

Neue Therapien für Diabetiker mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen

Evelyn Fließner-Görzer
FA für Innere Medizin
Spezialgebiet: Diabetes und
Stoffwechselerkrankungen

Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus 2 sind...

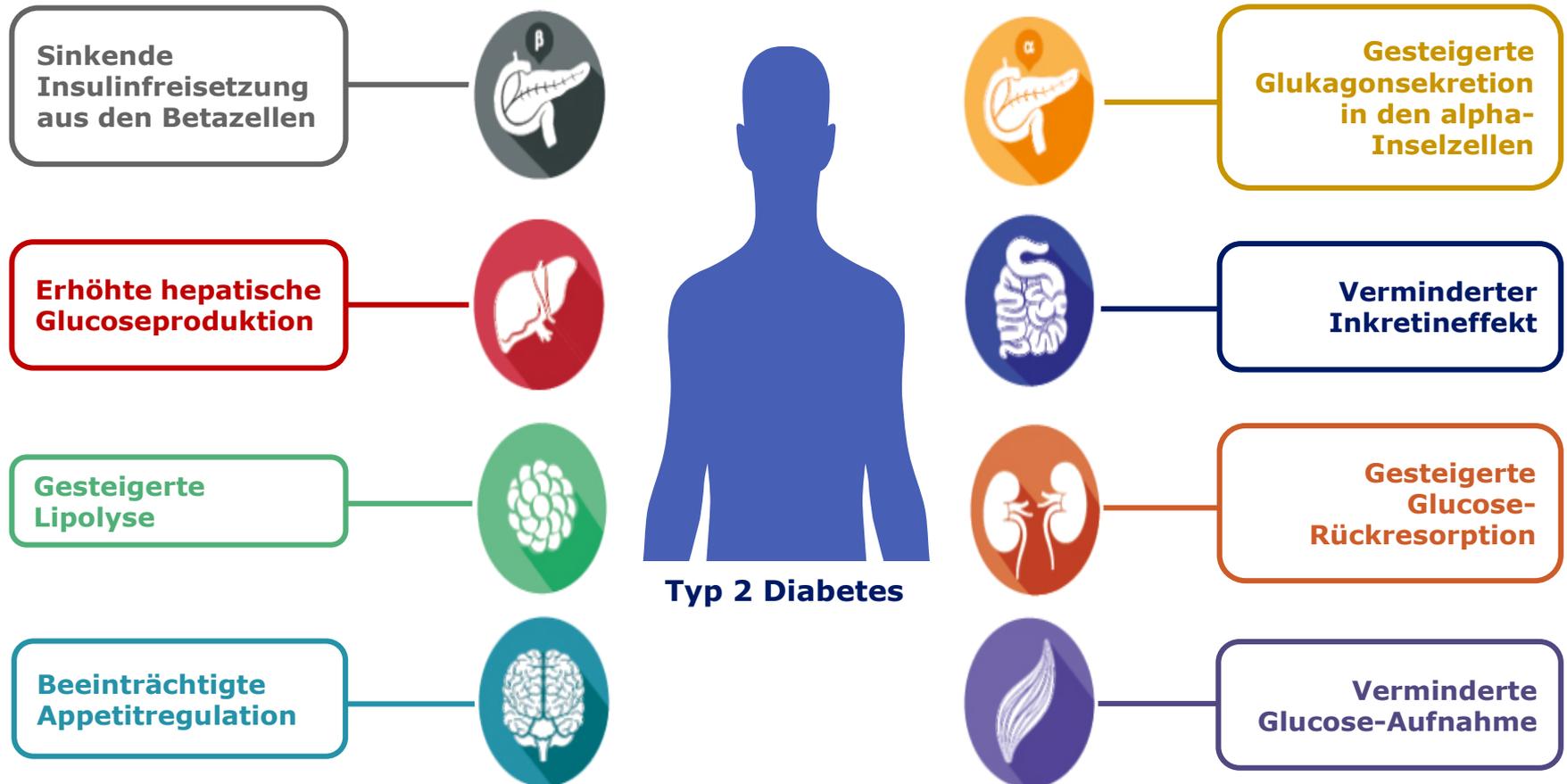
- Vererbung (Gene), jedoch durch Lebensstil beeinflussbar
- Viszerales Bauchfett (jahrelanges Übergewicht) „Wir sind überernährt und unterbewegt“
- Bewegungsarmut
- Nikotin (Insulinresistenz, bis 44% erhöhtes Diabetesrisiko)
- Medikamente (Furosemid, Betablocker, Kalziumkanal-Blocker, Diazoxid, Minoxidil, Alpha-Blocker, Cortison)

- Alle 50 Minuten stirbt in Österreich ein Mensch an den Folgen des Diabetes. Das sind 10.000 Menschen im Jahr.
- Die meisten Todesfälle sind auf Herzinfarkt und Schlaganfall zurückzuführen.

DIE SCHICKSALE

- Alle 50 Minuten stirbt in Österreich ein Mensch an den Folgen des Diabetes. Das sind 10.000 Menschen im Jahr.
- Die meisten Todesfälle sind auf Herzinfarkt und Schlaganfall zurückzuführen.
- Jedes Jahr werden in Österreich 2.500 Amputationen an Patienten mit Diabetes mellitus vorgenommen. Das sind 62 % aller Amputationen.
- Jedes Jahr werden 300 Menschen mit Diabetes wegen ihres Nierenversagens dialysepflichtig. Das sind 26 % aller Patienten mit neuer Dialysepflichtigkeit.
- Jedes Jahr erblinden in Österreich 200 Menschen als Folge des Diabetes mellitus.

Mehrere Faktoren sind an der Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes beteiligt: das "ominöse Oktett"



Ein multifaktorieller Ansatz kann die Behandlung des T2D und seiner Komplikationen verbessern

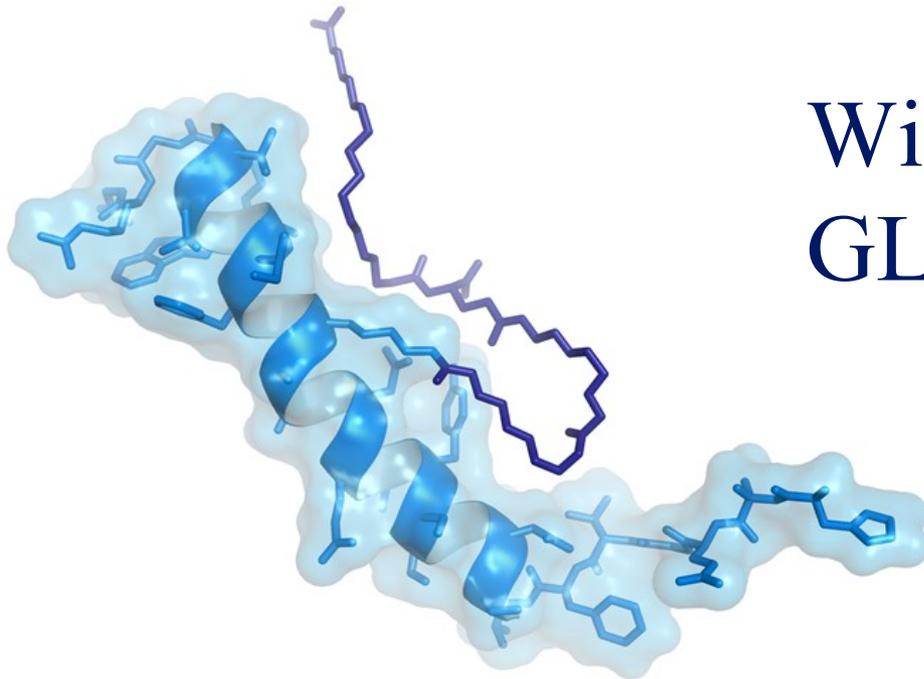
- Die ADA empfiehlt folgende Ziele für die meisten Erwachsenen mit Diabetes:¹
 - HbA_{1c}: <7,0%
 - Körperliche Aktivität: ≥150 min pro Woche*
 - Blutdruck: <140/90 mmHg
 - Triglyzeride: <150 mg/dl (1,7 mmol/l)
 - HDL-C: ≥50 mg/dl (1,3 mmol/l)



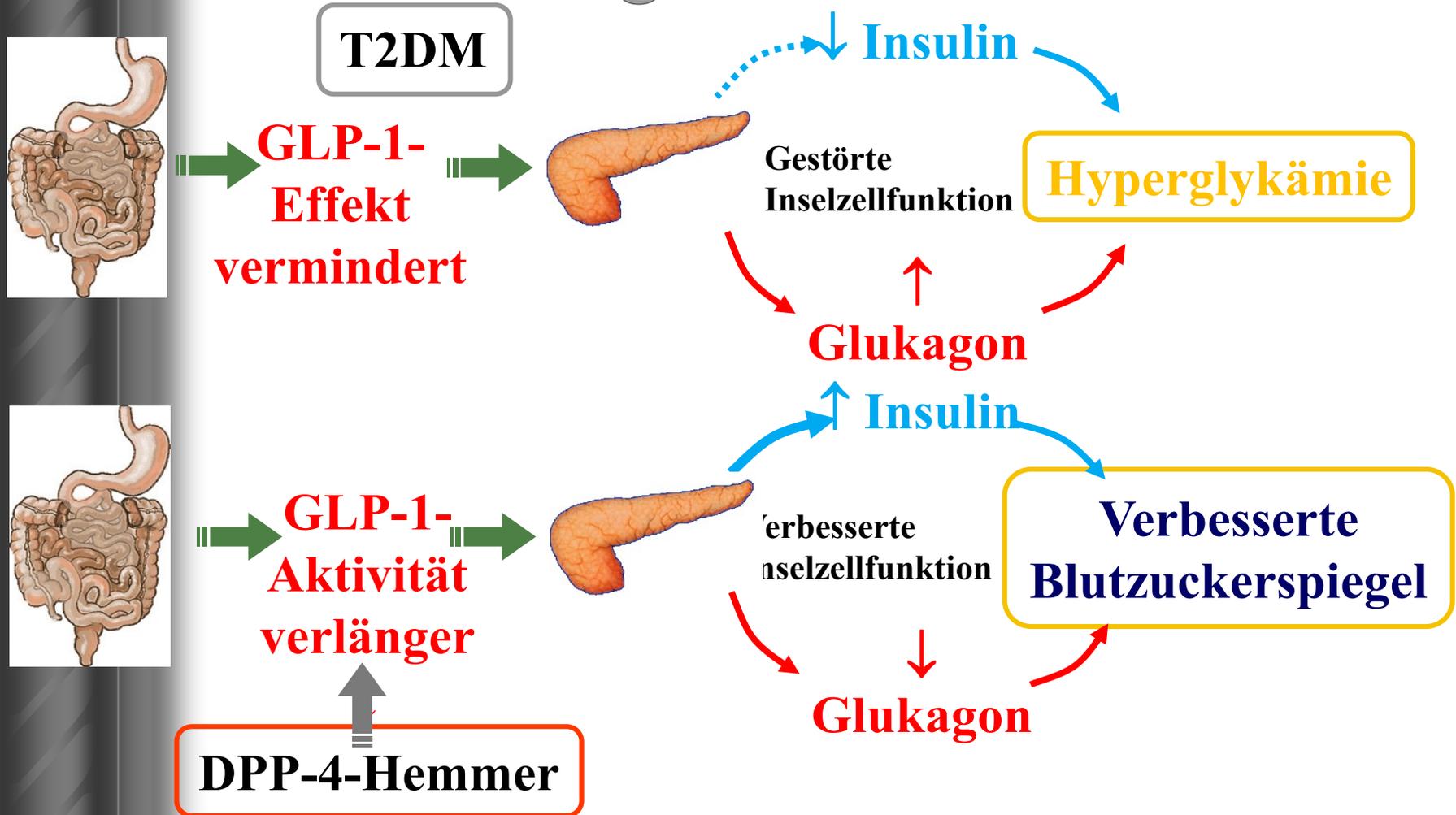
*Körperliche Aktivität mit mittlerer bis starker Intensität.

