, eine Intensivierung der Antihypertensivgabe im Krankenhaus schadet unseren Patienten

**Frage: Nützt oder schadet eine Intensivierung der Hypertonusbehandlung im Krankenhaus?**

N 4056, retrospektive Kohortenstudie

Alter > 65. LJ

Hospitalisation aufgrund: Pneumonie, Harnwegsinfekten, Thrombose, Emboli

Intensivierung: Dosissteigerung > 20% oder zusätzliches Antihypertensivum

## Endpunkte:

- **Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen:** **NNH 27**
- **Schwere Komplikationen innerhalb von 30 Tagen:** **NNH 63**  
Notfallbehandlung oder stationäre Behandlung wegen Stürzen, Hypotonie, Synkope, Elektrolytentgleisungen, akute Verschlechterung der Nierenfunktion.
- **Kardiovaskuläre Komplikationen innerhalb von 1 Jahr:** **kein Unterschied**  
Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, hypertensive Entgleisung.

# HCT und Hautkrebsrisiko

<b>Basalzellkarzinom *</b>	
<u>Dosis</u>	<u>Risikoerhöhung</u>
≥ 50g = 12,5 mg/Tag für ca. 11 Jahre	1,29 x
≥200g = 12,5 mg/Tag für ca. 44 Jahre	1,54 x

<b>Plattenepithelkarzinome *</b>	
<u>Dosis</u>	<u>Risikoerhöhung</u>
≥ 50g = 12,5 mg/Tag für ca. 11 Jahre	3,98 x
≥200g = 12,5 mg/Tag für ca. 44 Jahre	7,38 x

<b>Melanome **</b>	
<u>Dosis</u>	<u>Risikoerhöhung</u>
≥ 50g = 12,5 mg/Tag für ca. 11 Jahre	1,21 x
≥100g = 12,5 mg/Tag für ca. 22 Jahre	1,21 x

\* Pedersen SA et al. J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 673

\*\* Pottegård A et al. JAMA 2018; 178 (8): 1120

# HCT und Hautkrebsrisiko

## Alternativen

### **Chlorthalidon:**

- Nach Studienlage eh das „bessere“ Antihypertensivum
- Äquivalenzdosis ca. 30 bis 50 % von HCT-Dosis (25 mg HCT  $\leq$  12,5 mg Chlorthalidon)
- antihypertensive Höchstdosis i.d.R. mit 12,5 mg erreicht (weitere Steigerung bringt nur geringe Vorteile aber höheres Hypokaliämie-Risiko. Max. sinnvolle Dosierung: 25 mg)
- Gabe jeden 2. Tag eventl. ausreichend (s. Fach-Info)
- Wirkung auf Hautkrebsrisiko unklar
- Keine Kombinationspräparate

Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*. 2004;43(1):4-9.

### **Indapamid:**

- Studienlage unsicher
- Im Vergleich zu HCT eventl. stärkere RR-Senkung
- Kein erhöhtes Risiko für Basaliome und Plattenepithelkarzinome beschrieben. Fragl. erhöhtes Risiko für Melanome (kl. Fallzahl)

## HCT und Hautkrebsrisiko

### **Konsequenzen**

Schlechtere RR-Einstellung wahrscheinlich ungünstiger als höheres Hautkrebsrisiko

Diuretika weiterhin Antihypertensiva der 1. Wahl

HCT kann weitergegeben werden

shared decision-making

Empfehlung zur Selbstuntersuchung und zum jährlichen Hautkrebsscreening ( insb. bei 12,5 mg länger als 10 Jahre)

Empfehlung von Sonnenschutzmitteln

Besondere Vorsicht/Verzicht bei immunsupprimierten Patienten (HIV, Behandlung mit Immunsuppressiva einschl. Biologika)

# Antihypertensivum der ersten Wahl

www.thelancet.com Published online October 24, 2019 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32317-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32317-7)

Metaanalyse aus 4 Ländern mit 4,9 Mill. Pat., medianes follow-up ca. 2 Jahre ( max. 22 Jahre)

**The winners are:**

**Thiazide und thiazid-like diuretics**

© Henning Harder

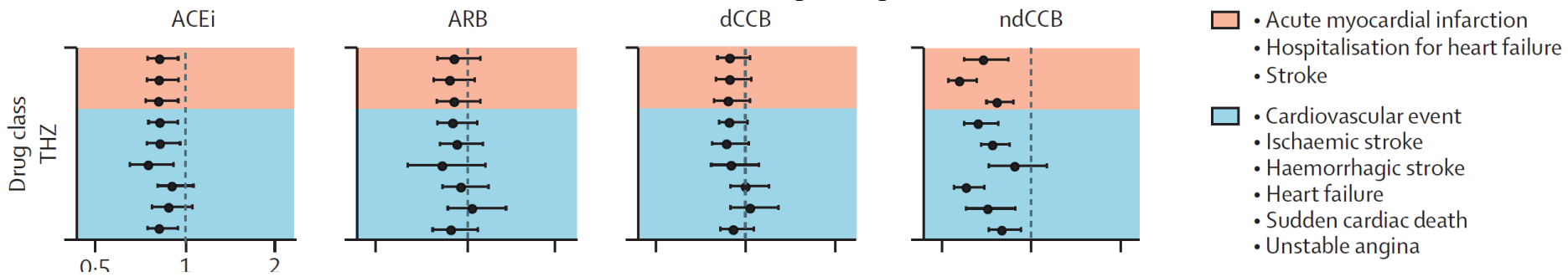
**Ist-Situation:** 48% ACE-Hemmer  
17% Thiazide und Thiazid-like diuretics  
16% Ca-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin)  
15% Sartane  
3% Ca-Antagonisten von Nicht-Dihydropyridin-Typ (Diltiazem)

**Ergebnisse:** Keine großen Unterschiede außer

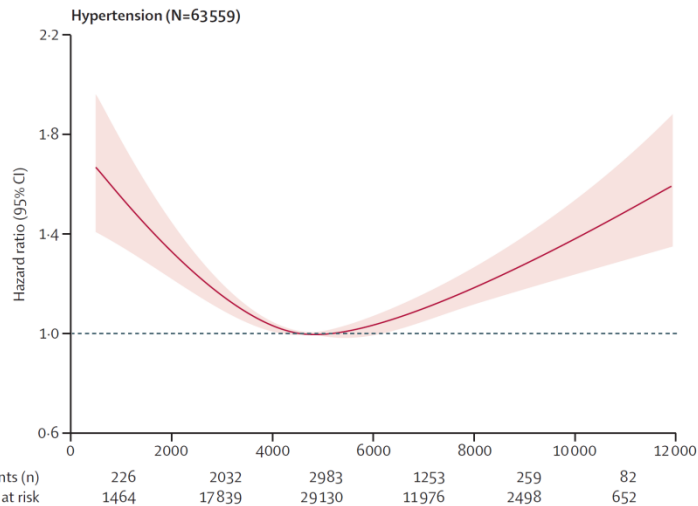
Thiazide & ... ca 20% weniger Myokardinfarkte / Hospitalisation für Herzinsuff. / Schlaganfall als ACE-Hemmer

Diltiazem & ... schneiden insg. am schlechtesten ab

Thiazide & ... bei 16 von 46 Nebenwirkungen signifikant besser als ACE-Hemmer

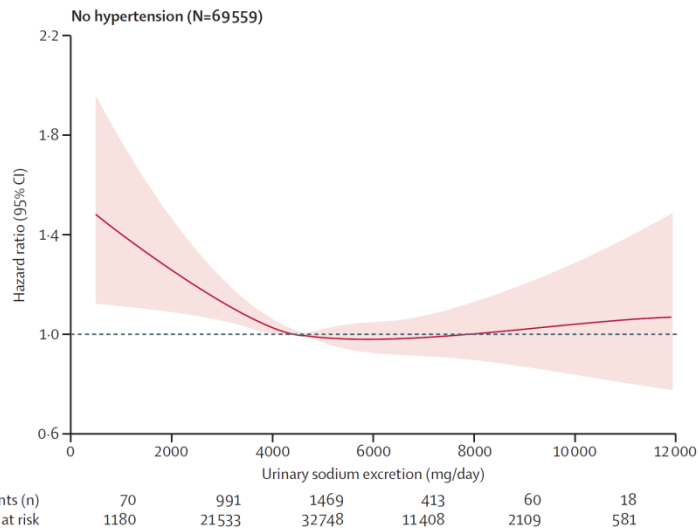


# Kochsalz, das unbekannte Wesen



**2,5 g NaCl:** syst. RR-Anstieg 2,08 mmHg bei Hypertonikern  
 1,22 mmHg bei Normotonikern  
 diast. RR-Anstieg 0,72 mmHg bei Hypertonikern  
 0,52 mmHg bei Normotonikern

Ø NaCl-Einfuhr in D: ♀ 8,4 g/Tag  
 ♂ 10,0 g/Tag  
 ½ Teelöffel Salz: ca. 3 g NaCl

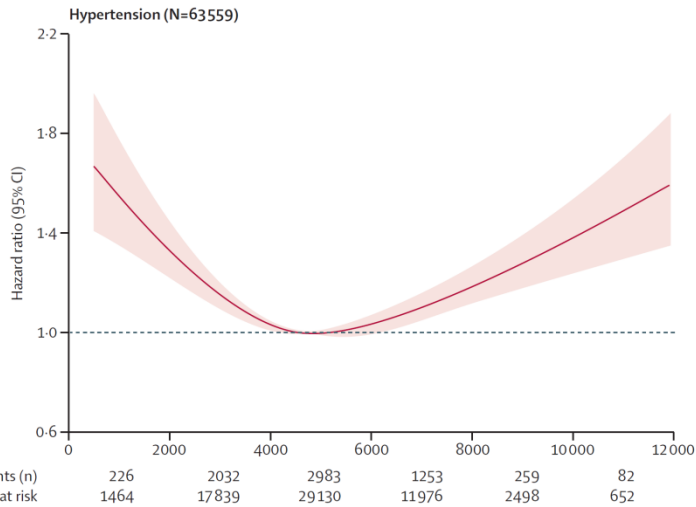


**DEGAM und US Empfehlung: < 6 g NaCl/Tag  
 entspricht 2,3 g Natrium**

2,54 g NaCl ≈ 1 g Natrium

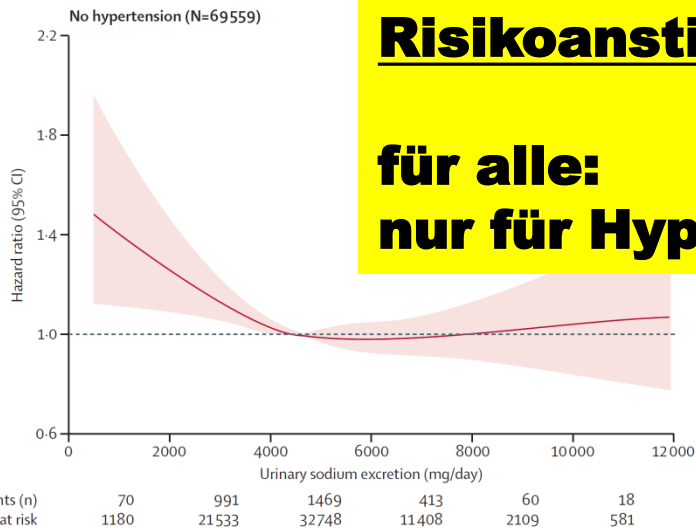
Lancet 2016; 388: 465-75  
 Metaanalyse, N 133.118, 49 Länder  
 HR gilt für Gesamtmortalität und  
 kardiovaskuläre Endpunkte

# Kochsalz, das unbekannte Wesen



**2,5 g NaCl:** syst. RR-Anstieg 2,08 mmHg bei Hypertonikern  
 1,22 mmHg bei Normotonikern  
 diast. RR-Anstieg 0,72 mmHg bei Hypertonikern  
 0,52 mmHg bei Normotonikern

Ø NaCl-Einfuhr in D: ♀ 8,4 g/Tag  
 ♂ 10,0 g/Tag  
 ½ Teelöffel Salz: ca. 3 g NaCl



## Risikoanstieg

**für alle: < 7,5 g NaCl tgl.**  
**nur für Hypertoniker: > 15 g NaCl tgl.**

**Americans | Salt**

ion, se ure. 1/2 tsp of salt = 1200 mg of sodium

Processed and ready-made foods  
 Restaurant and fast foods, including pizza, hamburgers, and sandwiches  
 Store-bought and processed foods, including deli meats, bacon, ham, sausage, frozen items, canned items, soups, sauces, and dressings

**Hidden sources of sodium**  
 Shelf-stable products designed to last a long time  
 Bakery products, including sliced bread  
 Cheese

Lancet 2016; 388: 465-75  
 Metaanalyse, N 133.118, 49 Länder  
 HR gilt für Gesamtmortalität und  
 kardiovaskuläre Endpunkte

© Henning Harder



# Take Home Message 2015

- Bei der RR-Therapie nicht in Hektik verfallen
- die Datenlage bei milder Hypertonie ist dünn
- Vorteil, auch wenn der Zielblutdruck nicht erreicht wird
- Zielwert  $<140/<90$  für alle unter 60, ansonsten  $<150/<90$
- RR-Senkung lohnt sich auch bei über 80-jährigen Hypertonikern

## RR-Messung in der Praxis

und das ist erst der erste von insg. sechs Schritten

Key Steps for Proper BP Measurements	Specific Instructions
Step 1: Properly prepare the patient	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="745 401 1599 501">1. Have the patient relax, sitting in a chair (feet on floor, back supported) for &gt;5 min.</li><li data-bbox="745 525 1576 682">2. The patient should avoid caffeine, exercise, and smoking for at least 30 min before measurement.</li><li data-bbox="745 706 1580 753">3. Ensure patient has emptied his/her bladder.</li><li data-bbox="745 778 1566 935">4. Neither the patient nor the observer should talk during the rest period or during the measurement.</li><li data-bbox="745 959 1580 1059">5. Remove all clothing covering the location of cuff placement.</li><li data-bbox="745 1083 1586 1240">6. Measurements made while the patient is sitting or lying on an examining table do not fulfill these criteria.</li></ol>

# Probleme bei der Diagnoseverifizierung im Stad. 1: 140-159 / 90-99 mmHg

- Unrealistische Vorgaben für Blutdruckmessung in der Praxis
- **Hoher Anteil von „Weißkittel-Hypertonus“** und maskiertem Hypertonus
- Technische Unzulänglichkeiten
- Untersucher Bias und Vorlieben für bestimmte Zahlen („0“, „5“)

**Darauf bauen wir die Therapieentscheidung ??**

# Blutdruck-Messmethoden im Vergleich (II)

Klinik/ Sprechstunde	Selbstmessung durch Patienten (Mittelwert)	ABDM (24-Stunden-Blutdruck-Monitoring)		
		Tageszeitmittel	Nachtmittel	24-Stunden-Mittel
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
<b>140/90</b>	<b>135/85</b>	<b>135/85</b>	<b>120/70</b>	<b>130/80</b>
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

Alle Werte in mmHg. Zielwerte der ESC/ESH-Leitlinie 2018 orange hinterlegt.

## **Binsenweisheiten machen Beratung „gesunder“ Hypertoniker schwer**

### **Für eine RR-Senkung gilt:**

Die relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Erkrankungen ist in allen Risikogruppen gleich.

Die absolute Risikoreduktion für kardiovaskuläre Erkrankungen ist größer, je höher das Ausgangsrisiko und je älter die Patientin sind.

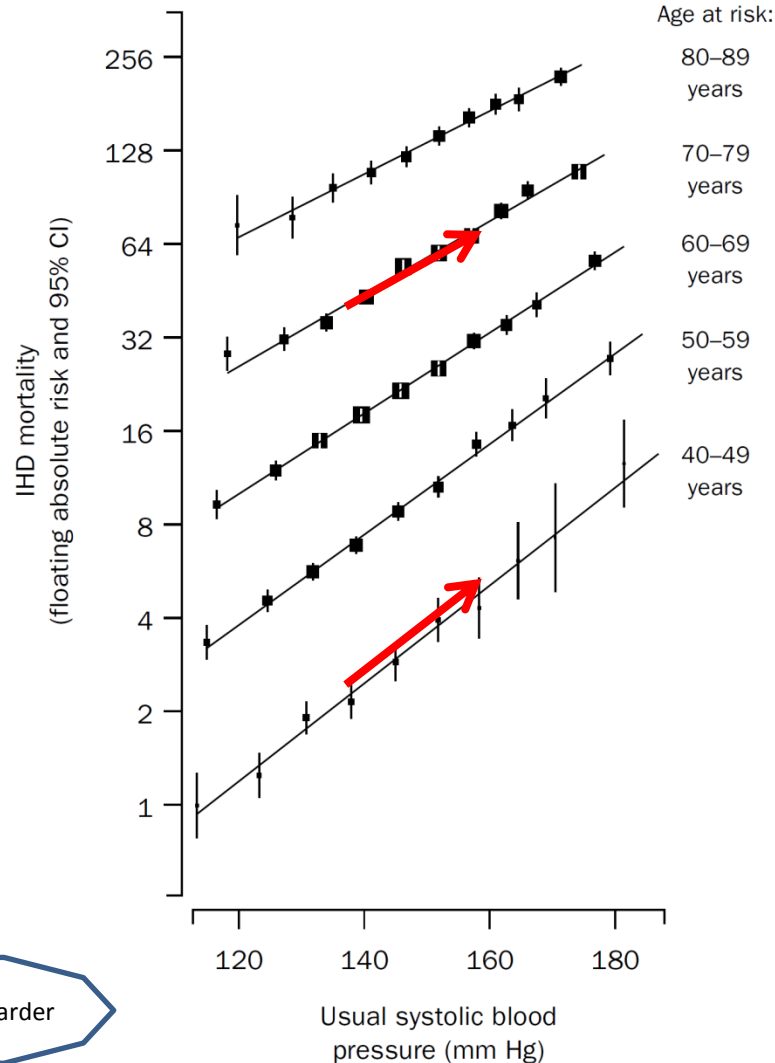
Daher ist auch die NNT für die Verhinderung kardiovaskulärer Erkrankungen geringer, je höher das Ausgangsrisiko ist.

# Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies

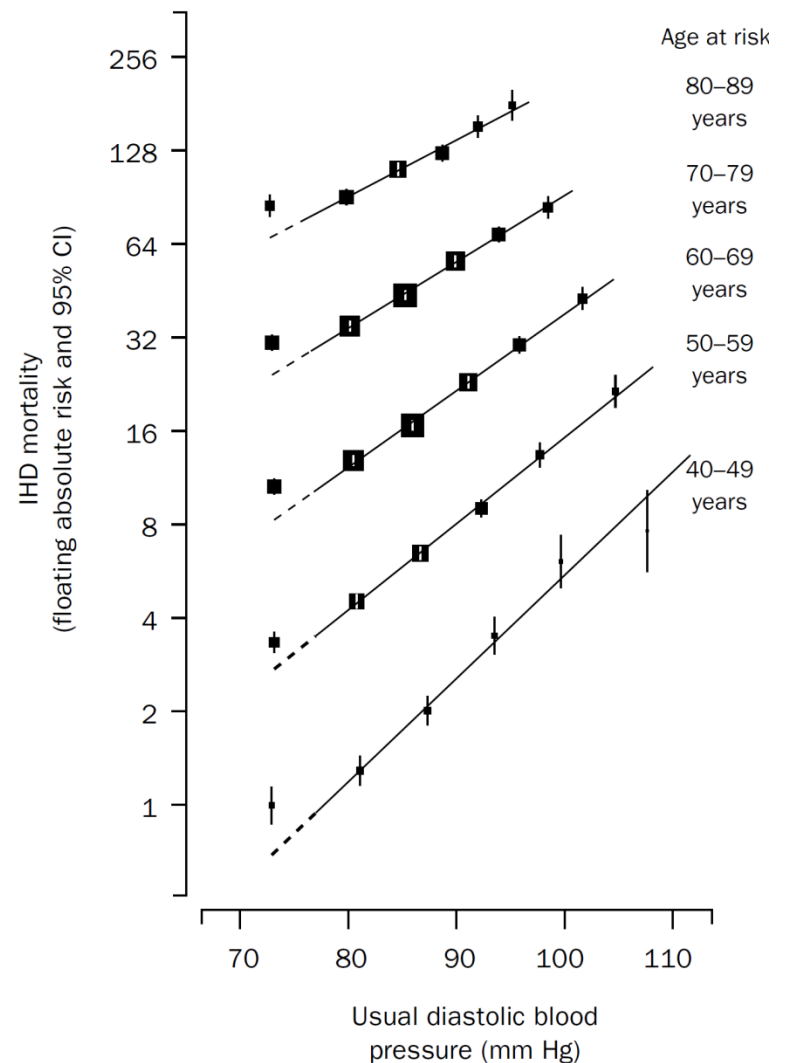
*Lancet* 2002; 360: 1903–13

12,7 Millionen Patientenjahre

**A: Systolic blood pressure**



**B: Diastolic blood pressure**



CVD- Risiko =>	Risiko <10%	Risiko 10-20%	Risiko > 20%
Blutdruck syst. 140-159/ oder diast. 90-99	Lebensstiländerung 4-6 Monate <b>??</b>	Lebensstiländerung 4-6 Monate => dann ggf. Medikation	Lebensstiländerung ggf. Medikation
Blutdruck syst. 160-179 oder diast. 100-109	Lebensstiländerung Wochen => dann ggf. Medikation	Lebensstiländerung Wochen => dann ggf. Medikation	Lebensstiländerung + soll Medikation
Syst. Blutdruck >180	Lebensstiländerung + Medikation zeitnah	Lebensstiländerung + Sollte Medikation zeitnah	Lebensstiländerung + soll Medikation zeitnah
Chol > 320 und LDL > 195 mg/dl oder familiäre HC	Statin anbieten	Statin anbieten	Statin anbieten
Chol < 320 bzw. LDL < 195 mg/dl		Statin anbieten bei hohem relativem Risiko	Statin anbieten





# ?? Beginn med. Behandlung

Blutdruck ist ein Kontinuum ohne klare Grenzen zwischen normal (Gesundheitsrisiko akzeptabel klein) und pathologisch (Gesundheitsrisiko inakzeptabel hoch).

Es besteht eine fast lineare Zunahme des kardiovaskulären Risikos bei Werten von 115/70 bis 170/110 mmHg (1).

Ist ein 10% Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung innerhalb der nächsten 10 Jahre bereits eine Krankheit?

Diagnose-Nebenwirkungen in Studien:

häufigere AU's, niedrigere Einschätzung der eigenen Gesundheit, Angst, Depression.

Behandlungs-Nebenwirkungen:

Hypotonie, Synkopen, Elektrolytentgleisungen, akutes und chronisches Nierenversagen

(1) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360(9349):1903-13

# Entscheidung für eine medikamentöse Therapie beim Hypertonus Stadium 1

einfach

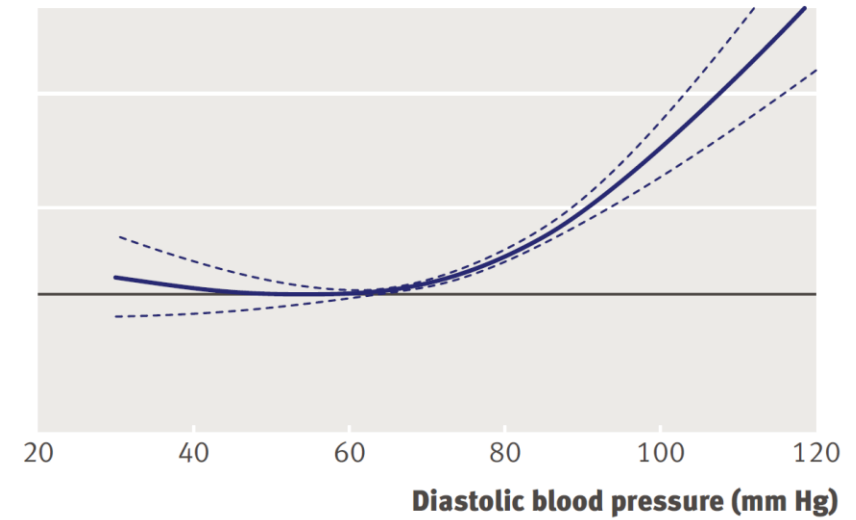
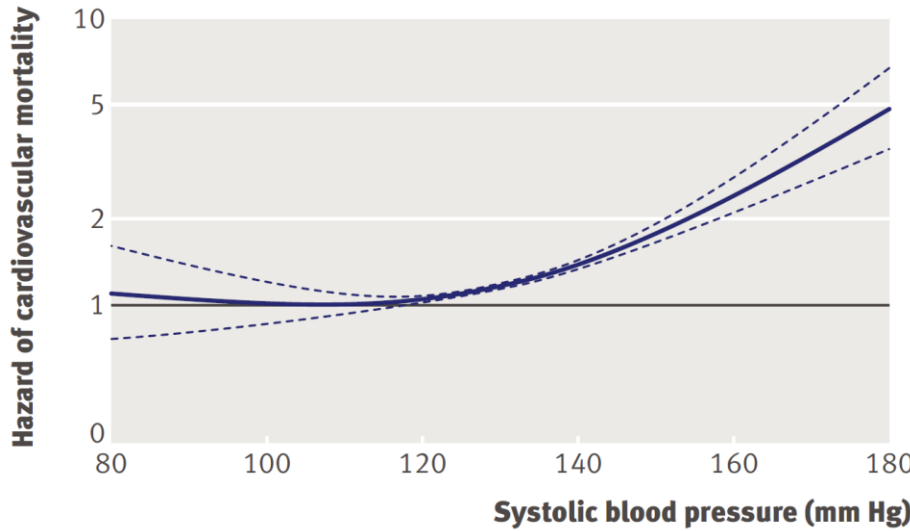
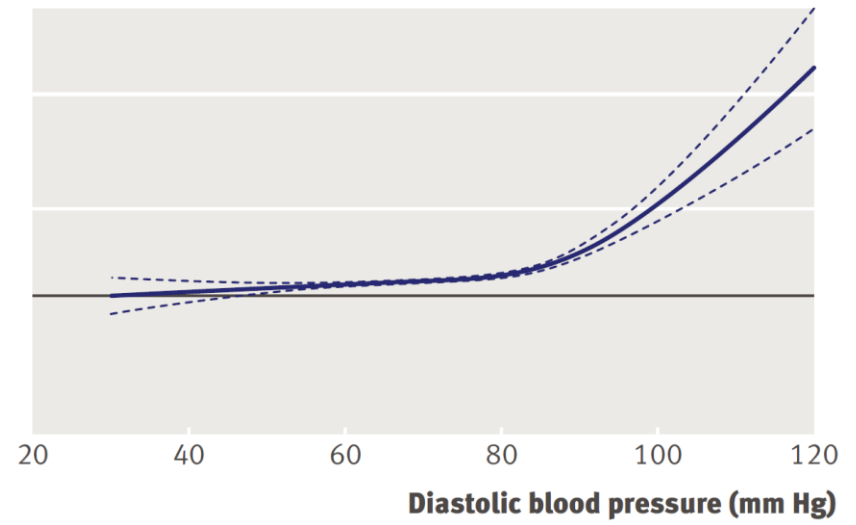
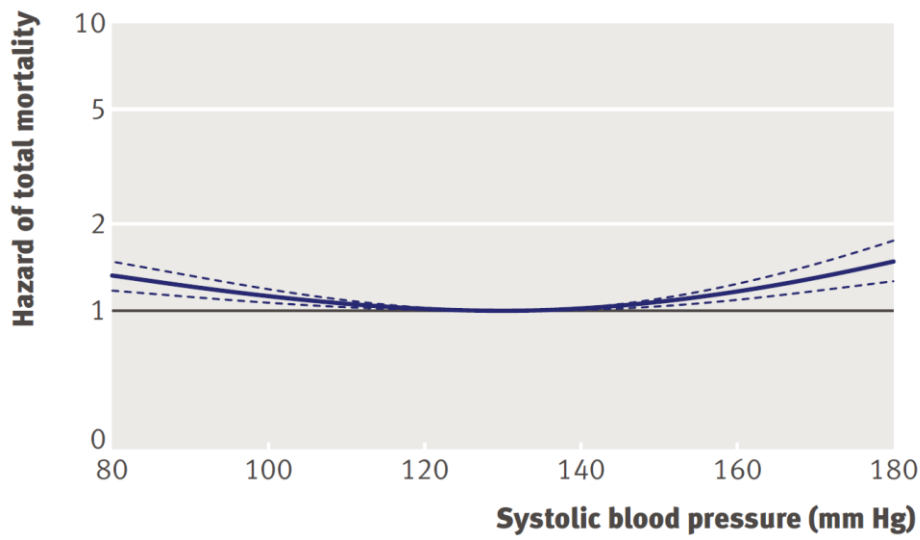
schwer



Risikoakkumulation  
im höheren Alter?  
aber

Kohortenstudie; N 19143  
mittl. Alter 54,7 Jahre, Median follow up 5,8J  
**Keine Änderung von Mortalität und CVD**  
NNH (10 Jahre): Hypotonie 41, Synkope 35,  
E-lytentgleisung 111, Nierenversagen 91

*JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2018.4684  
Published online October 29, 2018.



1,2 Mill. Schweden bei Musterung (Ø 18,4 J), Nachbeobachtung Ø 24 J (0-37), 2,4% Todesfälle  
 BMJ 2011

# und dann kam „SPRINT“ ...

**2009 Cochrane:**  $\leq 140$ - $160$  /  $90$ - $100$  mmHg reduziert nicht Morbidität und Mortalität

**2010 ACCORD:** bei Typ 2 Diabetikerin  $< 120$  mmHg nicht besser als  $< 140$  mmHg  
( $119,3$  v  $133,5$  mmHg, 3 MACE gleich, Gesamtmortalität gleich, Apoplex besser, schwere NW deutlich mehr)

**2014 JNC 8:** Zielwerte für alle  $\geq 65$  LJ (inkl. Diabetes und Niereninsuffizienz):  $< 150/90$  mmHg  
30 – 59 LJ: diastol.  $< 90$  mmHg, syst.  $< 140$  mmHg (fehlende Evidenz)

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 26, 2015 VOL. 373 NO. 22

A Randomized Trial of Intensive versus  
Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group<sup>®</sup>

**Frage: Zielwert  $< 120$  mm Hg besser als  $< 140$  mm Hg**

9361 Pat.  $> 50$  LJ mit erhöhtem kardiovask. Risiko

aber ohne Diabetes  
ohne Z.n. Apoplex  
ohne Herzinsuffizienz  
ohne kürzliches akt. Koronar-S.

Dauer 3,26 statt geplanter 5 Jahre, RR 121 / 69 versus 137 / 76mmHg

**Gesamtmortalität 3,3% versus 4,5%, NNT 83**

mehr Hypotonien, Synkopen, E-lytstörungen, akute Nierenschäden, **NNH 50**

**automatisierte Messung in Ruheraum: 5 – 10(20) mmHg Differenz zu üblichem Vorgehen in der Praxis?**

[JAMA](#). 2016 Jun 28;315(24):2673-82. doi: 10.1001/jama.2016.7050:  
**Ergebnisse bestätigen sich auch in Untergruppe bei Patienten  $\geq 75$  Jahre**

Figure 3. Hazard Ratios and 95% CIs for Major Cardiovascular Disease Associated With More Intensive Reductions in Systolic Blood Pressure