ACE-I, Angiotensin-converting enzyme Inhibitoren; ADA, American Diabetes Association; ARB, Angiotensin Rezeptorenblocker; HDL-C, High-density lipoprotein Cholesterin, T2D, Typ 2 Diabetes.
1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S11-S142.

Wirkmechanismen der GLP1-RA



Auswirkungen der DPP-4-Hemmung beim T2DM



DPP-4 = Dipeptidyl-Peptidase-4; T2DM = Typ-2-Diabetes mellitus

Modifiziert nach Unger RH. *Metabolism*. 1974; 23: 581–593. Ahrén B. *Curr Enzyme Inhib*. 2005; 1: 65–73.

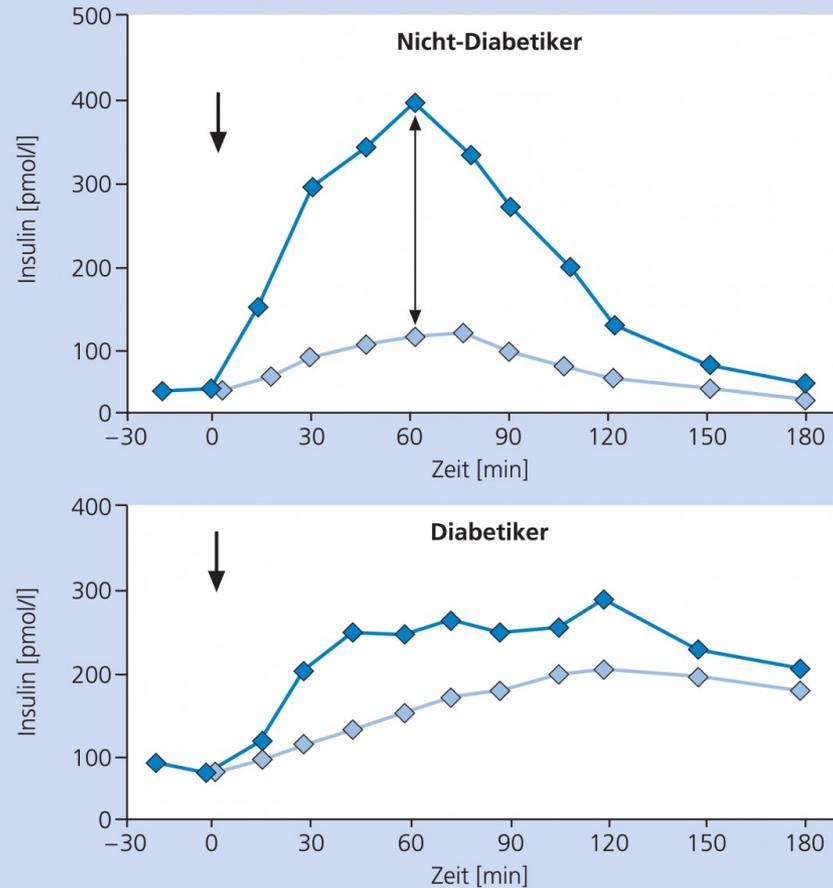
GILA- Krustenechse



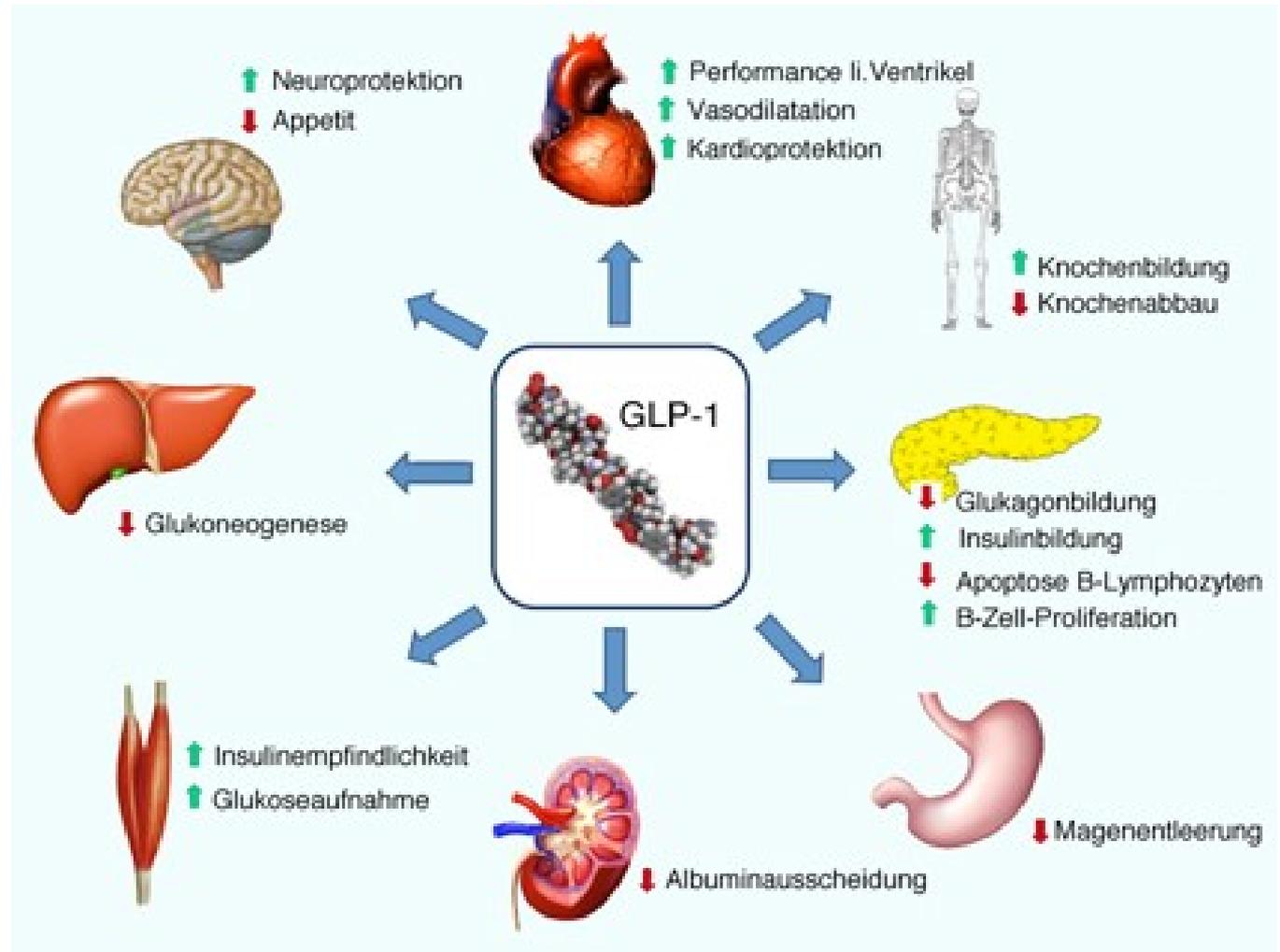
Heloderma suspectum

Inkretin Effekt

Abb. 1. Inkretin-Effekt bei Nicht-Diabetikern (oben) und bei Diabetikern (unten) – Plasmainsulin-Spiegel jeweils nach oraler (dunkelblaue Kurven) und nach intravenöser Glucose-Belastung (hellblaue Kurven) [nach 45]: Nach oraler Glucose-Gabe ist der Plasmainsulin-Spiegel nahezu 4fach erhöht im Vergleich zu Spiegeln nach intravenöser Applikation. Der Inkretin-Effekt ist bei Typ-2-Diabetes wesentlich geringer ausgeprägt.



GLP-1 Analoga



GLP-1-Analoga

- Sc Applikation
- **Kurz wirksame Produkte:** hemmen postprandiale Magenentleerung → Verbesserung der postprandialen Hyperglykämie
 1. Exanatide (Byetta®) 2x tgl sc
 2. Lixisenatide (Lyxumia®) 1xtgl sc
- **Langwirksame Produkte:** Wirkung NÜBZ
 1. Exenatide (Bydureon®) 1x Wo
 2. Liraglutid (Victoza®) 1x tgl sc
 3. Dulaglutid (Trulicity®) 1x/Wo
 4. Semaglutid (Ozempic®) 1x Wo
- Gewichtsreduktion und BZ Senkung zu erwarten

ÖDG Leitlinien- Update 2020

Lebensstilmodifizierende Therapie – Gewichtsmanagement, körperliche Aktivität

+

Metformin als Basistherapie (wenn keine Kontraindikationen)

Anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Niereninsuffizienz

Kardiovaskuläre Erkrankung im Vordergrund

- Nachgewiesene atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung
- Hohes Risiko für eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Alter ≥ 55 Jahre und eines der folgenden Kriterien)
 - linksventrikuläre Hypertrophie
 - $>50\%$ Stenose der Koronarien, Karotiden oder Beinarterien
 - eGFR <60 ml/min/1,73 m²
 - Albuminurie

GLP -1 Analogon mit kardiovaskulärem Benefit¹

SGLT2- Hemmer mit kardiovaskulärem Benefit¹ solange die eGFR die Verschreibung zulässt

HbA1c über dem Zielbereich

Medikament mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit

GLP-1 Analogon, SGLT-2 Hemmer
DPP-4 Hemmer falls kein GLP-1 Analogon
Basalinsulin
Pioglitazon
Sulfonylharnstoff

Herzinsuffizienz oder chronische Niereninsuffizienz im Vordergrund

SGLT2 – Hemmer mit Evidenz zur Reduktion von Herzinsuffizienz und/oder Progression einer chronischen Niereninsuffizienz¹

Wenn eine SGLT-2 Hemmertherapie nicht möglich ist (Kontraindikation, Unverträglichkeit, eGFR), dann GLP-1 Rezeptoragonist mit kardiovaskulärem Benefit¹

HbA1c über dem Zielbereich

Medikament mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit

GLP-1 Analogon
DPP-4 Hemmer (nicht Saxagliptin) falls kein GLP-1 Analogon
Basalinsulin
Sulfonylharnstoff

Keine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Niereninsuffizienz

Minimierung des Risikos für Hypoglykämien

DPP-4 Hemmer

GLP1 - Analoga

SGLT2 - Hemmer

Pioglitazon

HbA1c über dem Zielbereich

SGLT2 – H oder Pioglitazon

SGLT2 – H oder Pioglitazon

GLP-1 RA oder DPP-4 Hemmer oder Pioglitazon

SGLT2- H oder DPP-4 Hemmer oder GLP-1 RA

HbA1c über dem Zielbereich

Therapieeskalation mit einem weiteren Wirkmechanismus

HbA1c über dem Zielbereich

Therapieeskalation mit Basalinsulin oder moderner Sulfonylharnstoff

¹entsprechend der Darstellung in Tabelle 1

Bei Neudiagnose sollte bei einem HbA1c $> 9,0\%$ (75 mmol/mol) eine Kombinationstherapie begonnen werden

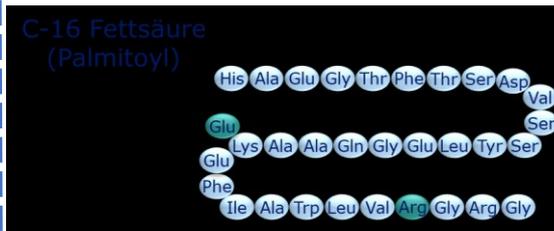
Transfer in ein Krankenhaus bzw. zu einem Spezialisten bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation

Liraglutid/Semaglutid: abgeleitet vom natürlichen GLP1



Menschliches endogenes GLP-1

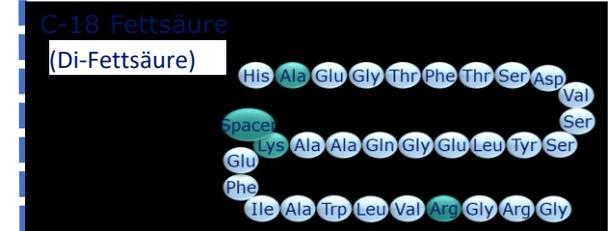
$t_{1/2} = \sim 2 \text{ Min.}^*$



Liraglutid

97% Homologie gegenüber humanem GLP-1

Langsame Absorption
Resistent gegenüber DPP-4
Lange Plasma-Halbwertszeit**
($t_{1/2} = 13 \text{ Std.}$)



Semaglutid

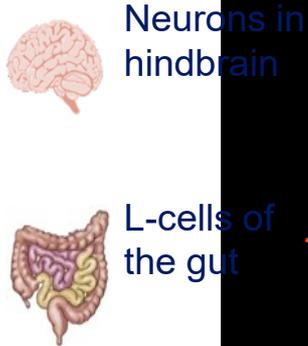
94% Homologie gegenüber humanem GLP-1

Langsame Absorption
Resistent gegenüber DPP-4
Lange Plasma-Halbwertszeit**
($t_{1/2} = 7 \text{ d}$)

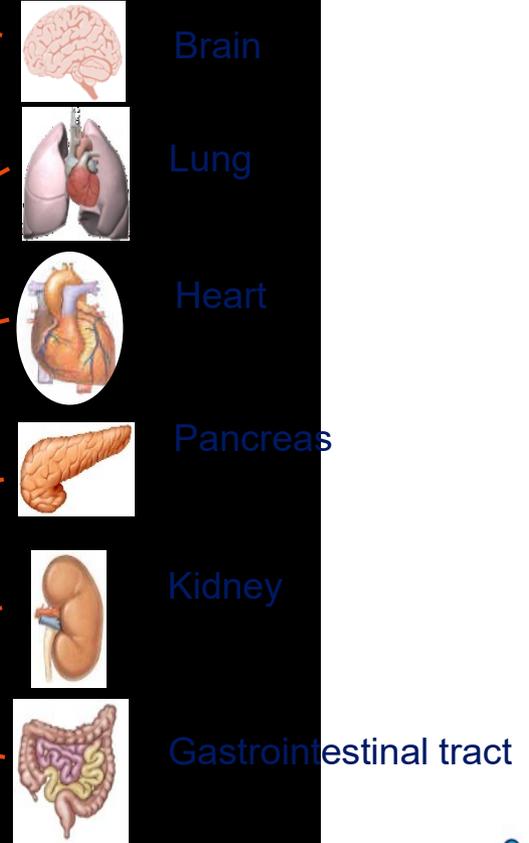
*Basierend auf intravenöser Verabreichung. **Nach subkutaner Verabreichung, DPP-4, Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1, Glucagon-ähnliches Peptid 1; $t_{1/2}$, Halbwertszeit

GLP-1 secretion and GLP-1 receptor expression

GLP-1 is secreted by:



GLP-1R is expressed in:



GLP-1RA haben multifaktorielle Wirkungen

Pankreas

- ↑ Betazellfunktion¹
- ↓ Betazellapoptose¹
- ↑ Insulin-Biosynthese¹
- ↑ Glucose-abhängige Insulin-Sekretion¹
- ↓ Glucose-abhängige Glukagon-Sekretion¹

Gehirn

- ↓ Körpergewicht⁵
- ↓ Nahrungsaufnahme⁶
- ↑ Sättigung^{7,8}

Magen

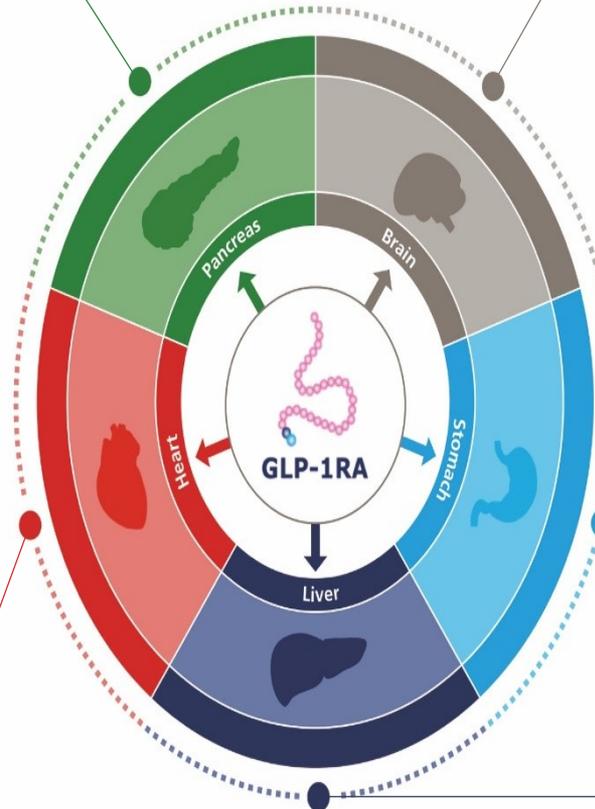
- ↓ Magenleerung⁹

- ↓ Fettsäure Metabolismus³
- ↑ Kardiale Funktion³
- ↓ Systolischer Blutdruck³
- ↓ Inflammation⁴

Herz

- ↓ Endogene Glucose-Produktion¹⁰
- ↑ Hepatische Insulin-Empfindlichkeit¹⁰
- ↓ De novo Lipogenese¹⁰
 - ↓ Lipotoxizität¹⁰
 - ↓ Steatose¹¹

Leber



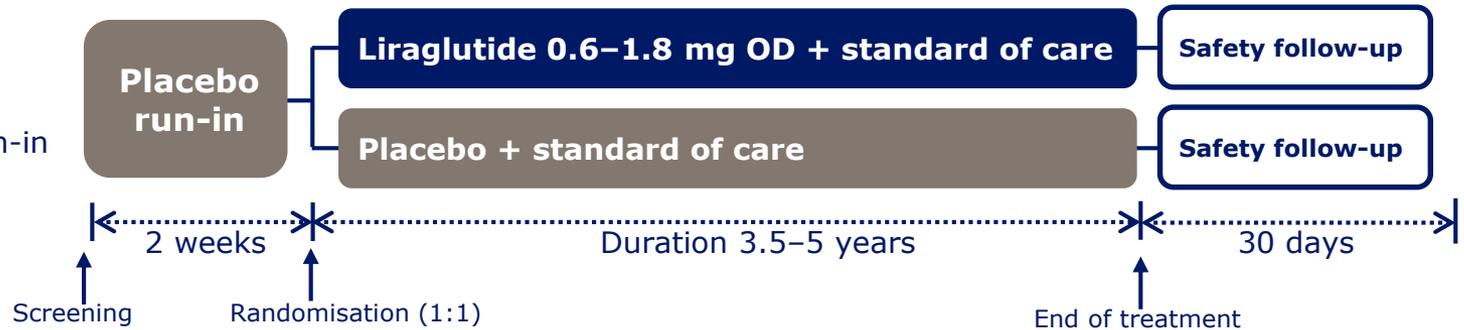
GLP-1RA, Glucagon-like peptide-1 Rezeptoragonist.

Adapted from Campbell JE, Drucker DJ. *Cell Metab* 2013;17:819–37 and Pratley RE, Gilbert M. *Rev Diabet Stud* 2008;5:73–94. 1. Campbell JE, DJ Drucker. *Cell Metab* 2013;17:819–37; 2. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22; 3. Ryan D, Acosta A. *Obesity* 2015;23:1119–29; 4. Hogan AE et al. *Diabetologia* 2014;57:781–4; 5. Baggio LL, Drucker DJ. *J Clin Invest* 2014;124:4223–6; 6. Bagger JJ et al. *Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4541–52; 7. Flint A et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–20; 8. Blundell J et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1242–51; 9. Tong J, D'Alessio D. *Diabetes* 2014;63:407–9; 10. Armstrong MJ et al. *J Hepatol* 2016;64:399–408; 11. Armstrong MJ et al. *Lancet* 2016;387:679–90.