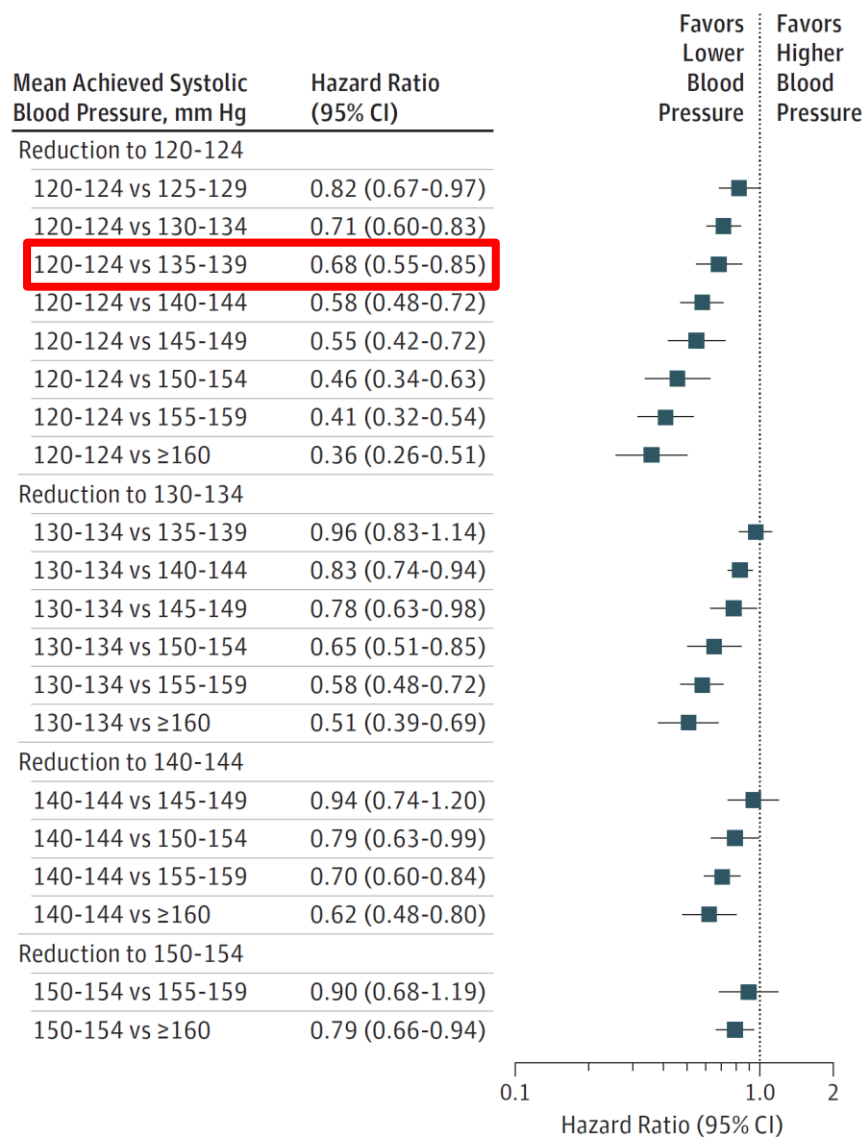
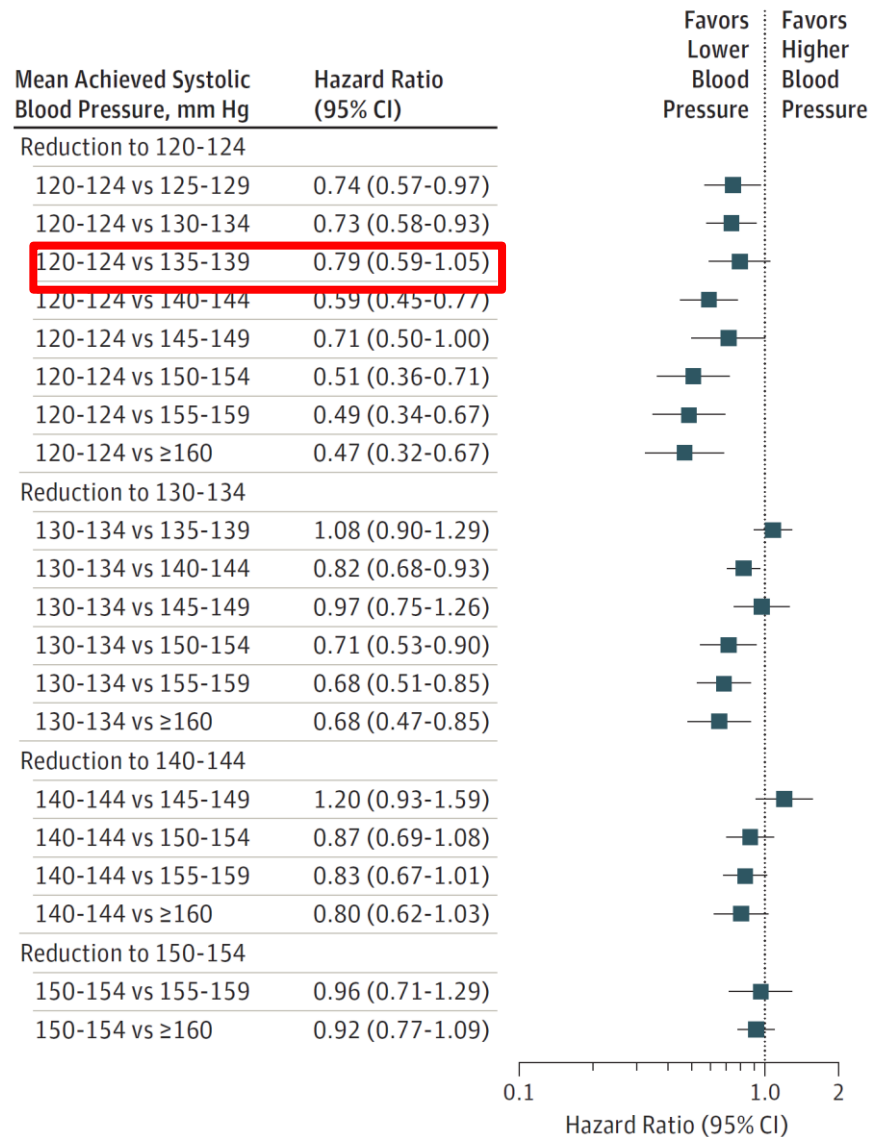


Figure 4. Hazard Ratios and 95% CIs for All-Cause Mortality Associated With More Intensive Reductions in Systolic Blood Pressure



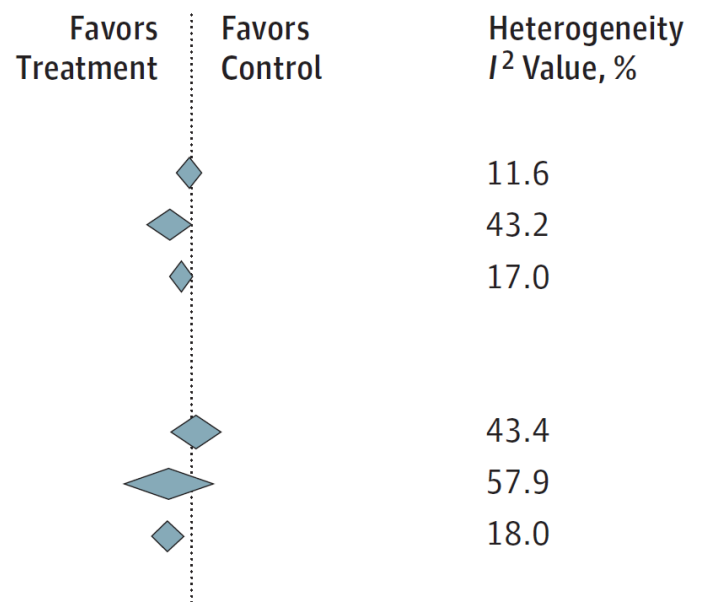
42 Studien mit 144220 Pat.

JAMA Cardio 2017; (7):775-781. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421

**Primary Prevention**

Figure 1. Effect of Treatment to Lower Blood Pressure (BP) at Different BP Levels in

Baseline SBP, mm Hg	No. of Events/ Participants/Trials	RR (95% CI)
All-cause mortality		
<140	4897/68816/16	0.98 (0.90-1.06)
140-159	2731/41049/15	0.87 (0.75-1.00)
≥160	4361/79900/18	0.93 (0.87-1.00)
SBP interaction, <i>P</i> = .18		
Cardiovascular mortality		
<140	2633/66480/12	1.03 (0.87-1.20)
140-159	1465/42587/15	0.86 (0.65-1.14)
≥160	2290/78789/17	0.85 (0.77-0.95)
SBP interaction, <i>P</i> = .02		



**74 Studien mit 306273 Pat.**

RR-Senkung < 140 mmHg zeigt mögliche Effekte in Studien mit KHK-Patienten bzgl. Vermeidung nicht tödlicher kardiovask. Endpunkte

© Henning Harder





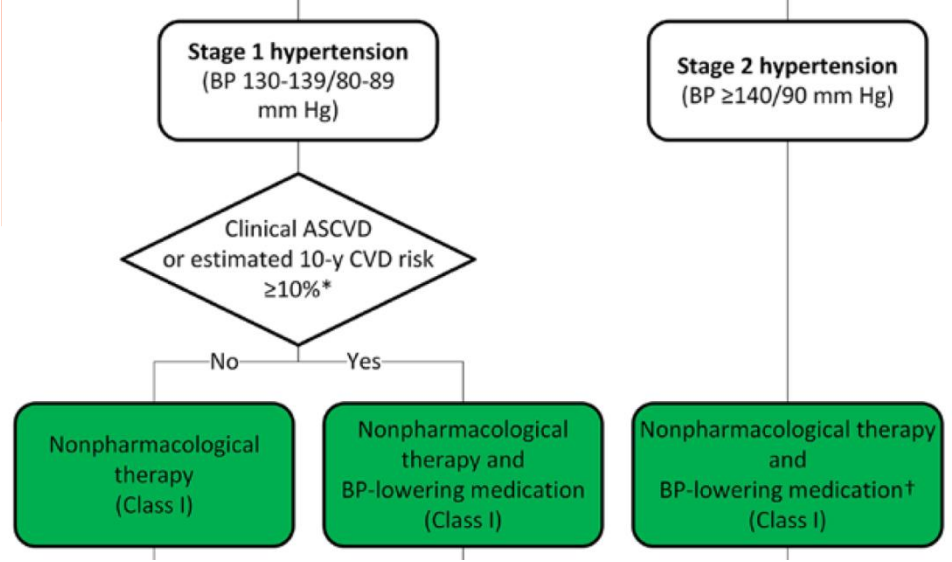
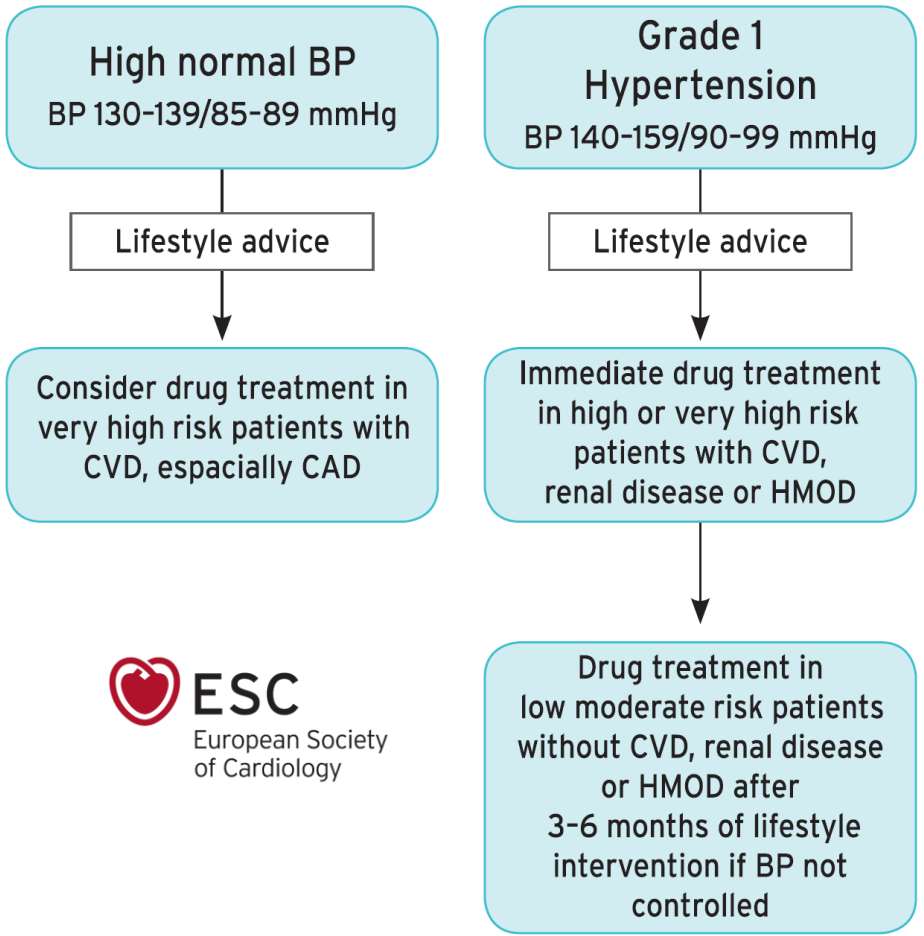
# Optimal, normal, erhöht, ... : Grenzwerte in Leitlinien

Somit bekommen in den USA  
**46% aller Erwachsenen und  
 63% der 45- bis 75 jährigen die Diagnose Hypertonus**

ACC/AHA (2017)	<b>Normal</b> < 120 und < 80	<b>Erhöht</b> 120–129 und < 80	<b>Hypertonie, Stadium 1</b> 130–139 oder 80–89	<b>Hypertonie, Stadium 2</b> ≥ 140 oder ≥ 90
ESC/ESH (2018)	<b>Optimal</b> < 120 und < 80	<b>Normal</b> 120–129 u/o 80-84	<b>Hoch-normal</b> 130–139 u/o 85–89	<b>Hypertonie</b> ≥ 140 u/o ≥ 90
DEGAM LL (2017)	<b>Normal</b> < 140 und < 90		<b>Hypertonie</b> ≥ 140 u/o ≥ 90 Isolierte systolische Hypertonie ≥ 140 und < 90	

Alle Werte in mmHg; zuerst der systolische, dann der diastolische Wert; u/o = und/oder

CVD- Risiko =>	Risiko <10%	Risiko 10-20%	Risiko > 20%
Blutdruck syst. 140-159/ oder diast. 90-99	Lebensstiländerung 4-6 Monate	Lebensstiländerung 4-6 Monate => dann ggf. Medikation	Lebensstiländerung ggf. Medikation
Blutdruck syst. 160-179 oder diast. 100-109	Lebensstiländerung Wochen => dann ggf. Medikation	Lebensstiländerung Wochen => dann ggf. Medikation	Lebensstiländerung + soll Medikation
Syst. Blutdruck >180	Lebensstiländerung + Medikation zeitnah	Lebensstiländerung + Sollte Medikation zeitnah	Lebensstiländerung + soll Medikation zeitnah



2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

## Blutdruck Ziele unter med. Therapie

- **DEGAM:**  $\leq 140 / \leq 90$  mmHg  
 $\leq 140 / \leq 90$  mmHg bei diabet. Nephropathie mit Proteinurie  
bei chron. Niereninsuffizienz mit Proteinurie  
**NICE 2015:**  $< 130/80$  mmHg bei Komb. Diabetes und Niereninsuff. mit Proteinurie (ACR  $> 70$  mg/mmol)
- **ESC:**  $< 140 / 90$  mmHg, bei guter Verträglichkeit bis  $\leq 130 / 80$  mmHg  
diastolisch  $< 80$  mmHg für alle anstreben  
 $< 65$  LJ: systolisch 120 – 129 mmHg  
 $> 65$  LJ: systolisch 130 – 139 mmHg  
 $> 80$  LJ: systolisch 130 – 139 mmHg, wenn toleriert
- **ACC/AHA:**  $< 130/80$  mmHg für alle mit 10 Jahres Risiko für CVD  $\geq 10\%$   
oder mit bekannter kardiovask. Erkrankung empfohlen  
 $< 130/80$  mmHg könnte auch für alle anderen sinnvoll sein

# ?? Beginn med. Behandlung/Ziel ??

## Leitlinienentwurf NICE von 2019

Vor.: RR 140/90-159/99 oder ABDM 135/85-149/94

### Medikamentöse Behandlung **anbieten** (< 80 LJ):

10 Jahres kardiovask. Risiko 10% (neu von 20% auf 10% abgesenkt), Diabetes, Nierenerkrankung, CVD, Endorganschaden

bei Kriterium nur > 140/90 NNT 38 über 10 Jahre. Bei NICE-Kriterien NNT 29, um einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu vermeiden. Lancet 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31359-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31359-5).

### Medikamentöse Behandlung **erwägen**:

Jüngere Erwachsene, da das 10 Jahres Risiko häufig unterschätzt wird.  
Fitte über 80-jährige.

### Behandlungsziele:

< 80 LJ: RR < 140/90 mmHg oder < 135/85 mmHg (ABDM)

> 80 LJ: RR < 150/90 mmHg oder < 145/85 mmHg (ABDM)

# Neue Studien 2019

## Hypertonus und Hirn:

### Untergruppenauswertung SPRINT: RR < 140 versus RR < 120 mmHg

N 670 zu Beginn, N 449, 4 Jahre später: Nachteil für <140 mmHg: mehr Narbengewebe: 0,54cm<sup>3</sup> (ca 10%)  
weniger Hirnvolumen: 3,7 cm<sup>3</sup> (ca 0,3%)  
Ausgangshirnvolumen 1134 cm<sup>3</sup>

JAMA. 2019;322(6):524-534. doi:[10.1001/jama.2019.10551](https://doi.org/10.1001/jama.2019.10551)

### Hypertonus in Langzeitstudie seit 1946:

N 465, Hypertonus und Hypertonusanstieg zwischen dem 43. und 53. LJ sind im Alter von 69 bis 71 LJ mit größerem Narbengewebe und kleinerem Hirnvolumen assoziiert. Auswirkungen auf Hirnleistung oder cerebrale Amyloidablagerungen konnten nicht nachgewiesen werden. Mehr Narbengewebe pro 10 mmHg syst. RR: 7%  
10 mmHg diast. RR: 15%

Insight 46, The Lancet 2019; 18 (10): 942-52

### Hyper- (>140/90) und Hypotonus (<90/60) im Lebensverlauf:

N 4761, Verlauf 24 Jahre von 44-66 LJ bis 66-90 LJ. 11% Demenz bei letzter Auswertung.