LEADER: Study design

9340 patients

- Double blinded
- 2-week placebo run-in



Key inclusion criteria

- T2DM, HbA_{1c} ≥7.0%
- Antidiabetic drug naïve; OADs and/or basal/premix insulin
- Age ≥50 years and **established CV disease or chronic renal failure**
or
- Age ≥60 years and risk factors for CV disease

Key exclusion criteria

- T1DM
- Use of GLP-1RAs, DPP-4i, pramlintide, or rapid-acting insulin
- Familial or personal history of MEN-2 or MTC

Primary and key secondary outcomes

Primary outcome

Time to first MACE composed of

- CV death
- Non-fatal MI
- Non-fatal stroke

Key secondary outcomes

Time to first occurrence of

- Expanded composite CV outcome (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularisation, unstable angina pectoris requiring hospitalisation, or hospitalisation for heart failure)
- All-cause death
- Each individual component of expanded composite CV outcome

Baseline cardiovascular risk profile (1/2)

	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)
Established CVD (age ≥50 years)	3831 (82.1)	3767 (80.6)
Prior myocardial infarction	1464 (31.4)	1400 (30.0)
Prior stroke or prior TIA	730 (15.6)	777 (16.6)
Prior revascularisation	1835 (39.3)	1803 (38.6)
>50% stenosis of coronary, carotid, or lower extremity arteries	1188 (25.4)	1191 (25.5)
Documented symptomatic CHD	412 (8.8)	406 (8.7)
Documented asymptomatic cardiac ischaemia	1241 (26.6)	1231 (26.3)
Chronic heart failure NYHA II – III	653 (14.0)	652 (14.0)
Chronic kidney disease	1185 (25.4)	1122 (24.0)

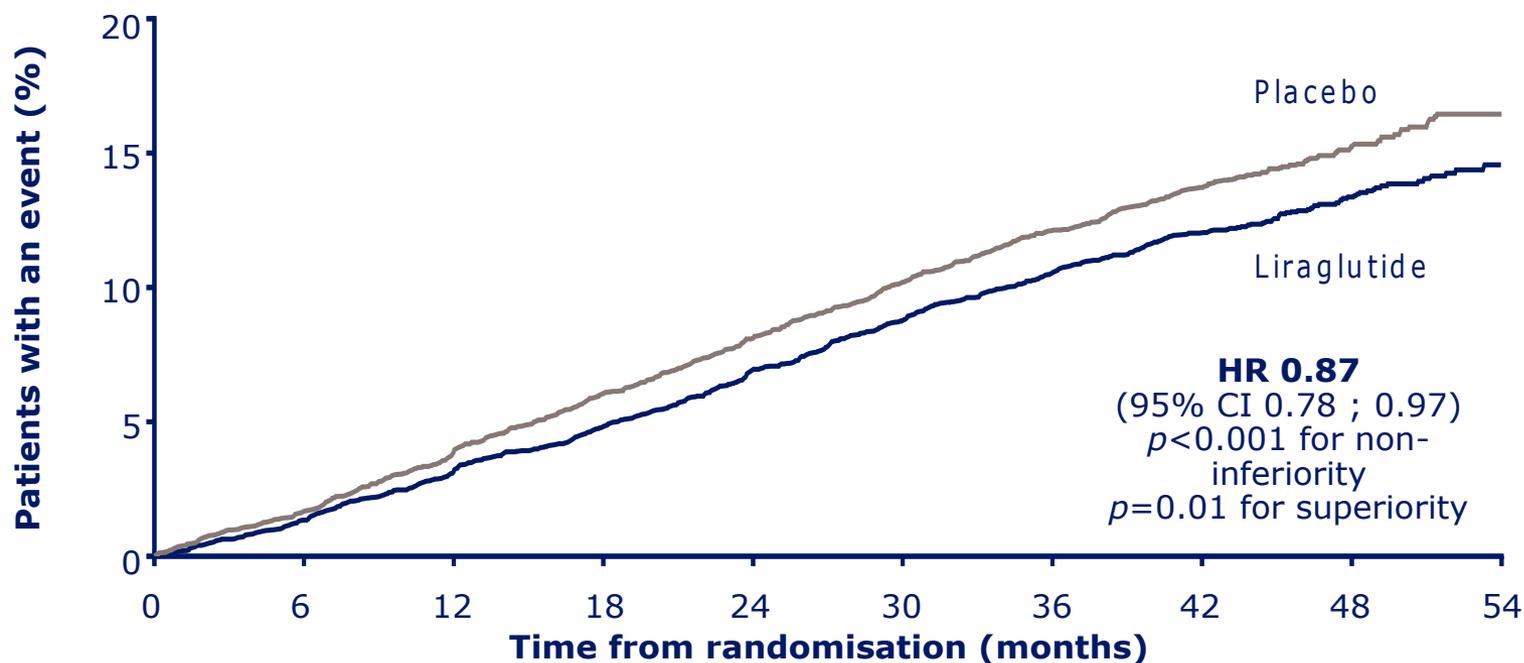
Full analysis set. Data are number of patients (percentage of either liraglutide-treated or placebo-treated group). Percentage data refer to proportion of patients. CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; NYHA, New York Heart Association; TIA, transient ischaemic attack. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.

Baseline cardiovascular risk profile (2/2)

	Liraglutide (N=4668)	Placebo (N=4672)
CVD risk factors (age ≥60 years)	837 (17.9)	905 (19.4)
Microalbuminuria or proteinuria	501 (10.7)	558 (11.9)
Hypertension and left ventricular hypertrophy	248 (5.3)	251 (5.4)
Left ventricular systolic or diastolic dysfunction	203 (4.3)	191 (4.1)
Ankle/brachial index <0.9	110 (2.4)	116 (2.5)

Primary outcome

CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke



Patients at risk

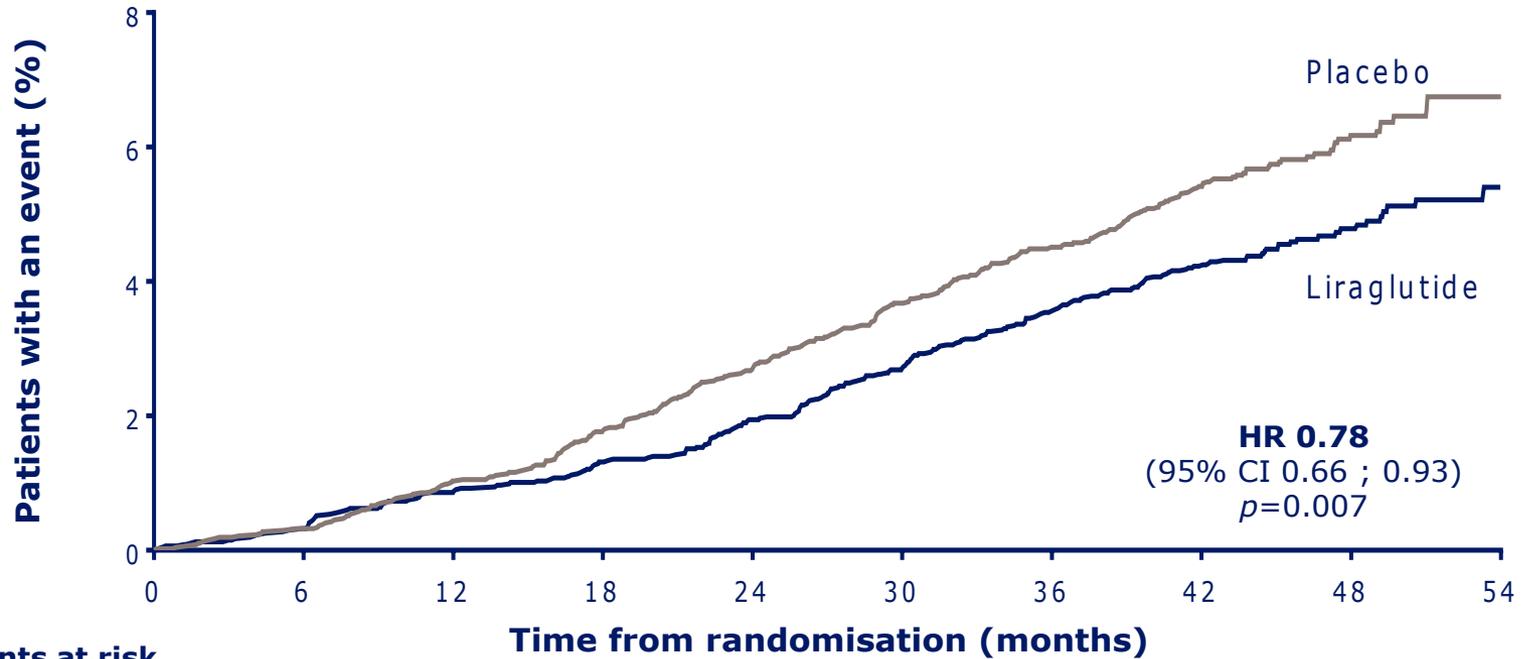
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan-Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.

CV death



Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio
 Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.

Individual components of the primary endpoint

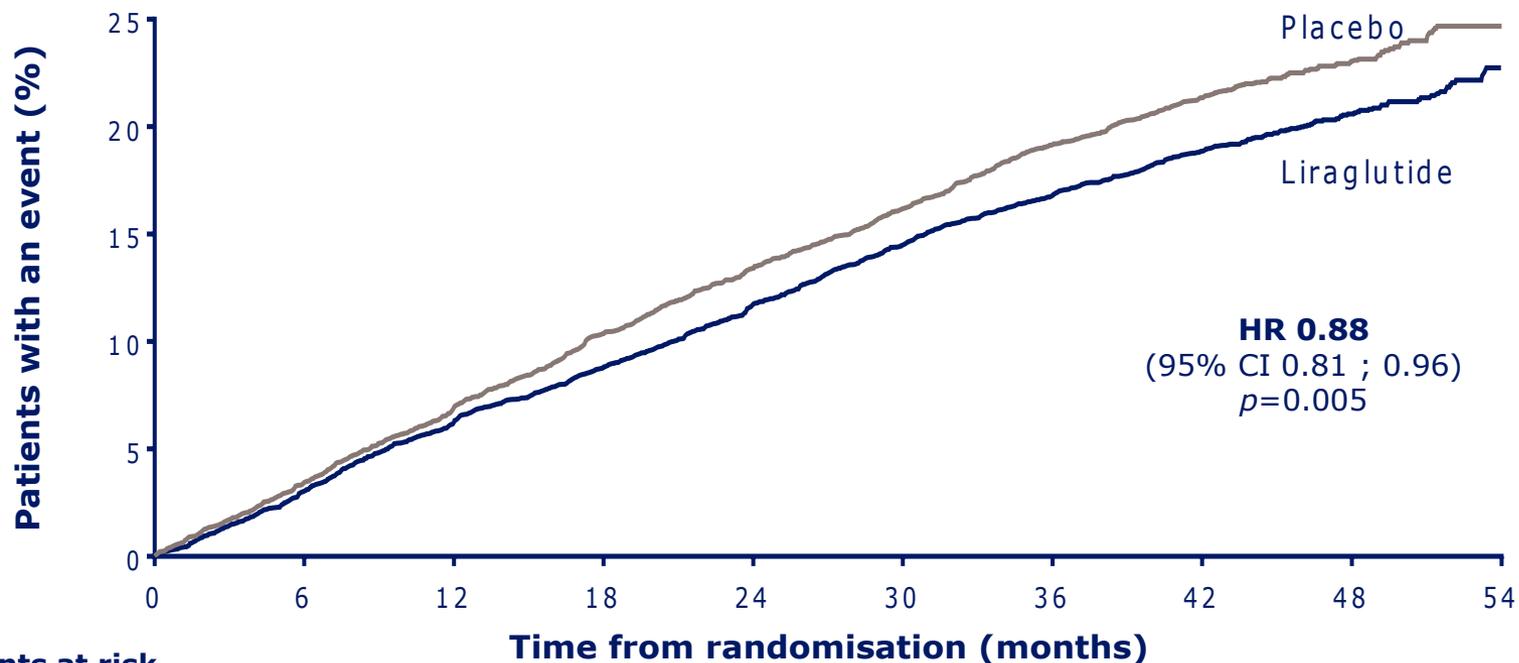
	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i> -value	Liraglutide			Placebo		
			N	%	R	N	%	R
Number of patients			466	100.		467	100.	
			8	0		2	0	
CV death	0.78 (0.66 ; 0.93)	0.007	219	4.7	1.2	278	6.0	1.6
Non-fatal MI	0.88 (0.75 ; 1.03)	0.11	281	6.0	1.6	317	6.8	1.8
Non-fatal stroke	0.89 (0.72 ; 1.11)	0.30	159	3.4	0.9	177	3.8	1.0

0.5 1 1.5
Hazard ratio (95% CI)
 ← Favours Liraglutide Favours Placebo →

Hazard ratios and *p*-values were estimated with the use of a Cox proportional-hazards model with treatment as a covariate. %, percentage of group; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; N, number of patients; R, incidence rate per 100 patient-years of observation Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.