Hochdruck über gesamte Untersuchungsdauer: Demenz HR 1,49 gegenüber normotensiver Gruppe

Hochdruck im mittleren Alter und zuletzt Hypotonie: Demenz HR 1,62 gegenüber normotensiver Gruppe

JAMA. 2019;322(6):535-545. doi:[10.1001/jama.2019.10575](https://doi.org/10.1001/jama.2019.10575)

# Take Home Message 2019

- Bei der RR-Therapie nicht in Hektik verfallen
- die Datenlage bei milder Hypertonie ist dünn
- Vorteil, auch wenn der Zielblutdruck nicht erreicht wird
- Zielwert  $<140/<90$  für alle unter ~~60~~, ansonsten  $<150/<90$   
**80**, wenn fit
- RR-Senkung lohnt sich auch bei über 80-jährigen Hypertonikern
- RR-Senkung  $<130/80$  kann sinnvoll sein bei Pat. mit hohem kardiovask. Risiko oder bei Patientenwunsch unter Berücksichtigung möglicher Behandlungsrisiken

# Was ist bei Typ 2 Diabetikern der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Myokardinfarktes?

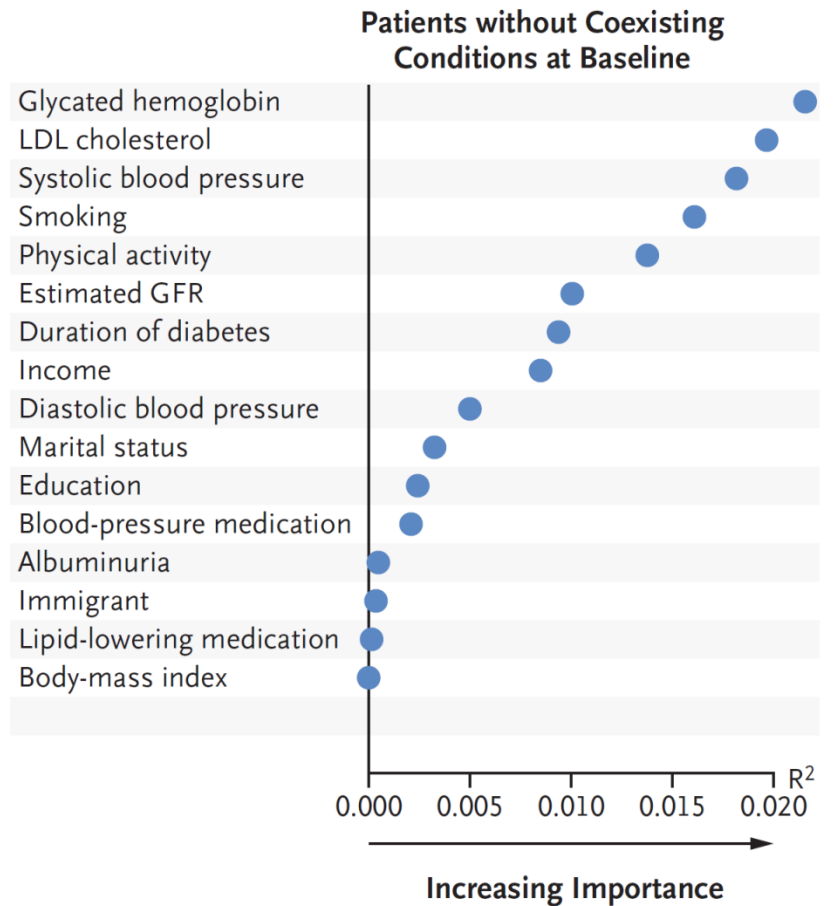
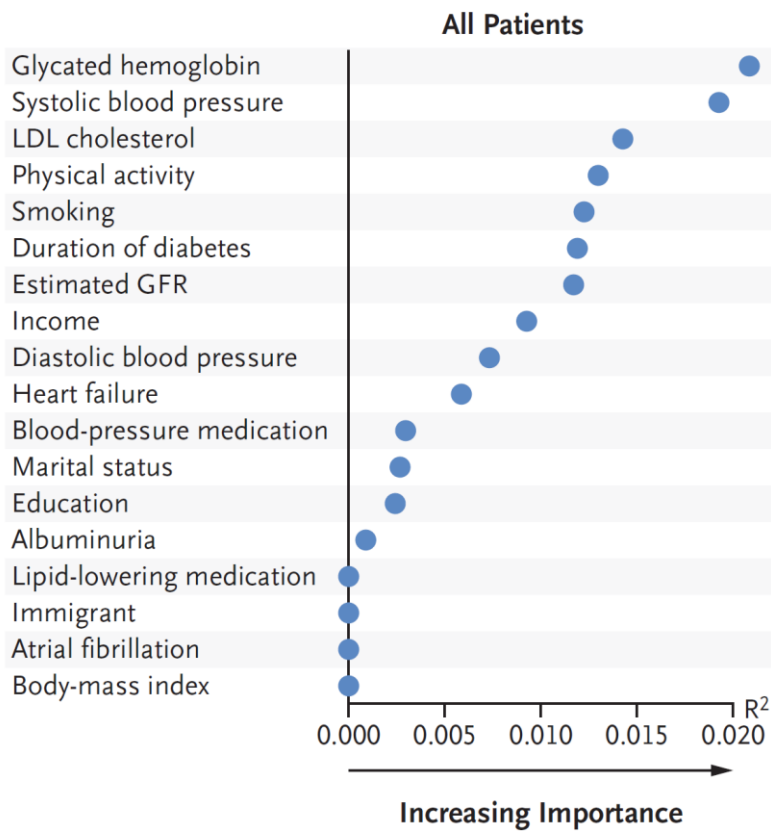
a.) Blutdruck

b.) Übergewicht

c.) Rauchen

d.) Höhe des HbA1c

## B Acute Myocardial Infarction





## HbA1c-Senkung der relevanten Antidiabetika

Substanz	Ø HbA1c-Senkung [%]
Metformin	1,0 – 2,0
Sulfonylharnstoffe	1,0 – 1,5
GLP-1 Rezeptor Agonisten	0,8 – 1,1
SGLT-2 Inhibitoren	0,7 - 0,8
DPP-4 Inhibitoren	0,5 – 0,8

# Was ist bei Typ 2 Diabetikern der wichtigste Risikofaktor für die Gesamtmortalität?

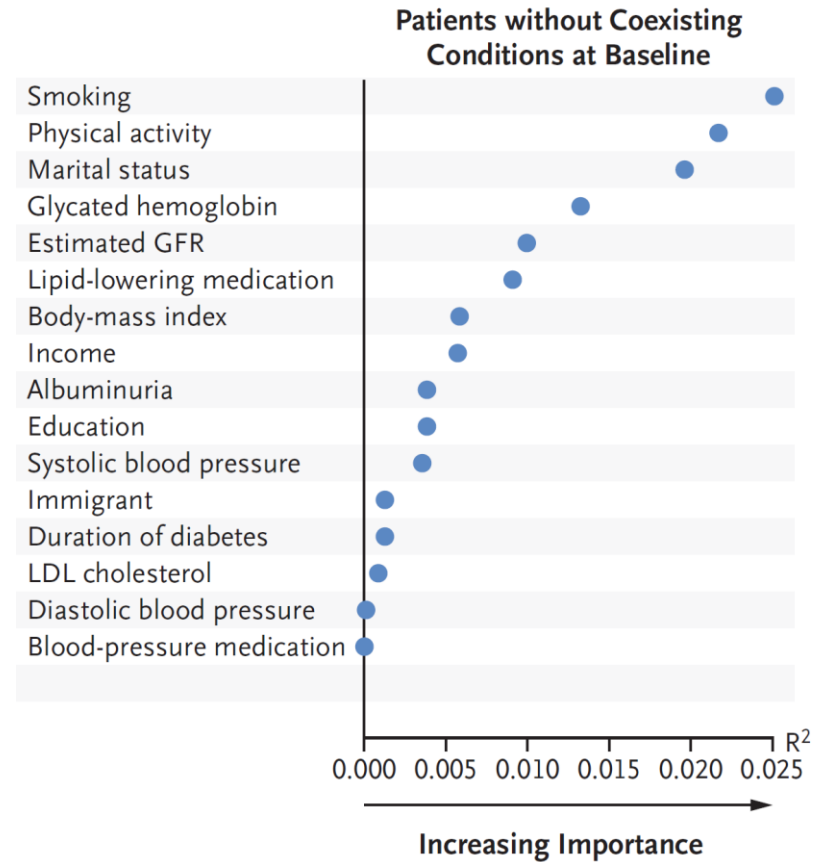
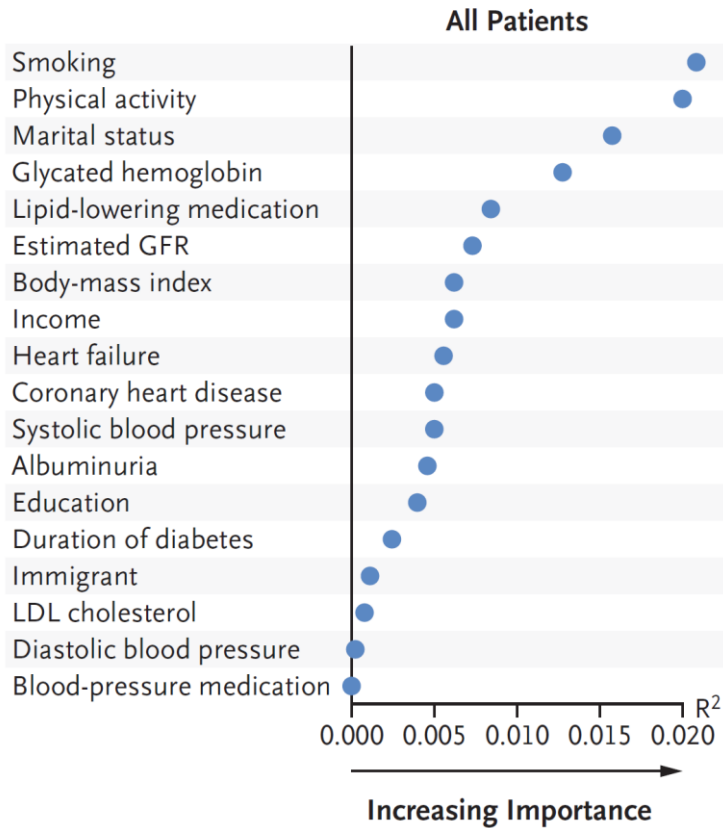
a.) **Blutdruck**

b.) **Übergewicht**

c.) **Rauchen**

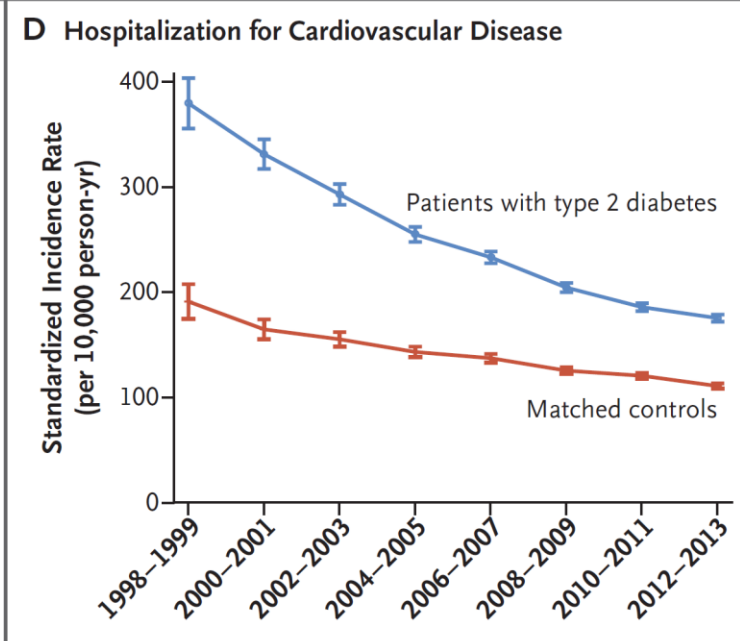
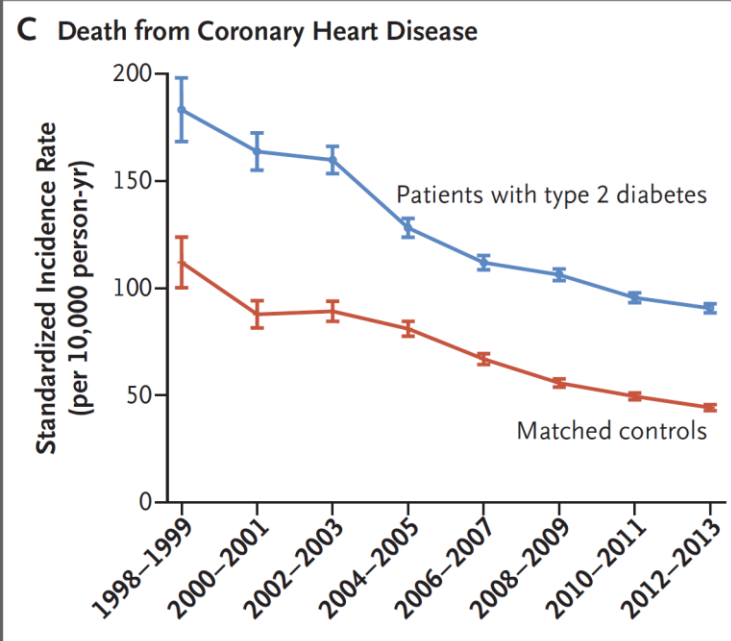
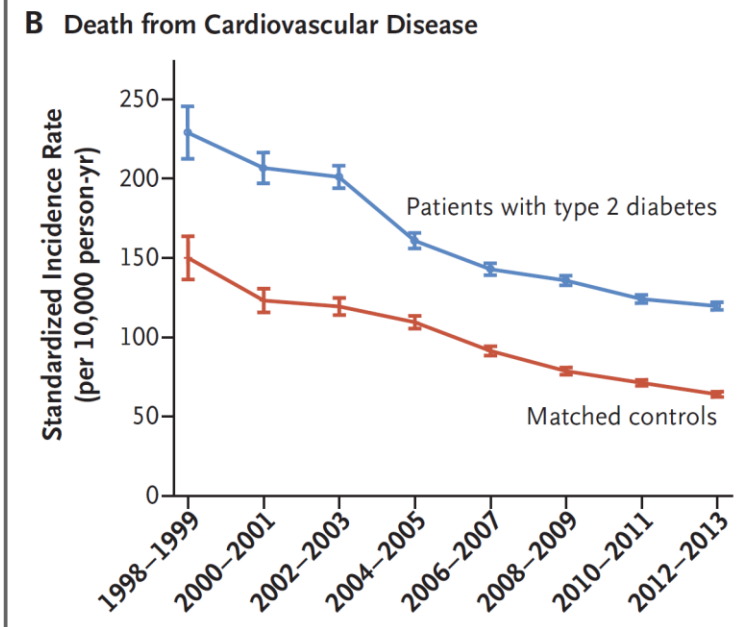
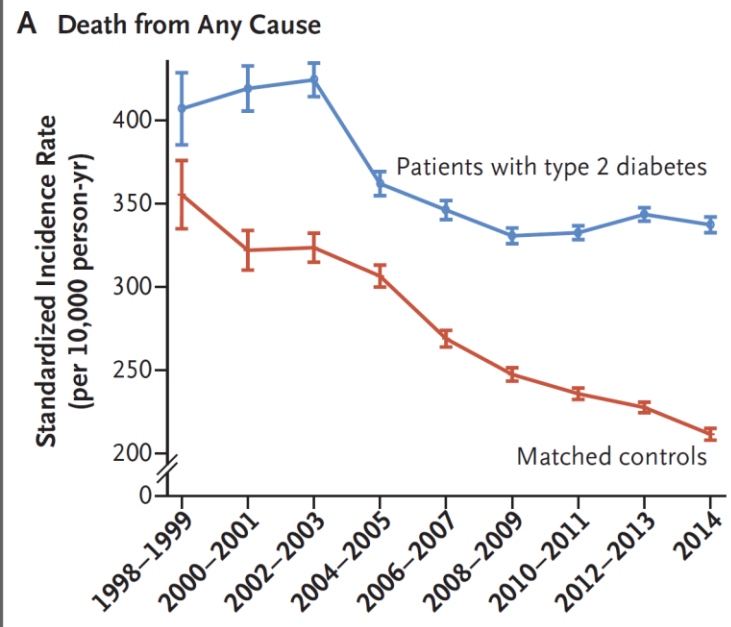
d.) **Höhe des HbA1c**

## A Death from Any Cause



Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2  
Diabetes

Aidin Rawshani, M.D., Araz Rawshani, M.D., Ph.D., Stefan Franzén, Ph.D., Björn Eliasson, M.D., Ph.D., Ann-Marie Svensson, Ph.D., Mervelet Miftaraj, M.Sc., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Naveed Sattar, M.D., Ph.D., Annika Rosengren, M.D., Ph.D., and Sofia Gudbjörnsdóttir, M.D., Ph.D.



**Figure 2.** Major Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Matched Controls. Controls were matched for age, sex, and county. I bars represent 95% confidence intervals.