Expanded MACE

CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularisation, or hospitalisation for unstable angina pectoris or heart failure



Patients at risk

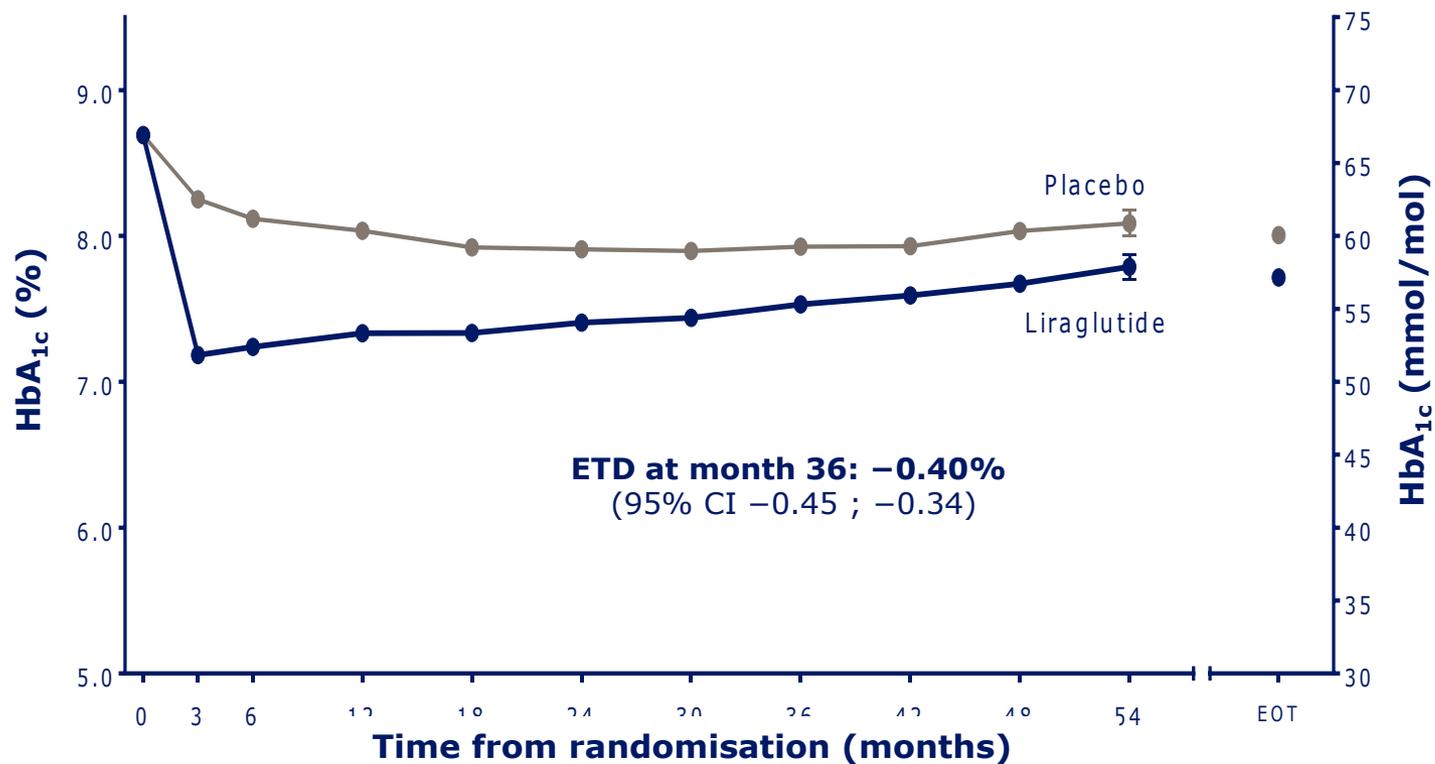
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4515	4356	4221	4063	3914	3793	3682	1452	395
Placebo	4672	4506	4336	4157	4002	3857	3697	3581	1410	366

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.

HbA_{1c}



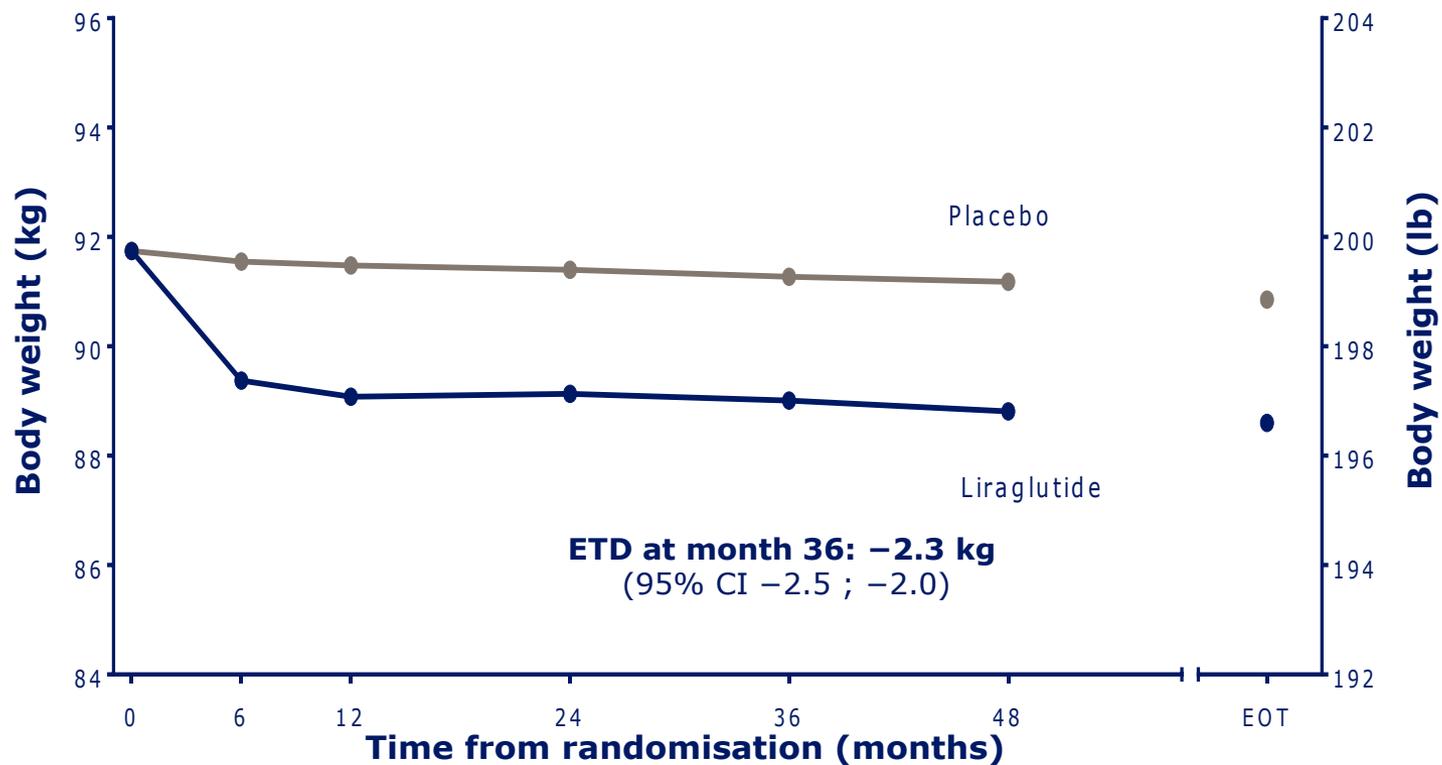
Number of patients at each visit

Liraglutide	4668	4402	4355	4295	4135	4034	3877	3810	2349	809	101	3705
Placebo	4672	4413	4355	4235	4030	3905	3742	3640	2303	756	87	3561

Data are estimated mean values from randomisation to EOT.

CI, confidence interval; EOT, end of trial; ETD, estimated treatment difference; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin
Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.

Body weight



Number of patients at each visit

Liraglutide	4667	4434	4324	4088	3835	824	3708
Placebo	4671	4423	4285	3970	3680	766	3555

Data are estimated mean values from randomisation to EOT.
 CI, confidence interval; EOT, end of trial; ETD, estimated treatment difference
 Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.

KASUISTIK: Victoza®



- Femal, 1967
- DM 2 seit 2013
- Herzinsuffizienz 12/18 (EF 40%), CMP bei st.p. Myocarditis, KHK I- DES CX, Hypercholesterinämie, GFR 43, Statinunverträglichkeit
- EV 6/20 HbA1c 10.7%, LDL 186, Chol 333, NT-proBNP 1189 pg/ml
- Januvia® 100mg, Metformin 2x 1000mg, Toujeo® 0-0-0-25 IE
- 165 cm, 92.6 kg, BMI 34.3

KASUISTIK:



- Januvia[®] abgesetzt, Metformin auf 1x 500 mg reduziert; Einleitung von Victoza 0.6
- Ansuchen um Repatha[®]
- BZTP, nach 10 Tagen Steigerung von Victoza[®] auf 1.2; Nach 4 Wo prandiale Abdeckung der Hauptmahlzeit
- 10/2020: HbA1c 7.9%
- Erweiterung auf IIT und Schulung auf freestyle libre
- 3/2021 HbA1c 7.1%, BZ 104 -150 mg/dl, pro BNP 344, LDL-C 60, 92.2kg

Regeltext Victoza®

Bei PatientInnen mit Diabetes Typ 2

- Die Behandlung mit Liraglutid hat nur als **Drittlinien-Therapie** nach Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten mit kostengünstigeren, oralen Erst- und Zweitlinien-Therapien aus dem EKO im Grünen und Gelben Bereich (ATC Codes A10BA02, A10BB, A10BX02, A10BD, A10BG, A10BH, A10BK) zu erfolgen.
- Die Therapie darf nur **ab einem HbA1c-Wert von 8,0 %** begonnen werden.
- Die Behandlung darf nur **ab einem Body Mass Index von 30 kg/m²** begonnen werden.
- **Erstverordnung** nur durch **FachärztInnen für Innere Medizin** mit Erfahrung auf dem Gebiet der Diabetes-Behandlung oder durch **spezialisierte Zentren**.
- Angabe von Ausgangsgewicht, -BMI und -HbA1c bei Therapiebeginn. Die **Therapie wird nach 6 Monaten evaluiert**, dabei muss eine Reduktion des HbA1c um 1 % und eine Gewichtsreduktion um mindestens 3 kg gegenüber dem Ausgangswert bei Therapiebeginn erreicht werden.
- Liraglutid darf nicht mit DPP-IV-Hemmern, SGLT2-Hemmern oder Gliniden kombiniert werden.
- Liraglutid darf nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- Liraglutid eignet sich für eine chef(kontroll)ärztliche **Langzeitbewilligung für 6 Monate** (L6).