# Metforminprobleme

## Magendarm-Unverträglichkeit:

Gabe abends postprandial  
Dosisreduktion

## Niereninsuffizienz:

GFR 45 – 60 ml/min: 1000-2000 mg  
GFR 30 – 45 ml/min: 500-1000 mg  
GFR < 30 ml/min: **Kontraindikation**

## Herzinsuffizienz:

stabil, chronisch: keine Bedenken  
akut, zentrale oder  
periphere Hypoperfusion: **Kontraindikation**

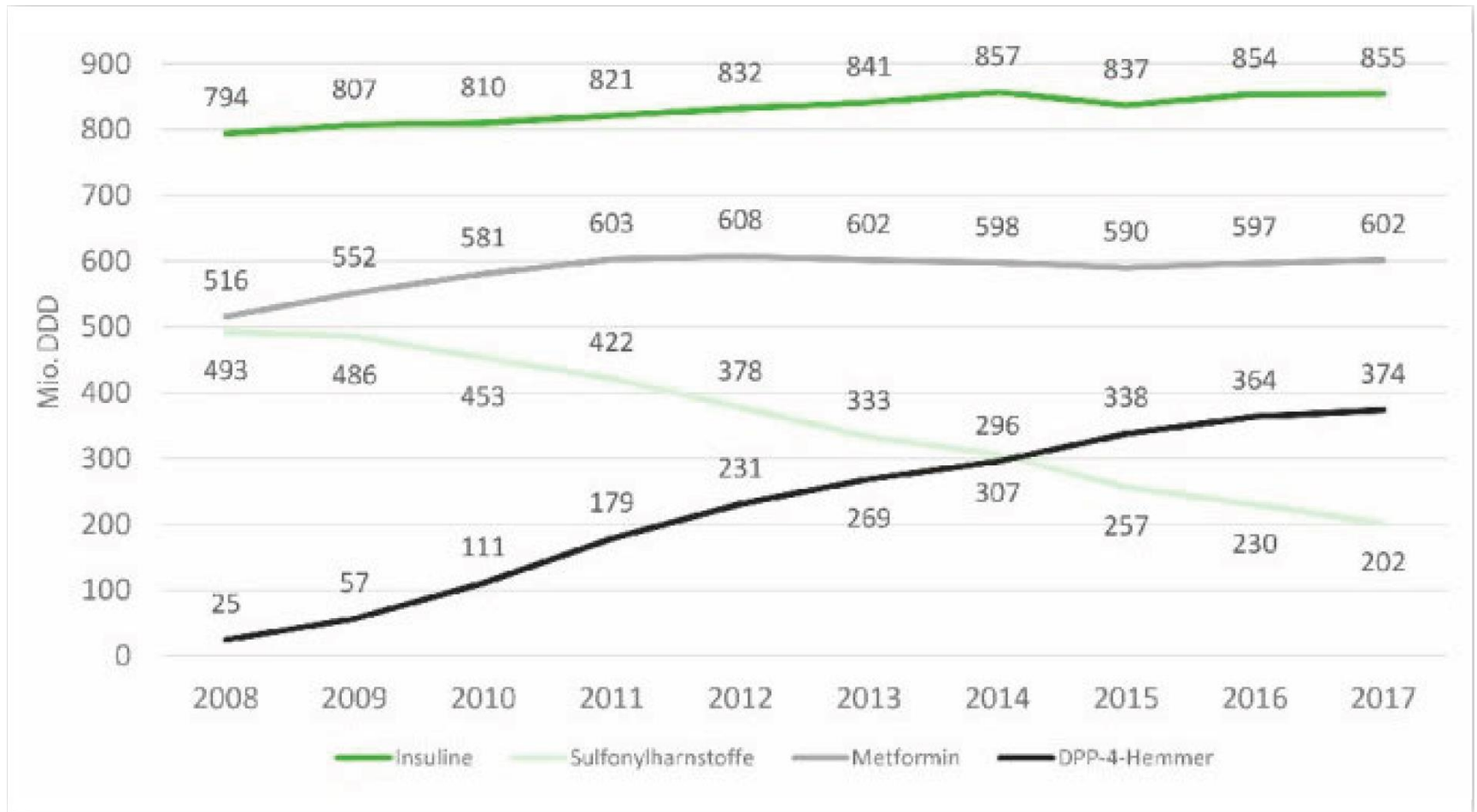
## Lebererkrankungen:

chron. Erkrankung,  
leichte Enzymerhöhung  
aber intakte Funktion: keine Bedenken  
Leberversagen oder  
akute Lebererkrankung: **Kontraindikation**

## Vitamin B12-Mangel:

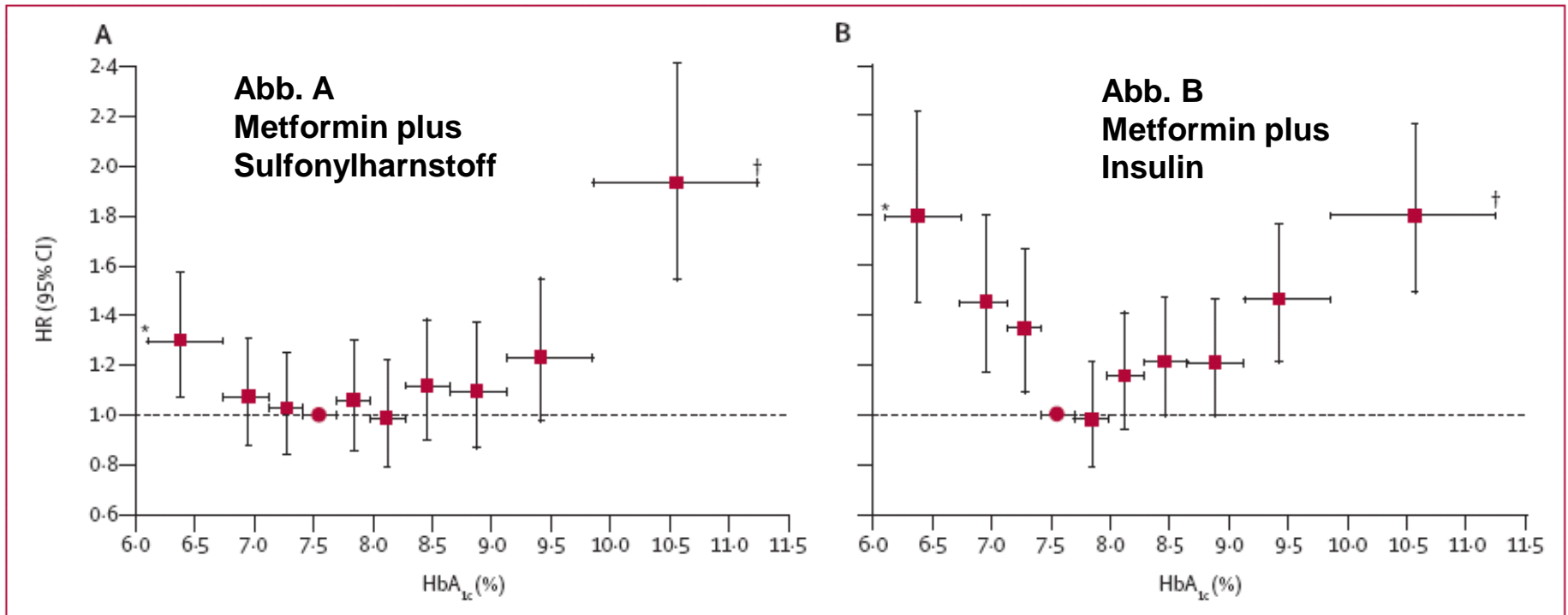
Vitamin B 12 1 mg p.o. oder Calciumcarbonat

# Versorgungsrealität in Deutschland



# Sterblichkeit in Abhängigkeit vom HbA1c

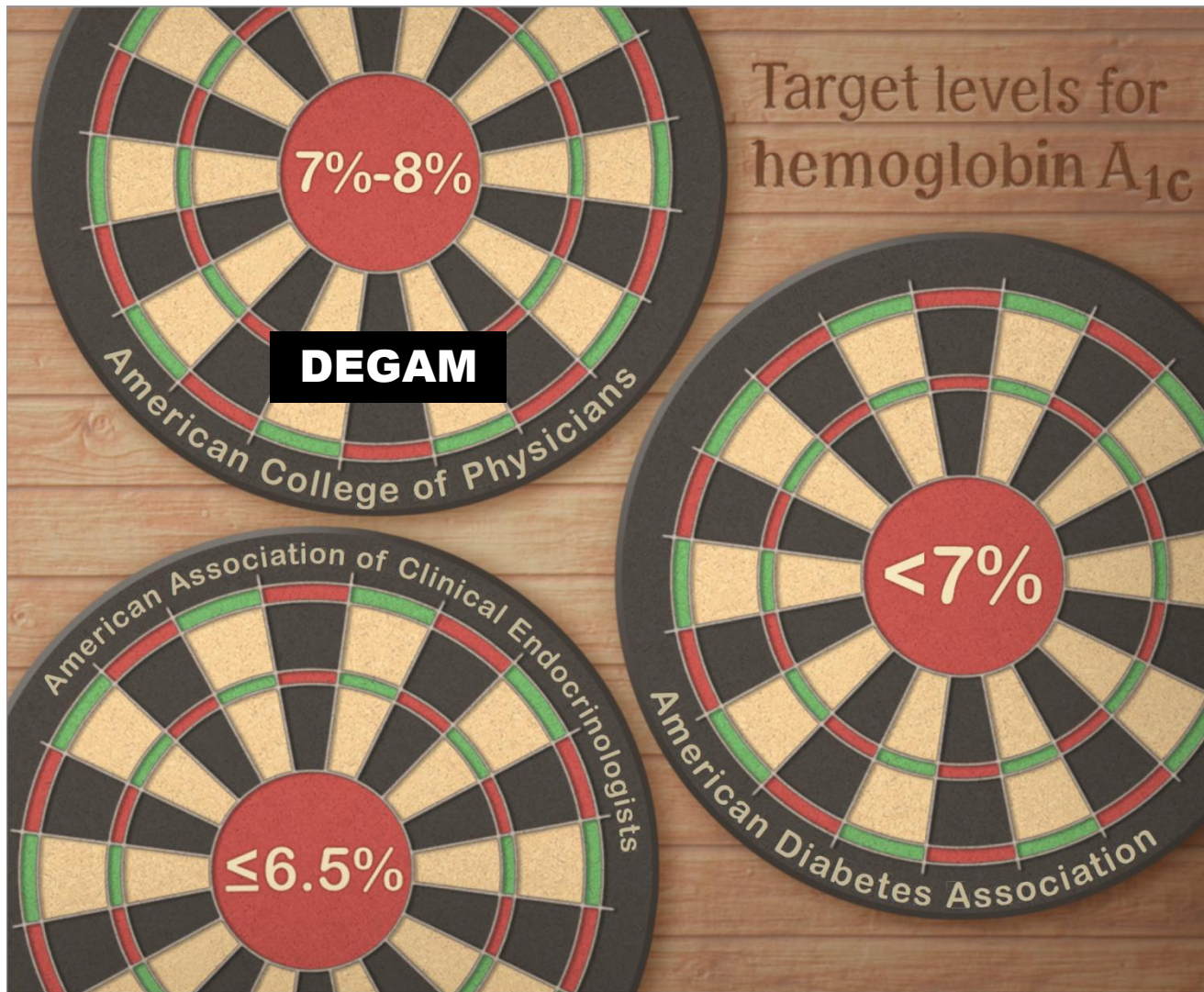
Lancet 2010; 375:481. UK General Practice Research Database 1986 - 2008



Currie / GPRD-Analyse: 27.965 + 20.005 Diabetiker >50J. mit follow-up bis zu 22 Jahren; Umstellung von Metformin Monotherapie auf Tabletten-Kombi oder Insulin erforderlich



## Individualisierte HbA1c-Zielwerte



Limitierung der Ergebnisse durch große Heterogenität nicht-randomisierter Studien.

**„With these methodical weaknesses, the results need careful interpretation and should be used for hypothesis generation only.“**

Quelle: Forst T et al, Diab Vasc Dis Res, 04. Januar 2013

„Folgerichtig sollte eine  
Behandlungsintensivierung mit  
Sulfonylharnstoffpräparaten nicht erfolgen,  
da diese, **eindeutig belegt** und aktuell  
publiziert, ein **signifikant** erhöhtes  
Hypoglykämierisiko sowie ein **signifikant**  
erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität und  
kardiovaskuläre Mortalität aufweisen.“



© Henning Harder

**Schumm-Draeger, Diabetes aktuell 2013; 11 (4): 164-168**



# Pro und contra Sulfonylharnstoffe (SH)

## contra

- **Gewichtssteigerung** 1,5 kg
- **Hypoglykämierisiko**  
Frage der HbA1c-Zielwerte
- **Bedenken wegen kardiovaskulärer Sicherheit**
  - Studie mit Tolbutamid von 1970
  - Beobachtungsstudien Met-SH mit unterschiedlichen Vergleichsgruppen
  - time-lag bias
  - Mietmäuler der Pharmaindustrie

## pro

- **Gute BZ-Senkung**
- **Mikrovaskuläre Endpunkte besser (Glibenclamid)**
- **Möglicher langfristiger Mortalitätsvorteil**
- **Lange Erfahrung**
- **Niedrige Kosten**
- **Keine Bedenken wegen kardiovaskulärer Sicherheit**

# Der Wert von DPP 4-Hemmern am Beispiel von Sitagliptin

Test gegen Placebo als add-on zu  
üblichen Therapie ( $\Delta$  HbA1c 0,3%)  
Sicherheitsstudie

**Nichtunterlegenheit gegenüber  
Placebo,  
(jedoch auch kein Vorteil)**

**Endpunkte:**

- **4-MACE**
- **Hospit. für Herzinsuffizienz**

TECOS NEJM 2015; 373: 232-42

Vergleich Sitagliptin –  
Sulfonylharnstoffe (Gliptizid)  
Zulassungsstudien

**Vorteil von Sitagliptin aufgrund  
geringerer Hypoglykämierate**

**Kritik:**

Ausgangs-HbA1c 7,5 – 7.7%

1 Studie mit 22% der Probanden HbA1c < 7,0%

Ziel HbA1c < 6,5%

→ unethische Studienbedingungen

Int J Clin Pract 2010; 64: 562-76

Curr Med Res Opin 2012; 28: 1281-7

# Der Wert von DPP 4-Hemmern am Beispiel von Sitagliptin

Test gegen Placebo als add-on zu  
üblichen Therapie ( $\Delta$  HbA1c 0,3%)  
Sicherheitsstudie

Vergleich Sitagliptin –  
Sulfonylharnstoffe (Gliptizid)  
Zulassungsstudien

**Nichtunterschied  
Placebo  
(jedoch**

Einsatz bei niereninsuffizienten Patienten, bei denen Symptombefreiheit im Vordergrund steht und die Insulin ablehnen.

Egidi, ZFA 2019; 95 (4)

**Endpunkt**

HbA1c-Senkung ca. 0,6%

In Vergleichsstudien höchste Rate an Therapieversagern

- **4-MACE**
- **Hospit. für Herzinsuffizienz**

TECOS NEJM 2015; 373: 232-42

**aufgrund  
mieser Rate**

c < 7,0%

Ziel HbA1c < 6,5%

→ unethische Studienbedingungen

Int J Clin Pract 2010; 64: 562-76

Curr Med Res Opin 2012; 28: 1281-7

# **DPP 4-Hemmer (Linagliptin) contra Glimepirid**

CAROLINA Studie JAMA 2019; 322(12): 1155

N 6033; gefäßkrank oder > 70 LJ plus multiple RF's oder mikrovask. Komplikationen

Medianes follow up 6,3 Jahre

607 Zentren in 43 Ländern

## **Primärer Endpunkt:**

**3-MACE: kein Unterschied**

**Linagliptin 11,8% Glimepirid 12,0%** HR 0,98 [95% CI, 0,84-1,14]

**Unter Glimepirid 1,54 kg mehr Gewicht**

**Unter Glimepirid mehr Hospitalisationen wegen Hypoglykämien: 0,18 versus 0,01 / 100 Patientenjahre**

**Unter Glimepirid weniger zusätzliche Antidiabetika: 47,1% versus 49,3%**

**Studienabbruchrate unter beiden Medikamenten gleich**

Süddeutsche  
Zeitung  
02.07.2019 ↓

# In den Kopf gehämmert

Aussagen regelmäßig zu wiederholen, führt zu einer Illusion von Glaubwürdigkeit.  
Dieser Effekt wirkt selbst dann, wenn es sich offenkundig um Unsinn handelt. Ist irgendjemand davor gefeit?

VON SEBASTIAN HERRMANN

Ein Tages tauchte ein schwarzer Sack im Seminarraum auf, aus dem

dann freunden sich die Menschen langsam damit an. Feindseligkeit verwandelt sich zu Neugier und schließlich in Freundschaft: Irgendwann fühlen sich dann Aus-

gezeichnetes Publikum darüber auch lachen mag: Ein Lügner verfügt über schärfere Waffen als Kommunikatoren, die der Realität verpflichtet sind. Denn erstens sind die

gezeigt, dass der Mechanismus sogar wirkt, wenn explizit bekannt ist, dass eine Information Unfug ist – solange sie denn wenigstens in Ansätzen plausibel ist. Die in-

insgesamt mehr als 2000 Teilnehmern. In den Versuchen testeten die Wissenschaftler, ob sich die Intelligenz beziehungsweise das kognitive Vermögen eines Men-

„Wiederholung zaubert einen Schein von Wahrhaftigkeit um fast jede Aussage“

„Politiker, Verkäufer und Manipulatoren setzen seit jeher auf die Macht der Wiederholung“

„Ein Lügner verfügt über schärfere Waffen als Kommunikatoren, die der Realität verpflichtet sind“

„Was einem leichtfällt, fühlt sich gut an“

„Vertrautem mit größerer Bereitschaft Glauben zu schenken, ist kein Bewertungsfehler und keine Schwäche eines Individuums“

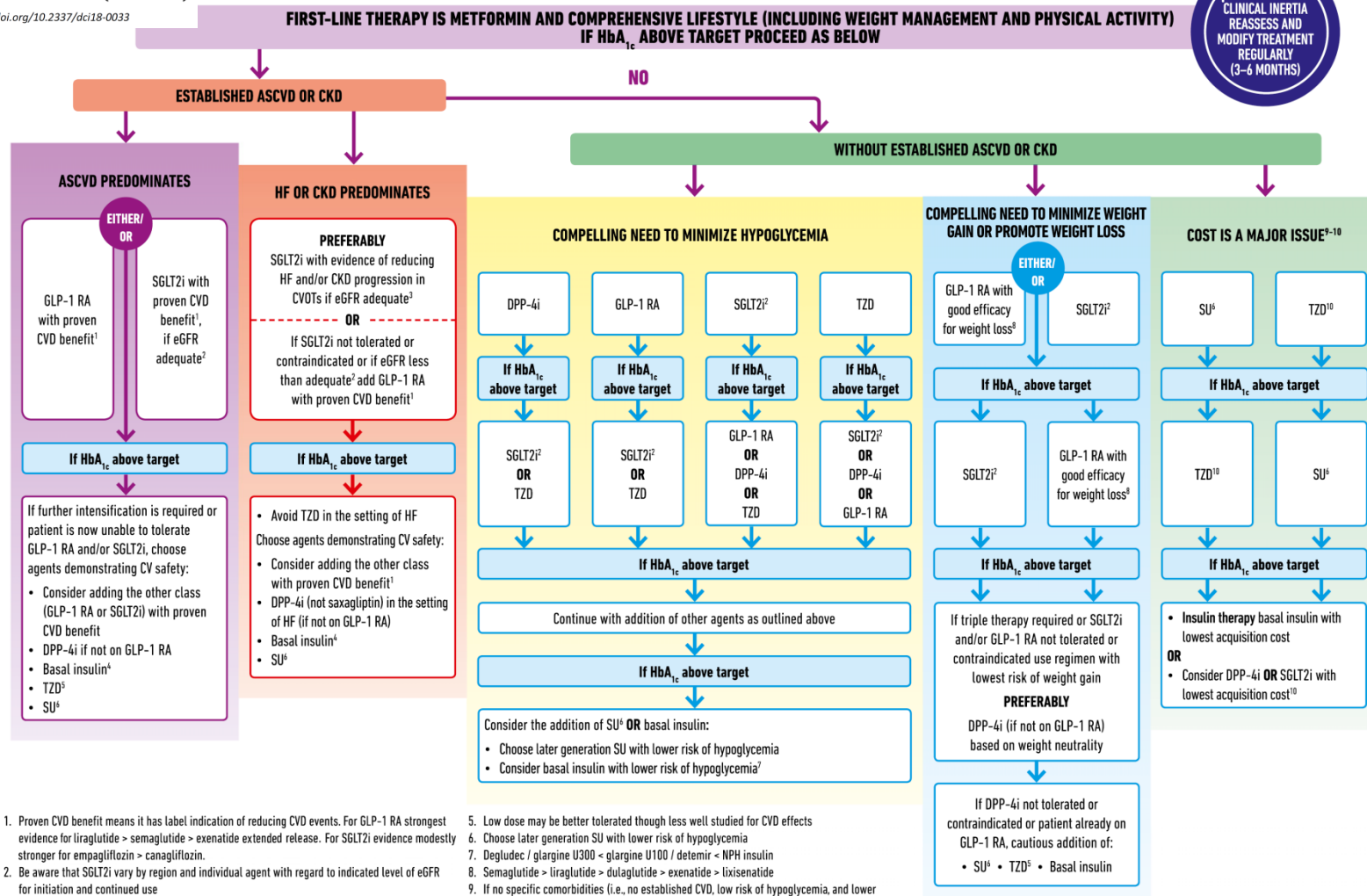
Es sind also nicht die schlichten Gemüter, die sich von steter Wiederholung einfangen lassen“

Es sind aber die schlichten Gemüter, die diese Erkenntnisse für sich ausschließen -

und Pharmavertreter empfangen

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

Diabetes Care 2018;41:2669–2701 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

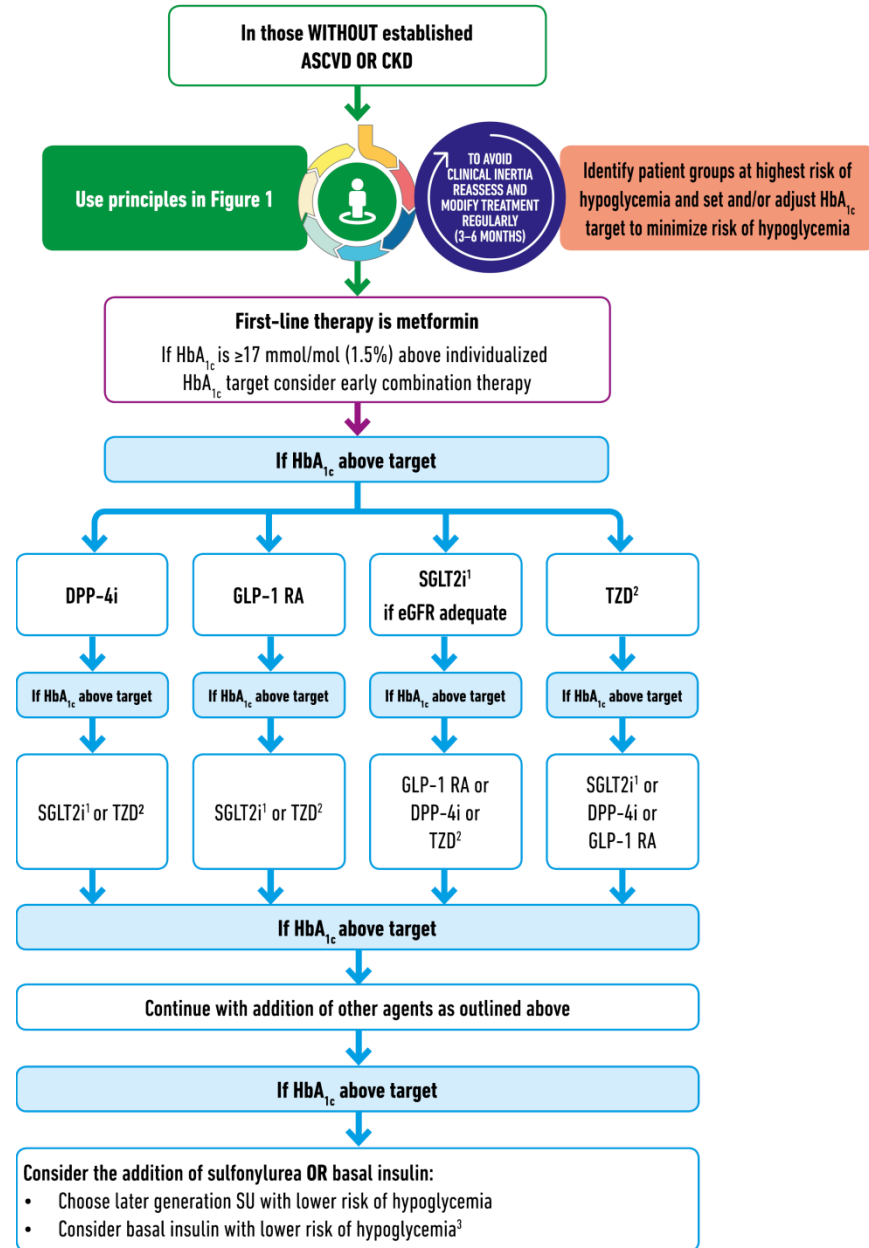
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
- Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

**Figure 2**—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. CV, cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea.

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 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



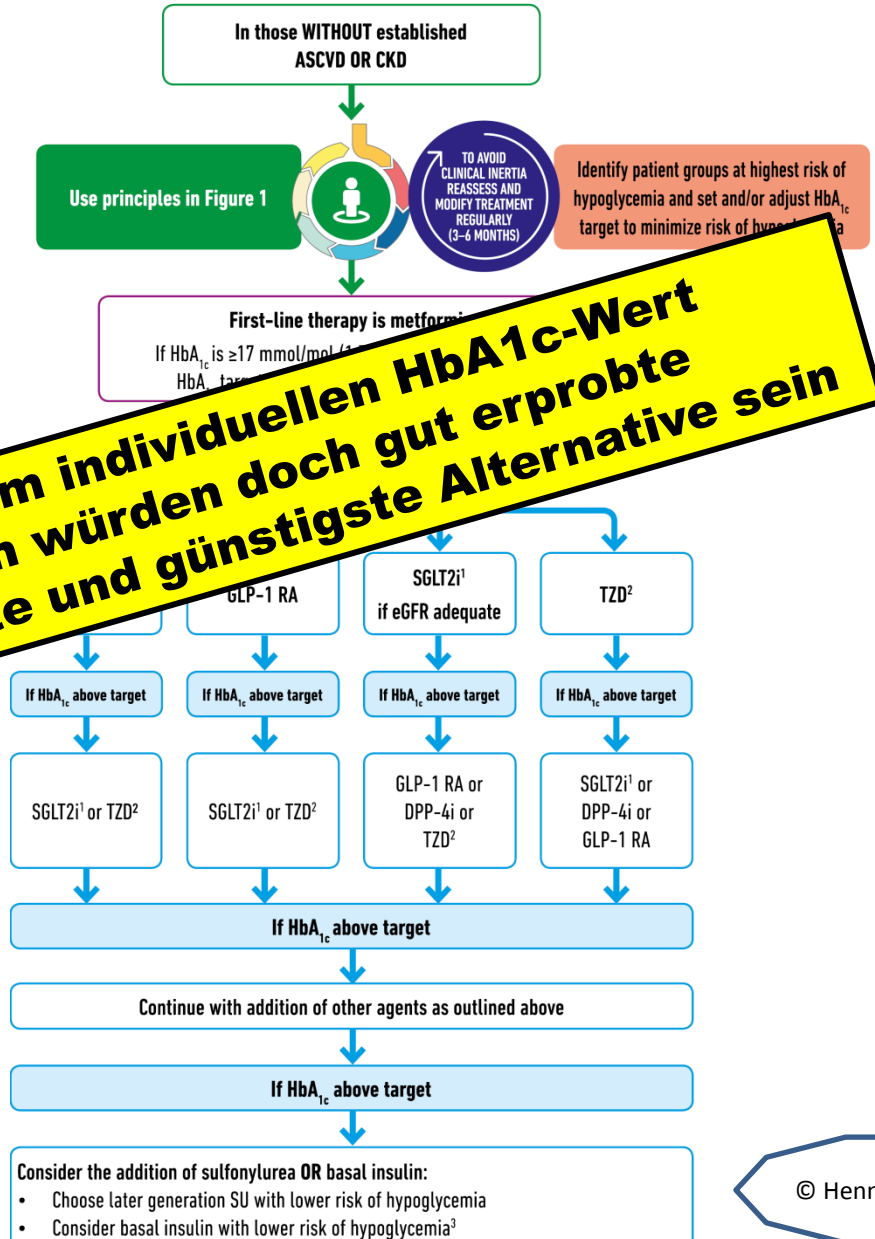
Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Diabetes Care 2018;41:2669–2701 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



**Ein HbA1c von 1,5% über dem individuellen HbA1c-Wert liegt deutlich über 8%. Dann würden doch gut erprobte Sulfonylharnstoffe die beste und günstigste Alternative sein**



© Henning Harder

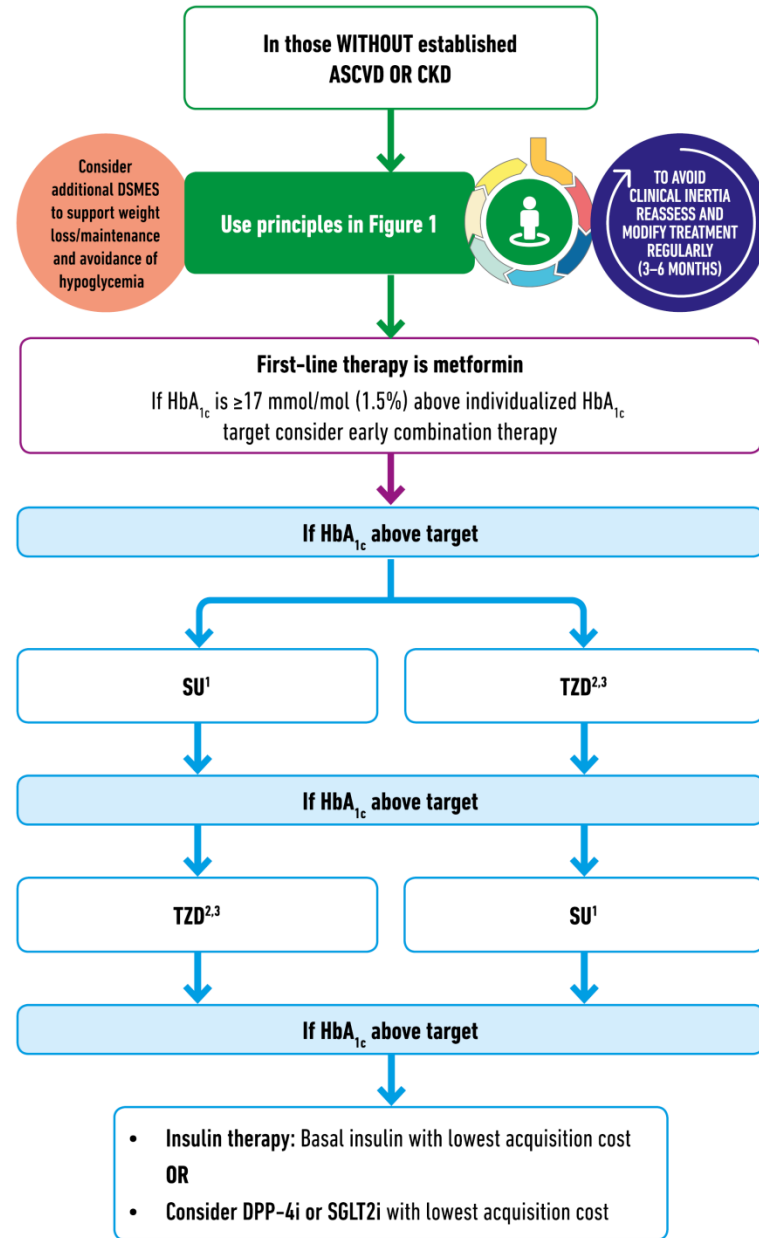


# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COST IS A MAJOR ISSUE

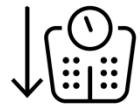


Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

*Diabetes Care* 2018;41:2669–2701 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

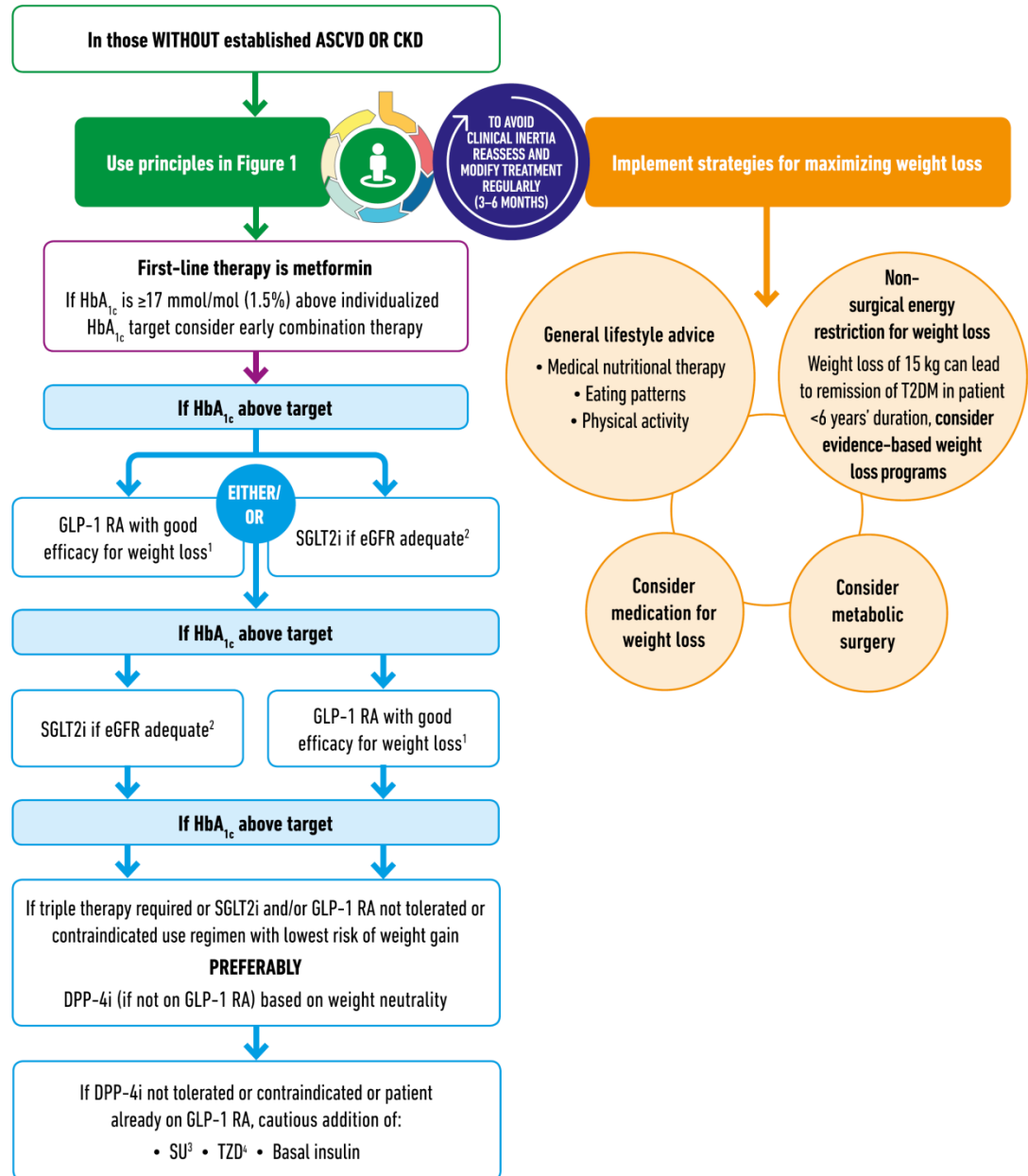


# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



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 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