KASUISTIK 2: Victoza®

- Male, 1975
- DM 2 seit 21.1.2021
- HbA1c 8.0%, Polydipsie, MMA, OSAS
- 180 cm, 145.9 kg, BMI 45.0
- Xigduo 5/1000mg 2x1, Polyurie und Candidainfektion
- Umstellung auf Victoza 0.6 und Metformin 2x 1000mg
- Die ersten 3 Tage Völlegefühl, dann keine GI Symptome
- Steigerung von Victoza auf 1.2 nach 14 Tagen

KASUISTIK 2:

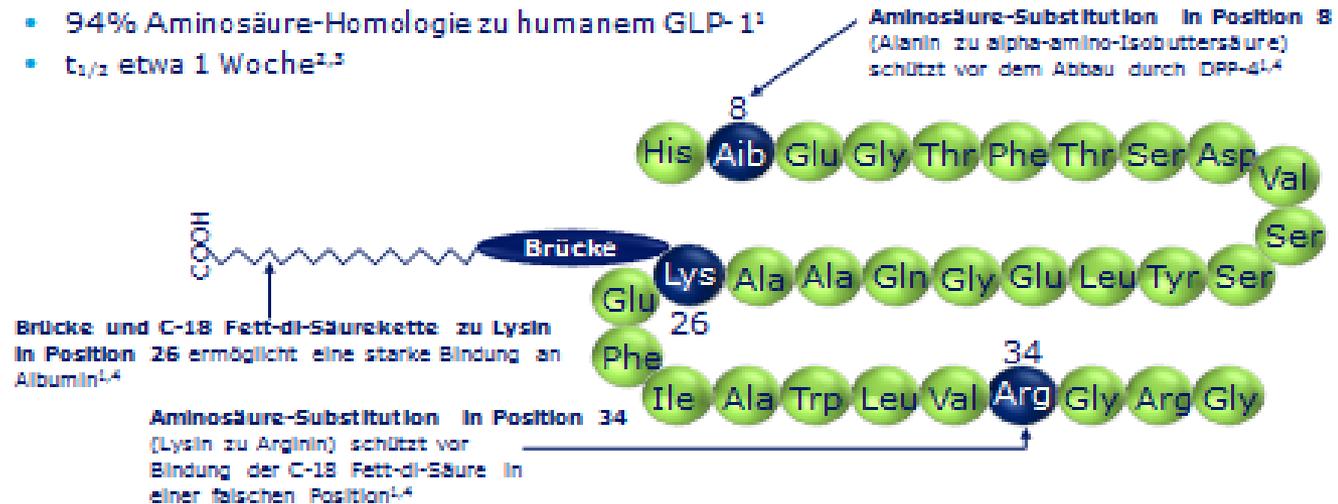
Kontrolle 5/2021:

- HbA1c 6.0%, 132.4 kg, BMI 40.9
- Unveränderte Therapiefortsetzung
- BZTP 2x Wo
- Weiterführen der Lifestyle- Interventionen

Semaglutid: OZEMPIC®

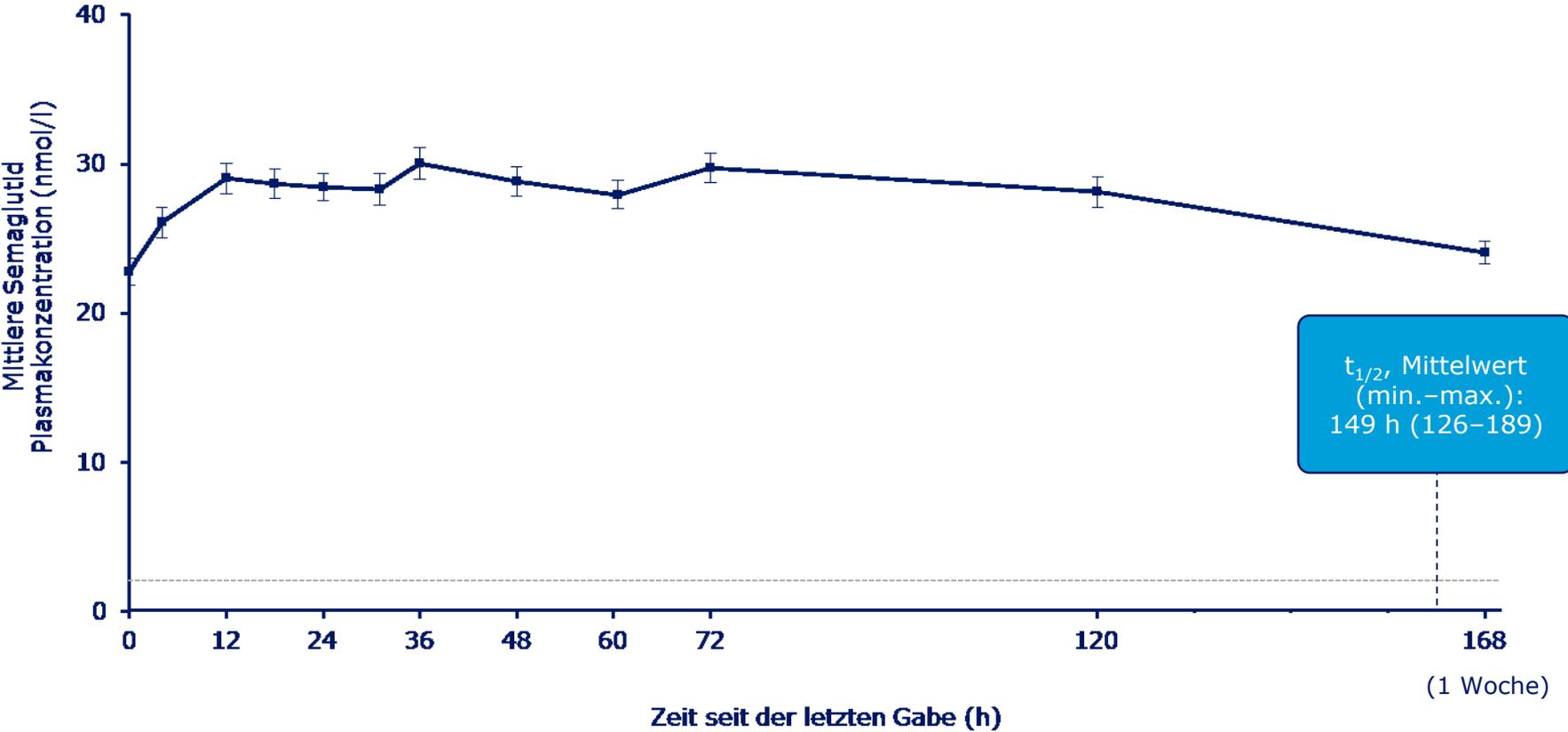
Semaglutid ist ein humanes GLP-1 Analogon

- 94% Aminosäure-Homologie zu humanem GLP-1¹
- $t_{1/2}$ etwa 1 Woche^{2,3}



DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, Glucagon-like peptide-1; Lys, Lysin; Val, Valin.
 1. Liu, J et al. J Biol Chem 2013; 288:13710-13; 2. Kaptein G et al. J Clin Pharmacol 2013; 53: 887-890; 3. Han G, Lyu YC et al. Diabetologia 2013; 56(11):2033-2038; 4. Liu S et al. Proc Natl Acad Sci 2013; 110:427-42; 5. Liu S et al. J Biol Chem 2013; 288:13710-13; 6. Kaptein G et al. J Clin Pharmacol 2013; 53: 887-890.

Das PK Profil von Semaglutid im Steady-State ermöglichte eine einmal wöchentliche Dosierung

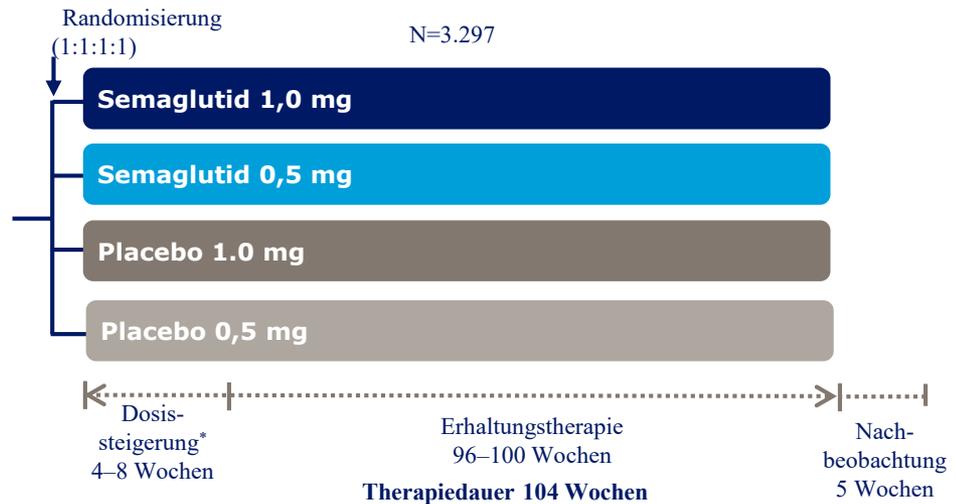


Diese Studie untersuchte die Wirkungen von Semaglutid auf verschiedene Aspekte der Betazellfunktion (Studie 3635), die Untersuchung der Semaglutid-Plasmakonzentrationen erfolgte nach 12 Wochen Therapie mit 1,0 mg im Steady-state bei Patienten mit T2D (n=37). Die Daten sind Mittelwerte (Standardabweichung). Die gestrichelte Linie markiert die untere Nachweisgrenze. PK, Pharmakokinetik; $t_{1/2}$, Halbwertszeit. 1. Ozempic Assessment report EMA/CHMP/715701/2017

SUSTAIN 6: Rationale und Studieninformation

„..., dass ein neues Antidiabetikum zur Therapie bei Typ 2 Diabetes nicht mit einem inakzeptablen Anstieg des CV Risikos verbunden ist“

Leitlinie der FDA zur Beurteilung des CV Risikos neuer Therapien:¹



Wesentliche Einschlusskriterien²

- HbA_{1c} ≥7,0%
- Zuvor 0–2 OADs, Basal- oder Mischinsulin ± 0–2 OADs
- ≥50 Jahre mit gesicherter CVD (vorausgegangene kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere vaskuläre Erkrankung, chronische Herzinsuffizienz [NYHA Klasse II–III]) oder CKD Stadium 3 oder schlechter
- ≥60 Jahre mit mindestens einem CV Risikofaktor

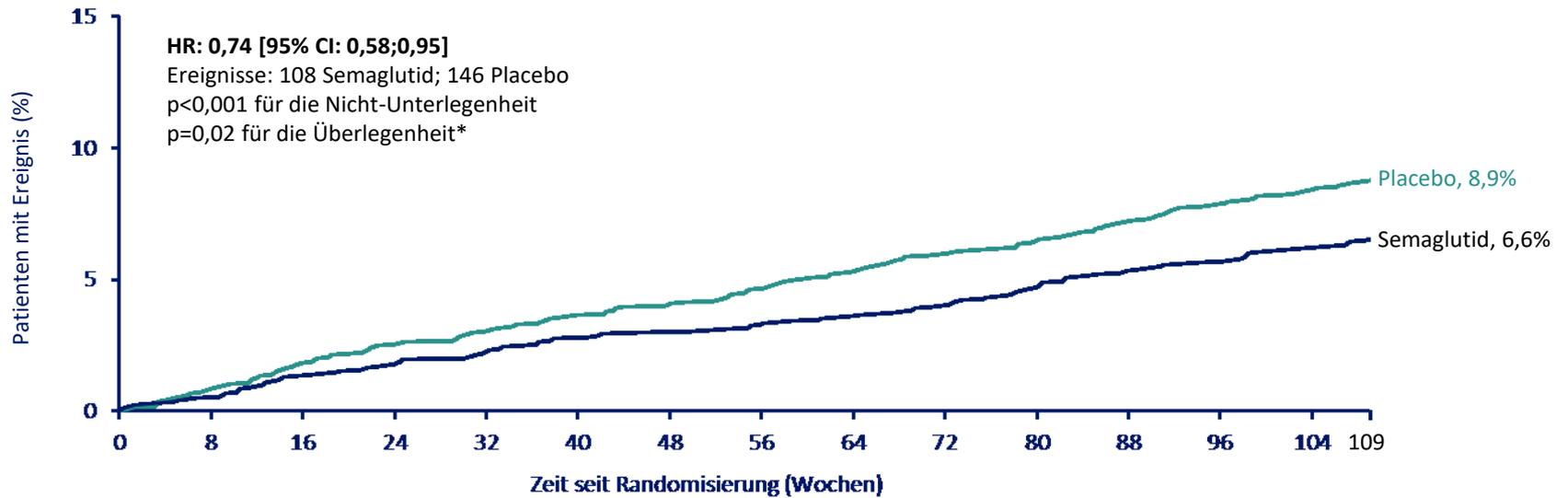
Wesentliche Endpunkte²

- **primär:** Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses aus der Gruppe CV Tod, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall
- **sekundär:** Zeit bis zum ersten Auftreten der einzelnen Komponenten des primären Endpunkts, Revaskularisation, instabile Angina mit Hospitalisierung, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Tod jeglicher Ursache

*Dosissteigerung ab einer Anfangsdosis von 0,25 mg, schrittweise Verdoppelung der Dosis bis zum Erreichen der Studiendosierung. www.ClinicalTrials.gov (NCT01720446). CKD, chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung; CV, cardiovascular, kardiovaskulär; CVD, cardiovascular disease, kardiovaskuläre Erkrankung; FDA, Food and Drug Administration, US-amerikanische Zulassungsbehörde; MI, Myokardinfarkt; NYHA, New York Heart Association; OAD, orale Antidiabetika. 1. FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed January 2018; 2. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.

SUSTAIN 6: primärer Endpunkt

ZEIT BIS ZUM ERSTEN AUFTRETEN VON CV TOD ODER NICHT-TÖDLICHEM MI ODER NICHT-TÖDLICHEM SCHLAGANFALL



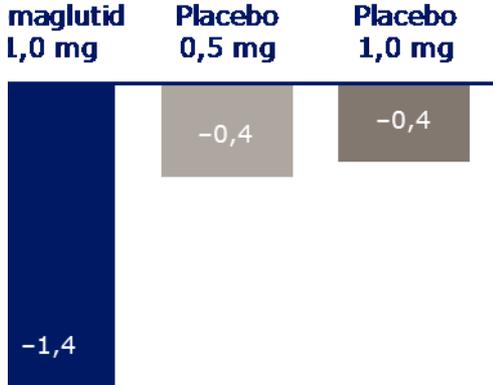
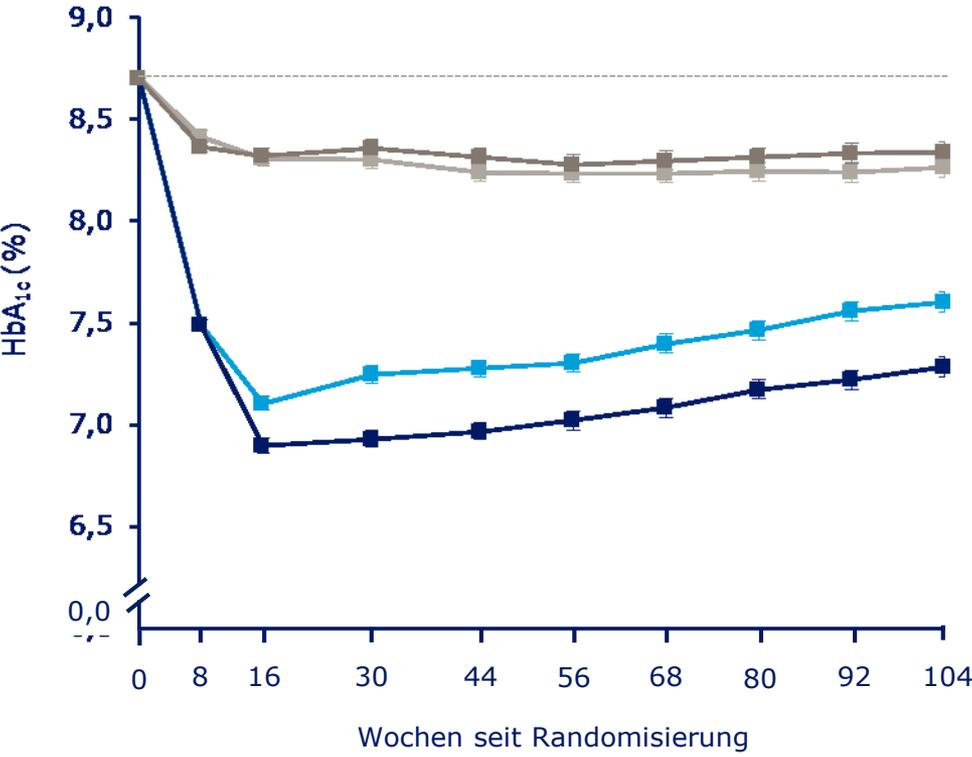
Anzahl Patienten unter Risiko

Semaglutid	1.648	1.619	1.601	1.584	1.568	1.543	1.524	1.513
Placebo	1.649	1.616	1.586	1.567	1.534	1.508	1.479	1.466

Kaplan Meier Kurve für das erste EAC bestätigte Ereignis aus der Gruppe CV Tod, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher Schlaganfall unter Verwendung der Daten 'unter Therapie ohne Rescue-Medikation' von Patienten der Gesamtpopulation (FAS, full analysis set). *Nicht vorab spezifiziert. CI, confidence interval, Konfidenzintervall; CV, cardiovascular, kardiovaskulär; EAC, event adjudication committee, Komitee zur Adjudizierung (Beurteilung) von Ereignissen; HR, Hazard-Ratio; MI, Myokardinfarkt. Marso SP, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

SUSTAIN 6: HbA_{1c}-Veränderung

Mittelwert insgesamt zu Studienbeginn: 8,7%

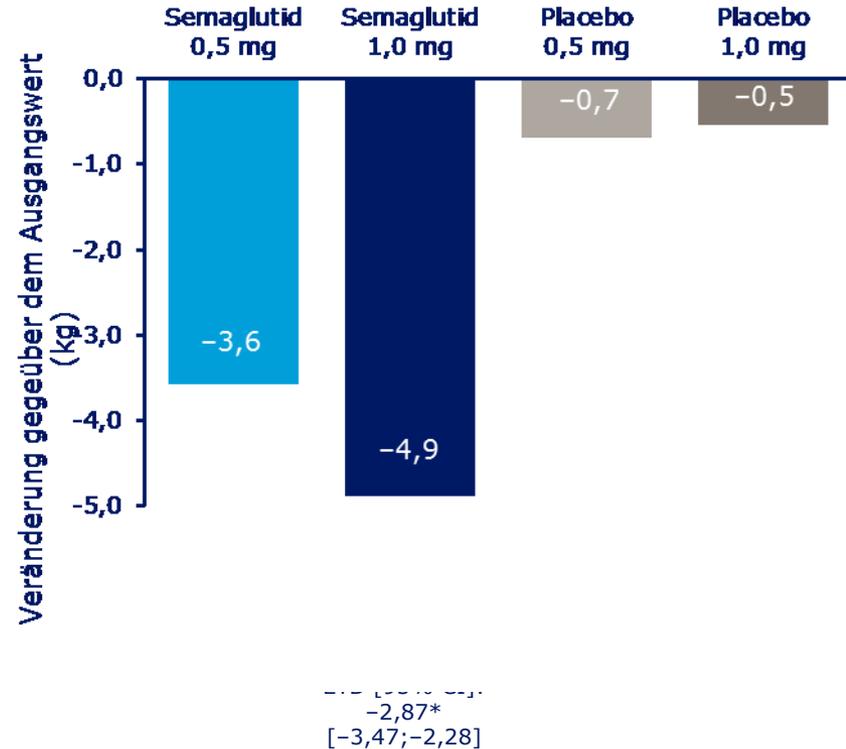
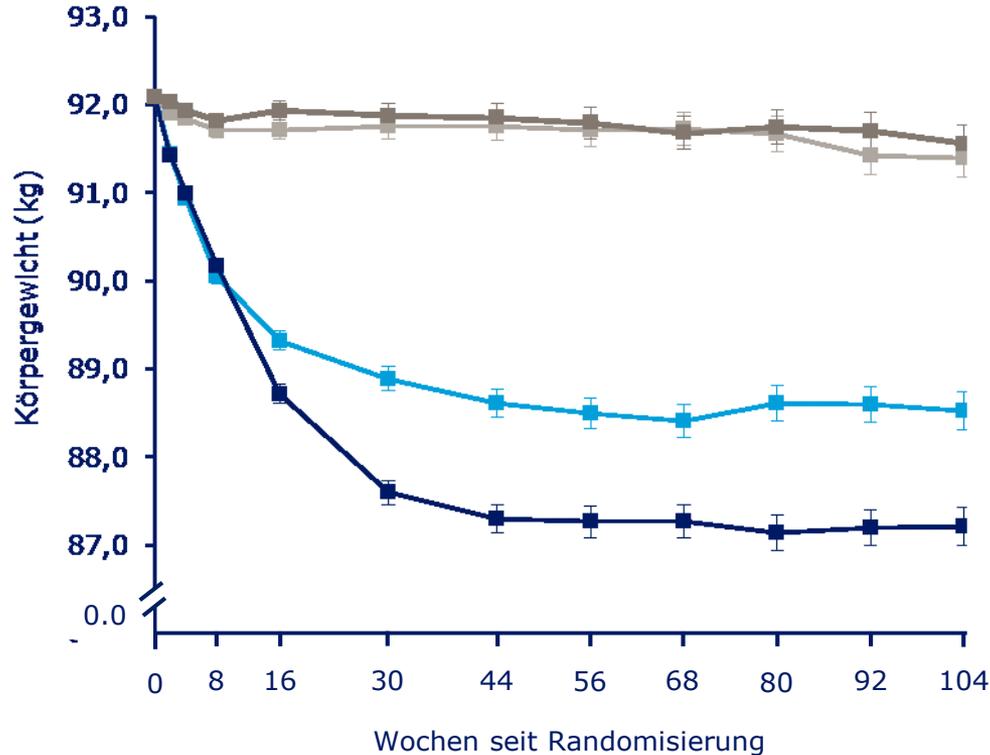