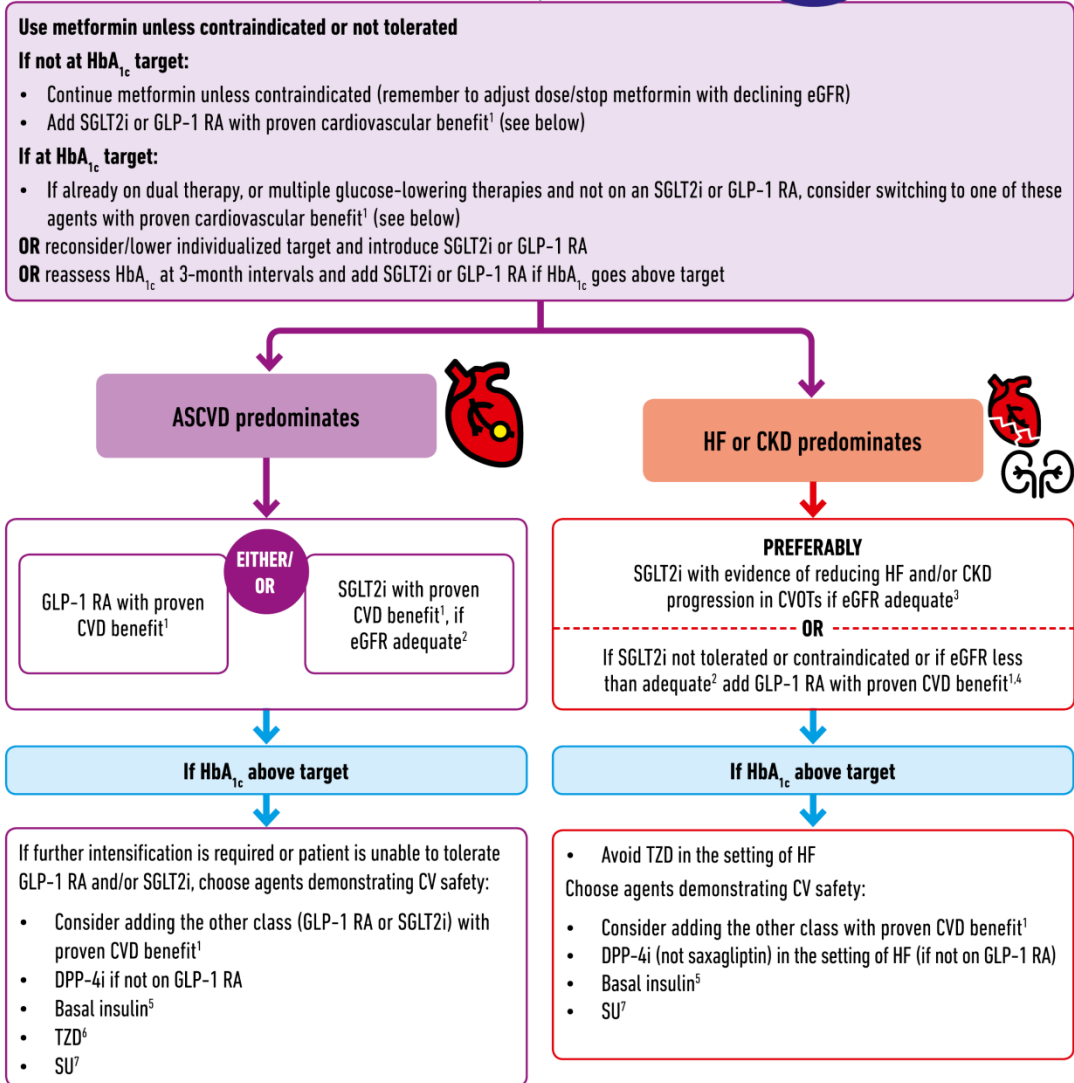
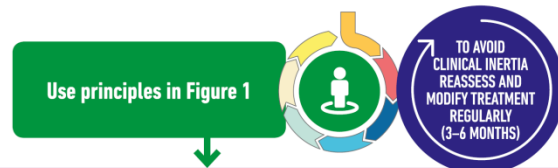


**SH** +1,5 kg  
**SGLT2** -1,8 kg  
**GLP-1** - 2,5 kg

**relevant??**

© Henning Harder

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)



New for your patients with type 2 diabetes  
uncontrolled on metformin

## FORXIGA®—the first SGLT-2 inhibitor

A novel way to control  
excess glucose—**remove it**

Introducing the only therapy that removes glucose  
and its associated calories via the kidney<sup>1</sup>



**LOWERS**  
**HbA<sub>1c</sub>**<sup>1-3</sup>

with secondary benefit of  
weight loss<sup>\*1-3</sup>

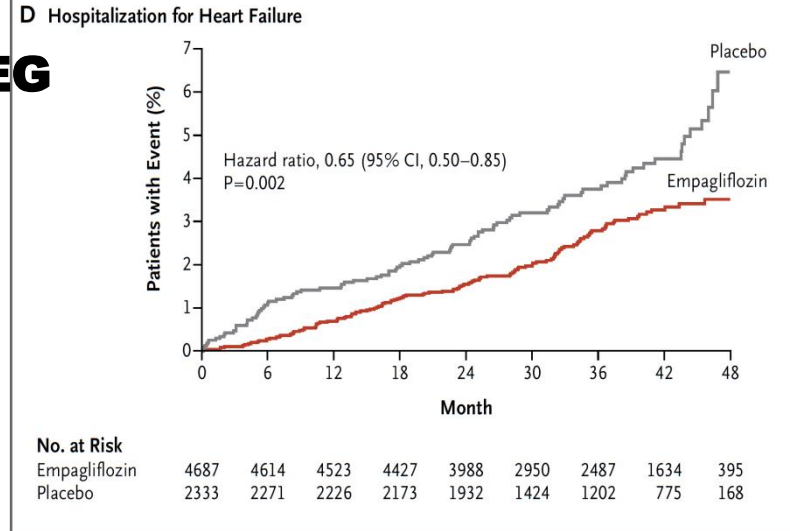


# SGLT 2 Hemmer und Herzinsuffizienz bei Hochrisikopatienten

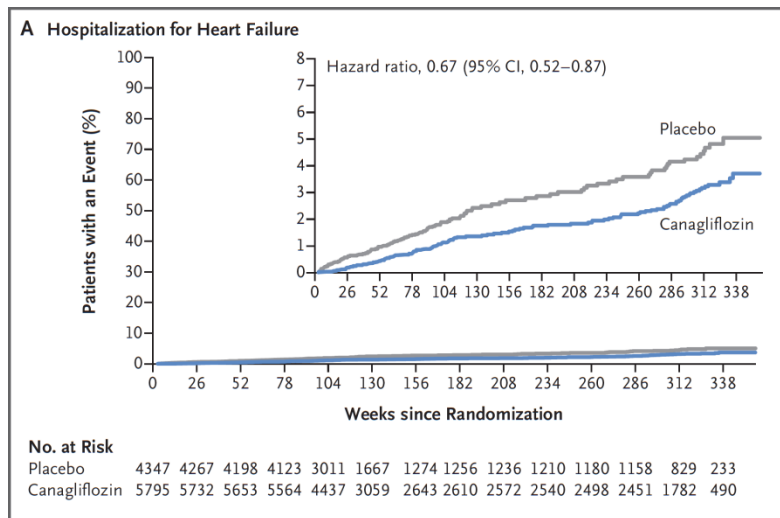
Max. HbA1c-Senkung:  
0,4 – 0,6 %

## 1. EMPA-REG

N ENGL J MED 373;22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2015

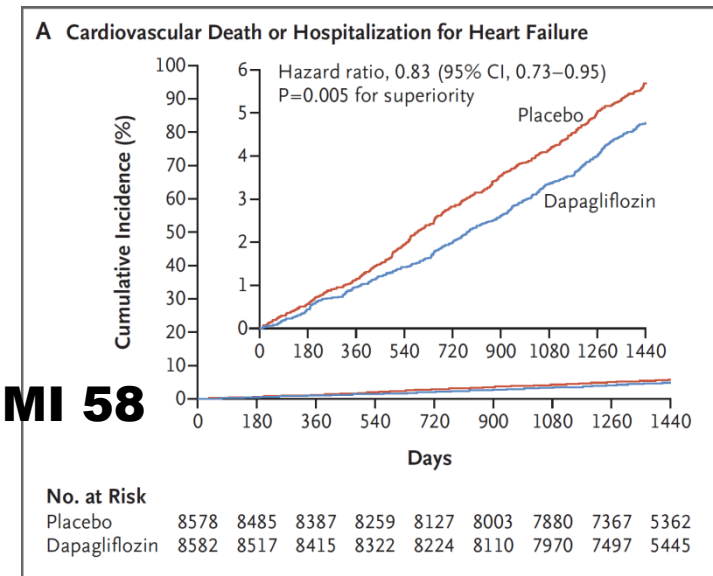


N ENGL J MED 377;7 NEJM.ORG AUGUST 17, 2017



## 2. CANVAS

N ENGL J MED 380;4 NEJM.ORG JANUARY 24, 2019



Zeitliche Studienabfolge:  
 1-3: Pat. werden immer gesünder  
 1+2: 3-MACE wird nur sehr knapp erreicht  
 3: 3-MACE wird nicht erreicht, jedoch gleich  
 zusätzlichen primären Endpunkt Komb. aus CV-Tod  
 und Hospitalisation für Herzinsuffizienz eingebaut  
 1: ca 12 Patienten pro Studienzentrum  
 2: ca 15 Patienten pro Studienzentrum  
 3: ca 19,5 Patienten pro Studienzentrum

## 3. DECLARE-TIMI 58

© Henning Harder



**Section N. Subgroup analyses for the primary outcome and for cardiovascular death**

Table S7. Hazard ratios for the primary outcome in subgroups.

	Patients with event/ patients analyzed		Hazard ratio	(95% CI)	p-value for interaction
	Empagliflozin	Placebo			
<b>All patients</b>	490/4687	282/2333	0.86	(0.74, 0.99)	
<b>Age</b>					0.01
<65 years	251/2596	121/1297	1.04	(0.84, 1.29)	
≥65 years	239/2091	161/1036	0.71	(0.59, 0.87)	
<b>Sex</b>					0.81
Male	367/3336	212/1680	0.87	(0.73, 1.02)	
Female	123/1351	70/653	0.83	(0.62, 1.11)	
<b>Race</b>					0.09
White	366/3403	205/1678	0.88	(0.74, 1.04)	
Asian	79/1006	58/511	0.68	(0.48, 0.95)	
Black/African-American	39/237	14/120	1.48	(0.80, 2.72)	
<b>Ethnicity</b>					0.07
Hispanic/Latino	70/847	52/418	0.63	(0.44, 0.90)	
Not Hispanic/Latino	420/3835	230/1912	0.91	(0.77, 1.07)	
<b>Region</b>					0.13
Europe	226/1926	112/959	1.02	(0.81, 1.28)	
North America	114/932	63/462	0.89	(0.65, 1.21)	
Latin America	53/721	43/360	0.58	(0.39, 0.86)	
Africa	26/211	14/102	0.86	(0.45, 1.65)	
Asia	71/897	50/450	0.70	(0.49, 1.01)	
<b>Glycated hemoglobin</b>					0.01
<8.5%	322/3212	209/1607	0.76	(0.64, 0.90)	
≥8.5%	168/1475	73/726	1.14	(0.86, 1.50)	
<b>Body mass index</b>					0.06
<30 kg/m <sup>2</sup>	225/2279	148/1120	0.74	(0.60, 0.91)	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	265/2408	134/1213	0.98	(0.80, 1.21)	
<b>Blood pressure control</b>					0.65
SBP ≥140 mmHg and/or DBP ≥90 mmHg	214/1780	131/934	0.83	(0.66, 1.03)	
SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg	276/2907	151/1399	0.89	(0.73, 1.08)	
<b>Estimated glomerular filtration rate</b>					0.20
≥90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	102/1050	44/488	1.10	(0.77, 1.57)	
60 to <90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	212/2425	139/1238	0.76	(0.61, 0.94)	
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	176/1212	99/607	0.88	(0.69, 1.13)	
<b>Urine albumin-to- creatinine ratio</b>					0.40
<30 mg/g	241/2789	134/1382	0.89	(0.72, 1.10)	
30 to 300 mg/g	158/1338	90/675	0.89	(0.69, 1.16)	
>300 mg/g	86/509	58/260	0.69	(0.49, 0.96)	
<b>Cardiovascular risk</b>					0.53
Only cerebrovascular disease	65/635	29/325	1.15	(0.74, 1.78)	

590 Zentren  
in 42 Ländern

**Section N. Subgroup analyses for the primary outcome and for cardiovascular death**

Table S7. Hazard ratios for the primary outcome in subgroups.

	Patients with event/ patients analyzed		Hazard ratio	(95% CI)	p-value for interaction
	Empagliflozin	Placebo			
<b>All patients</b>	490/4687	282/2333	0.86	(0.74, 0.99)	
<b>Age</b>					0.01
<65 years	251/2596	121/1297	1.04	(0.84, 1.29)	
≥65 years	239/2091	161/1036	0.71	(0.59, 0.87)	

<b>Race</b>				
White	366/3403	205/1678	0.88	(0.74, 1.04)
Asian	79/1006	58/511	0.68	(0.48, 0.95)
Black/African-American	39/237	14/120	1.48	(0.80, 2.72)

Not Hispanic/Latino	420/3835	230/1912	0.91	(0.77, 1.07)	
<b>Region</b>					0.13
Europe	226/1926	112/959	1.02	(0.81, 1.28)	
North America	114/932	63/462	0.89	(0.65, 1.21)	

<b>Region</b>				
Europe	226/1926	112/959	1.02	(0.81, 1.28)
North America	114/932	63/462	0.89	(0.65, 1.21)
Latin America	53/721	43/360	0.58	(0.39, 0.86)
Africa	26/211	14/102	0.86	(0.45, 1.65)
Asia	71/897	50/450	0.70	(0.49, 1.01)

DBP <90 mmHg					
<b>Estimated glomerular filtration rate</b>					0.20
≥90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	102/1050	44/488	1.10	(0.77, 1.57)	
60 to <90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	212/2425	139/1238	0.76	(0.61, 0.94)	
<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	176/1212	99/607	0.88	(0.69, 1.13)	
<b>Urine albumin-to- creatinine ratio</b>					0.40
<30 mg/g	241/2789	134/1382	0.89	(0.72, 1.10)	
30 to 300 mg/g	158/1338	90/675	0.89	(0.69, 1.16)	
>300 mg/g	86/509	58/260	0.69	(0.49, 0.96)	
<b>Cardiovascular risk</b>					0.53
Only cerebrovascular disease	65/635	29/325	1.15	(0.74, 1.78)	

# Hazard ratios for cardiovascular death in subgroups.

	Patients with event/ patients analyzed		Hazard ratio	(95% CI)
	Empagliflozin	Placebo		

Race				
White	134/3403	102/1678	0.64	(0.50, 0.83)
Asian	22/1006	25/511	0.44	(0.25, 0.78)
Black/African-American	13/237	9/120	0.77	(0.33, 1.79)

Region				
Europe	80/1926	56/959	0.72	(0.51, 1.01)
North America plus Australia and New Zealand	40/932	25/462	0.81	(0.49, 1.33)
Latin America	22/721	24/360	0.43	(0.24, 0.77)
Africa	12/211	7/102	0.80	(0.31, 2.03)
Asia	18/897	25/450	0.35	(0.19, 0.65)



# Zusammenfassung aller 3 Studien: EMPA-REG, CANVAS, DECLARE TIMI 58

www.thelancet.com Vol 393 January 5, 2019

## Kritik der Studienautoren:

- pro Studie nur 1 Produkt.
- Vorerkrankungen vom Untersucher definiert (daher Klassifizierung der Patientengruppen uneinheitlich).
- 2-fach unterschiedliche Zahl kardiovask. Todesfälle in den Placebogruppen der Studien.

## Meine Kritik:

Studiendesign und Studiauswertung maßgeblich vom Hersteller bestimmt.

Viele Studienzentren in vielen Ländern mit wenig Teilnehmern pro Zentrum, daher hohe Manipulationsgefahr.

Regional stark unterschiedliche Ergebnisse.

Gesamtergebnis nicht auf Europa zu übertragen.

Erstmalig ethisch vertretbare Testung eines Diuretikums für die Indikation Herzinsuffizienz.

Warum bekommen dann 95% der Studienpopulation eine antihypertensive Therapie aber 57% kein Diuretikum? ( Zahlen für EMPA-REG)

# Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

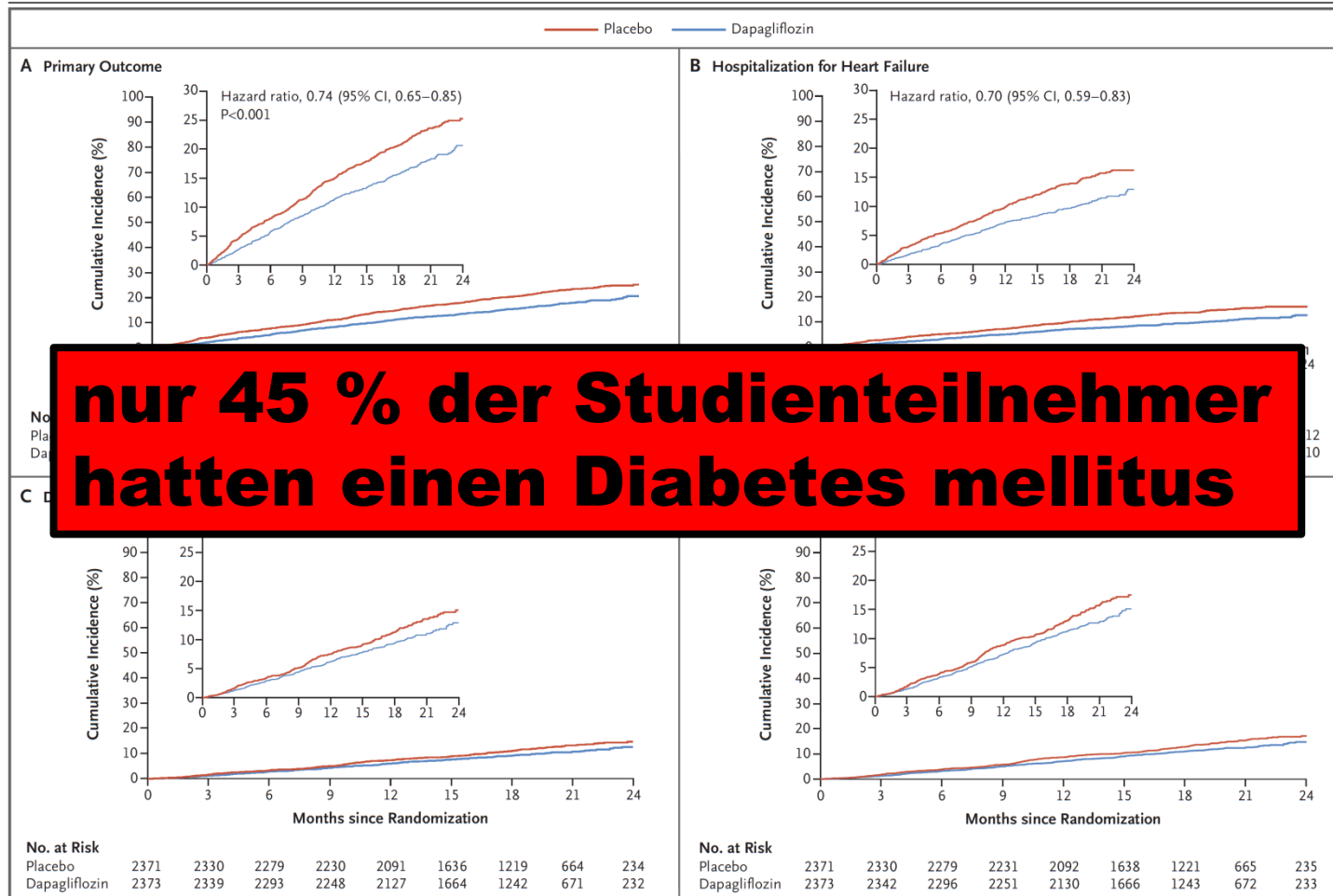


Figure 2. Cardiovascular Outcomes.

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, hospitalization for heart failure, or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure (Panel A). The cumulative incidences of the primary outcome, hospitalization for heart failure (Panel B), death from cardiovascular causes (Panel C), and death from any cause (Panel D) were estimated with the use of the Kaplan–Meier method; hazard ratios and 95% confidence intervals were estimated with the use of Cox regression models, stratified according to diabetes status, with a history of hospitalization for heart failure and treatment-group assignment as explanatory variables. Included in these analyses are all the patients who had undergone randomization. The graphs are truncated at 24 months (the point at which less than 10% of patients remained at risk). The inset in each panel shows the same data on an enlarged y axis.

# GLP-1 Agonisten am Beispiel von Liraglutide

LEADER Studie NEJM 2016; 375:311

N 9340, gefäßkrank oder > 60.LJ und mind. 1 RF

Test gegen Placebo

medianes follow up 3,8 Jahre,

## Primärer Endpunkt:

3-MACE : RRR 13% ARR 1,9%  $\Delta$  Pat 82 (608/694)  
p < 0,001 for noninferiority, p = 0,01 for superiority

## Weitere Endpunkte:

Kardiovask. Tod: RRR 22% ARR 1,3%  $\Delta$  Pat 59 (219/278)  
p = 0,007 for noninferiority

Gesamtmortalität: RRR 15% ARR 1,4%  $\Delta$  Pat 66 (381/447)  
p = 0,02 for noninferiority

Nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz: jeweils nicht signifikant niedriger in der Liraglutid-Gruppe

Liraglutide-Gruppe:  $\emptyset$  HbA1c-Senkung 0,4%,  $\emptyset$  Gewichtsabnahme 2,3kg

39 weniger schwere Hypoglykämien, 8 mehr zyto-/histologisch verifizierte Pankreas-Ca's, 55 mehr „akute Gallen“

# GLP-1 Agonisten am Beispiel von Liraglutide

LEADER Studie NEJM 2016; 375:311

N 9340, gefäßkrank oder > 60.LJ und mind. 1 RF

Test gegen Placebo

medianes follow up 3,8 Jahre,

## Primärer Endpunkt:

3-MACE :

**„Substanz, für die eine Senkung der Sterblichkeit nachgewiesen worden ist“**

(694)

## Weitere Endpunkte:

Kardiovas

(278)

Gesamtmortalität: RRR 15% ARR 1,4%  
p = 0,02 for noninferiority

Δ Pat 66 (381/447)

Nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisation aufgrund einer

Herzinsuffizienz: jeweils nicht signifikant niedriger in der Liraglutid-Gruppe

Liraglutide-Gruppe: Ø HbA1c-Senkung 0,4%, Ø Gewichtsabnahme 2,3kg

39 weniger schwere Hypoglykämien, 8 mehr zyto-/histologisch verifizierte Pankreas-Ca's, 55 mehr „akute Gallen“

# GLP-1 Agonisten am Beispiel von Liraglutide

LEADER Studie NEJM 2016; 375:311

410 Studienzentren in  
32 Ländern,  
ca 23 Pat / Zentrum

CPI dieser Länder im Mittel  
44 (zwischen Georgien und  
Kap Verde)

Extreme:

Dänemark CPI 1  
Russland und  
Mexiko CPI 138  
(von 180 Ländern)

N 9340

96,8 % ausgewertet

99,7 % Vitalstatus bekannt

299 Pat nicht ausgewertet

28 Pat. Vitalstatus nicht  
bekannt

105 mehr Studienabrecher  
wegen NW unter  
Liraglutide

3-MACE:  $\Delta$  Pat 82

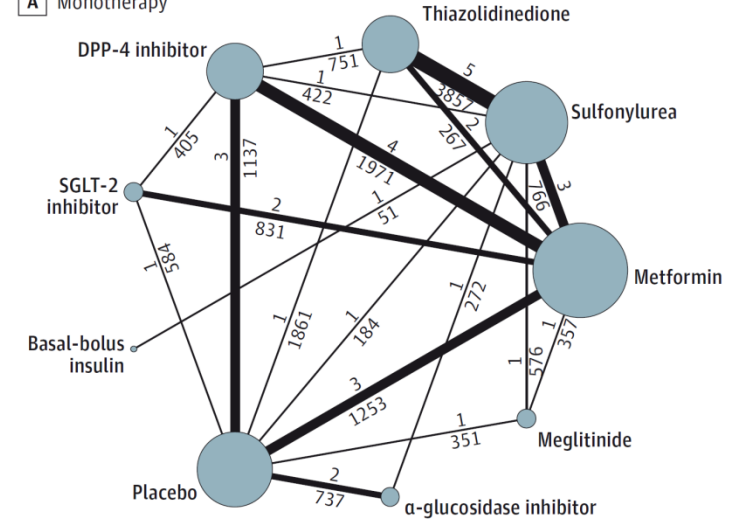
Kardiovask. Tod:  $\Delta$  Pat 59

Gesamtmortalität:  $\Delta$  Pat 66

# Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes

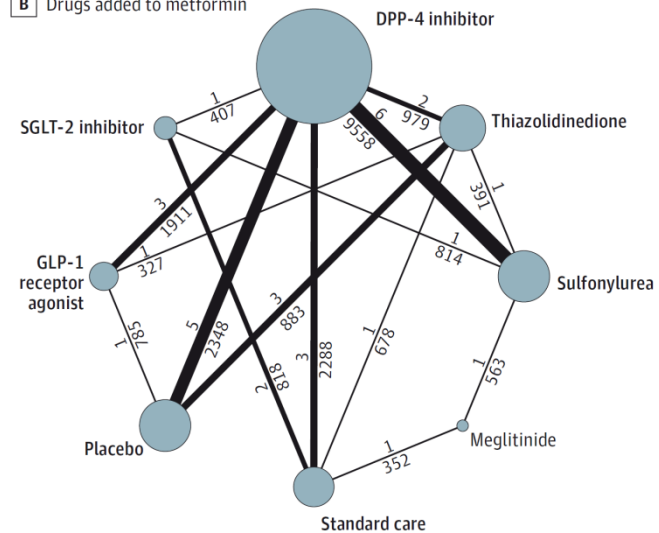
## A Meta-analysis

**A** Monotherapy



25 Trials (14477 patients); 197763 Patient-months follow-up

**B** Drugs added to metformin



26 Trials (20690 patients); 286157 Patient-months follow-up



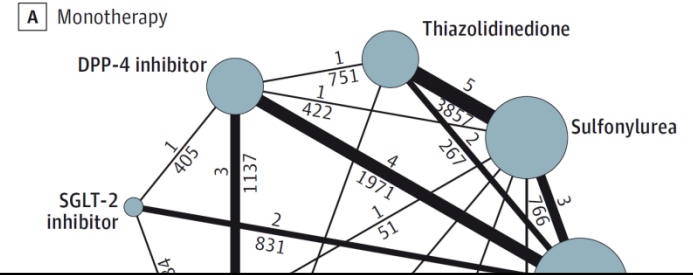
109 Studien  
53030 Pat.  
Metformin +

177 Studien  
56598 Pat.  
Monotherapie

301 klin. Studien,  
randomisiert  
1.417 367 Pat.  
Studiendauer  
> 24 Wochen

29 Studien  
10589 Pat.  
Met+SH +

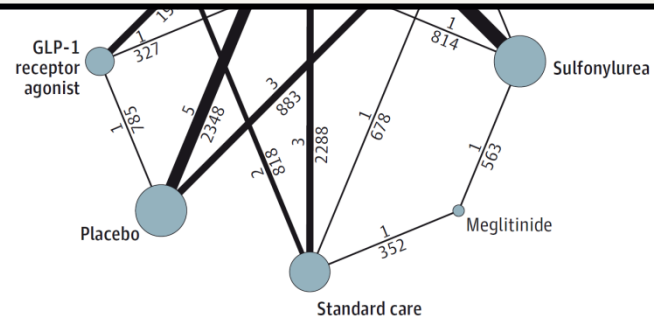
# Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes A Meta-analysis



109 Studien  
53030 Pat.  
Metformin +



**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among adults with type 2 diabetes, there were no significant differences in the associations between any of 9 available classes of glucose-lowering drugs (alone or in combination) and the risk of cardiovascular or all-cause mortality. Metformin was associated with lower or no significant difference in HbA<sub>1C</sub> levels compared with any other drug classes. All drugs were estimated to be effective when added to metformin. These findings are consistent with American Diabetes Association recommendations for using metformin monotherapy as initial treatment for patients with type 2 diabetes and selection of additional therapies based on patient-specific considerations.



26 Trials (20690 patients); 286 157 Patient-months follow-up

From: **Patient Perceptions of Diabetes Guideline Frameworks for Individualizing Glycemic Targets**

JAMA Intern Med. Published online September 16, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.3806

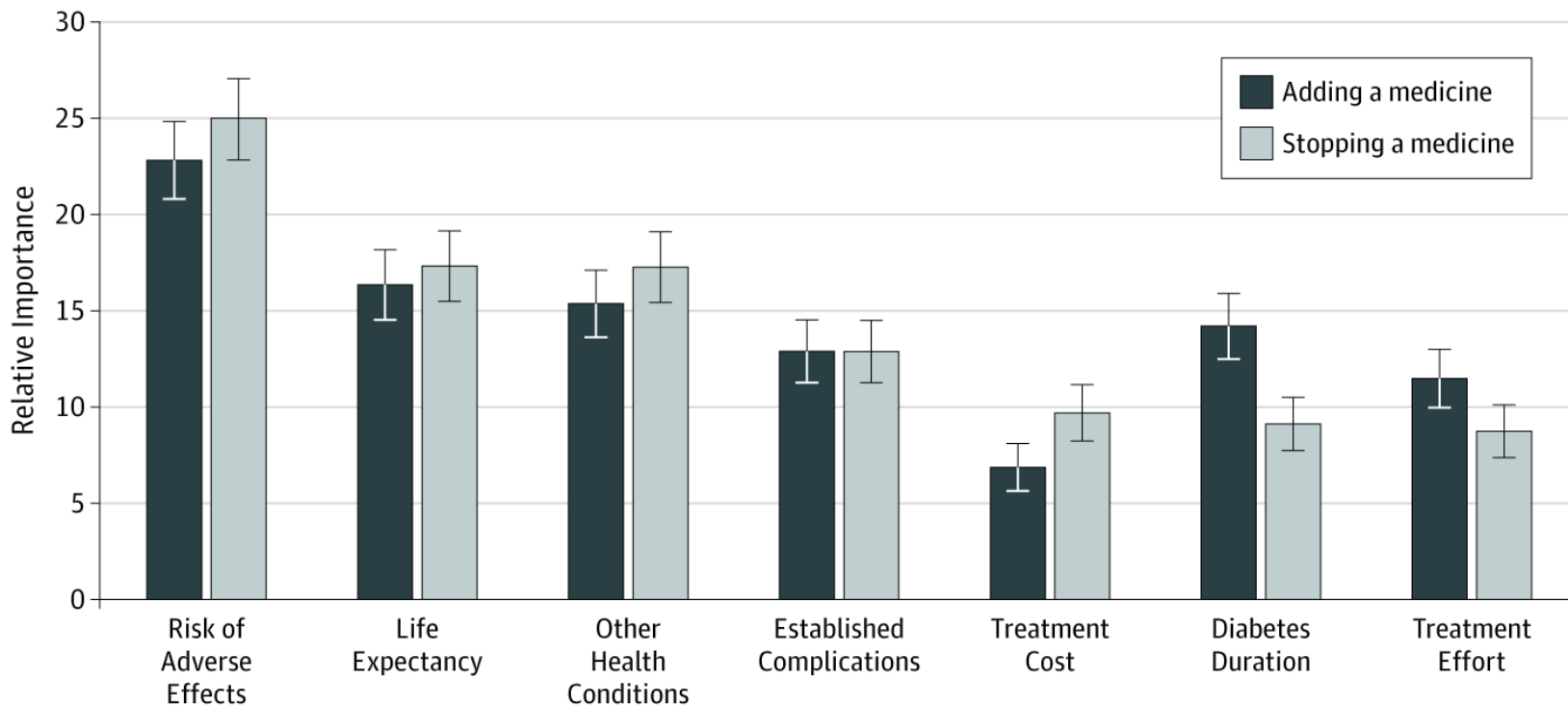


Figure Legend:

Relative Importance of the 7 Factors in Diabetes Treatment Decisions The results are plotted on a ratio scale in which, for each decision, the relative importance of the 7 factors adds up to 100. A score of 0 indicates complete indifference, and 100 indicates complete priority at the expense of all other factors. A factor with a score of 10 indicates that it is twice as important as a factor with a score of 5.



# NNTs im direkten Vergleich

2 Stunden Gehen/Tag schneidet am besten ab

Zahlen zur Verringerung der Gesamtsterblichkeit (Tod aus allen Ursachen)

Number Needed to Treat (NNT/Jahr)