■ Semaglutid 0,5 mg
■ Semaglutid 1,0 mg
■ Placebo 0,5 mg
■ Placebo 1,0 mg

Die Daten sind geschätzte Mittelwerte ± mittlerer Standardfehler auf Basis von 'in-trial' Daten geplanter Visiten der Geantpopulation (full analysis set), ausgewertet mit gemischtem Modell für wiederholte Messungen mit Therapiegruppe (Semaglutid 0,5 und 1,0 mg und entsprechende Placebosierungen) und Stratifizierung (9 Ebenen) als fixe Faktoren und dem entsprechenden Ausgangswert als Covariate, alle geschichtet innerhalb der Visite. *p<0,0001. CI, confidence interval, Konfidenzintervall; ETD, estimated treatment difference, geschätzter Therapieunterschied. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

SUSTAIN 6: Veränderung des Körpergewichts

Mittelwert insgesamt zu Studienbeginn: 92,1 kg



■ Semaglutid 0,5 mg

■ Semaglutid 1,0 mg

■ Placebo 0,5 mg

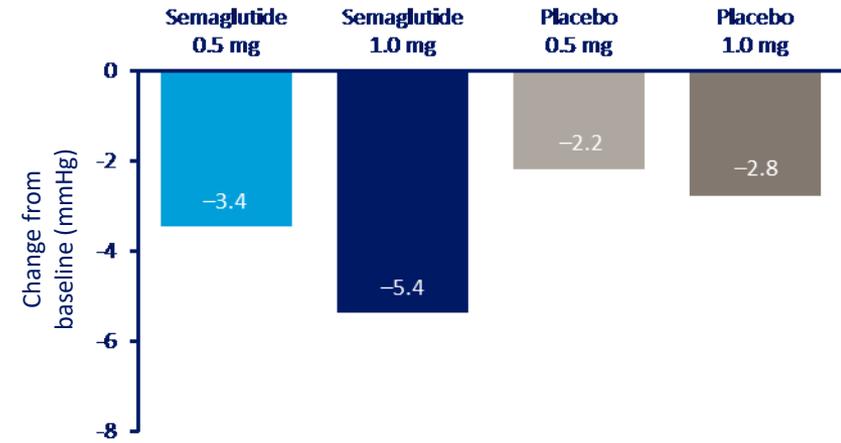
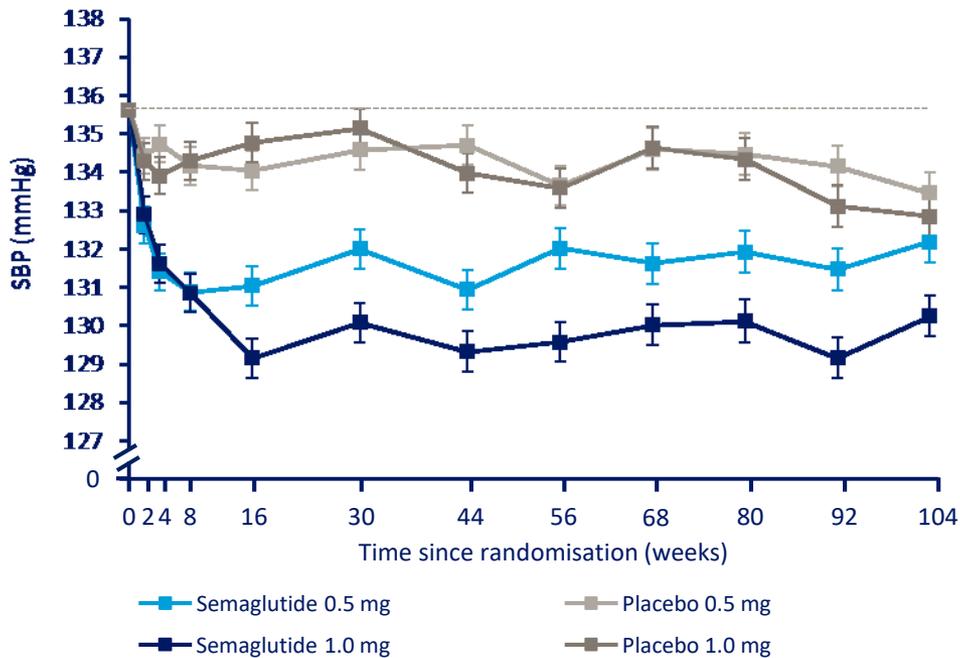
■ Placebo 1,0 mg

Die Daten sind geschätzte Mittelwerte \pm mittlerer Standardfehler auf Basis von 'in-trial' Daten geplanter Visiten der Geamtpopulation (full analysis set), ausgewertet mit gemischtem Modell für wiederholte Messungen mit Therapiegruppe (Semaglutid 0,5 und 1,0 mg und entsprechende Placebosierungen) und Stratifizierung (9 Ebenen) als fixe Faktoren und dem entsprechenden Ausgangswert als Covariate, alle geschichtet innerhalb der Visite. * $p < 0,0001$. CI, confidence interval, Konfidenzintervall; ETD, estimated treatment difference, geschätzter Therapieunterschied. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

Semaglutid senkt den systolischen Blutdruck

SUSTAIN 6

Overall mean at baseline: 135.6 mmHg



[95% CI: -2.77;0.23]

Data are estimated mean ± standard error of the mean. *p<0.0001.
 BP, blood pressure; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; SBP, systolic blood pressure.
 Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834-44.

KASUISTIK: Ozempic®

- male, 1948
- DM 2 seit 2008
- CABG 2004, MCI 9/2021, EF 45%
- 83 kg, 179 cm, BMI 26
- Exraucher seit 2004
- 9/21: Apidra ® 12 IE-0-0, Toujeo ® 0-0-0-40 IE
- HbA1c (9/21): 9.6%
- Zufallsbefund Aortenaneurysma mit OP 12/21, mit HbA1c 9.2%



KASUISTIK:

Umstellung:

- Synjardy® 12.5/1000 1-0-1
Toujeo ® 0-0-0-14IE
+Ozempic ® 0.25 1x Wo sc 4 Wochen

danach Ozempic ® 0.5 sc für 4 Wochen,
dzt Ozempic ® 1,0 mg sc

- HbA1c (8.3.22) 6.8%
- 65,6 kg



Ozempic® (Semaglutid)



Simple titration steps



0.25 mg dose pen (1.5 ml)



0.5 mg dose pen (1.5 ml)



1.0 mg dose pen (3.0 ml)



1 Pen = 4 Dosen

Erstattungskriterien

Ozempic® Erstattungskriterien (adaptiert nach EKO)

Einsetzbar bis zu einer eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² 2

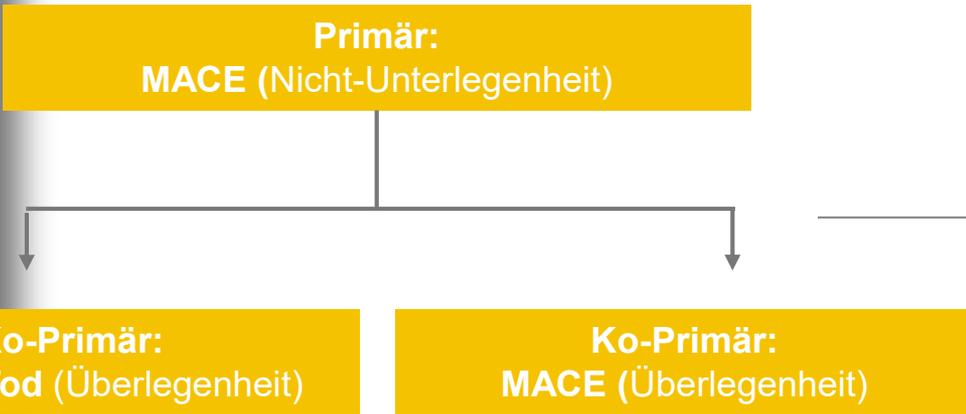


- ✓ HbA_{1c} $\geq 8,0$ %
- ✓ BMI ≥ 30 kg/m²
- ✓ Drittlinien-Therapie
- ✓ Erstverordnung durch FachärztInnen für Innere Medizin oder durch spezialisierte Zentren
- ✓ Angabe von Ausgangsgewicht, BMI und HbA_{1c} bei Therapiebeginn
- ✓ Die Therapie wird nach 6 Monaten evaluiert, dabei muss eine Reduktion des HbA_{1c} um 1 % und eine Gewichtsreduktion um mindestens 3 kg gegenüber dem Ausgangswert bei Therapiebeginn erreicht werden.
- ✓ Bis zu einer eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² 2

Statistikplan

Seit 2008 fordert die FDA kardiovaskuläre Sicherheitsstudien für T2D Medikationen

Primär:
MACE (Nicht-Unterlegenheit)



```
graph TD; A["Primär:  
MACE (Nicht-Unterlegenheit)"] --> B["Ko-Primär:  
HHI /CV Tod (Überlegenheit)"]; A --> C["Ko-Primär:  
MACE (Überlegenheit)"];
```

Ko-Primär:
HHI /CV Tod (Überlegenheit)

Ko-Primär:
MACE (Überlegenheit)

1) Sicherheit nachweisen

2) Überlegenheit testen
(positive Studie wenn 1
Ko-Primärer Endpunkt
von 2 signifikant)



- Zwischen Herz und Niere herrscht ein enger Kreislauf
- Hormonelles und metabolisches Zusammenspiel wirkt sich auf beide Organe aus
- Die ersten Jahre der Diabeteserkrankung sind entscheidend
- Sämtliche Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen müssen von Anfang an optimal eingestellt werden
- **Personalisierte, individualisierte Therapie mit neuen Antidiabetika mit Zusatznutzen**

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT !

