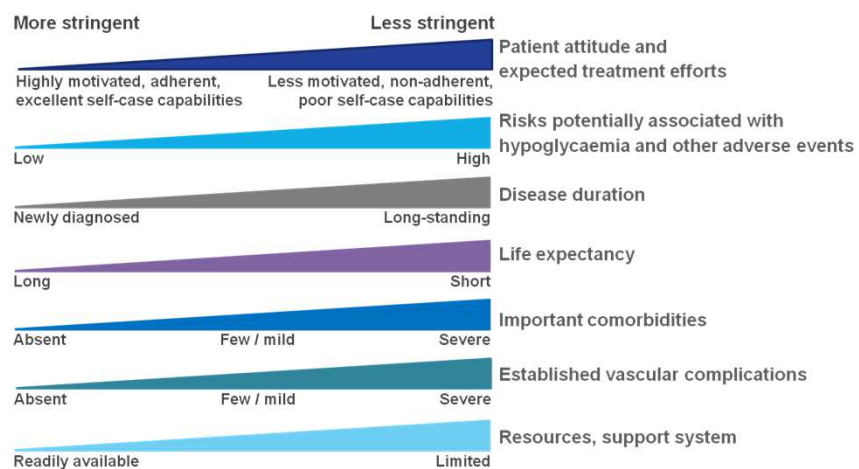


„Kardiovaskuläre Vorerkrankung – Wie schütze ich meine Typ 2 Diabetiker“

Gerd Köhler

Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

Therapieziele bei DM2 – ADA/EASD



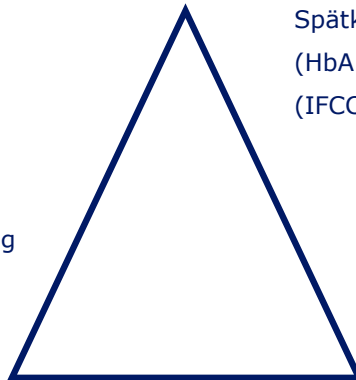
Bisher erreichbare Therapieziele durch BZ Senkung



„individuell“

Prophylaxe von
mikroangiopathischen
Spätkomplikationen
(HbA1c: 7,0-7,5%)
(IFCC: 53-58mmol/mol)

Symptombefreiheit, Erhaltung
der Lebensqualität
(HbA1c: 8,0-8,5%)
(IFCC: 64-69mmol/mol)



Was sagen die „alten“ Studien zur BZ Senkung ?

Übersicht zusammengestellt von PD Dr. K. Horvath

UKPDS – normnahe vs. weniger intensive BZ Senkung



- 3867 neu manifestierte Patienten mit DM T2; mittleres Alter 53 Jahre
- Normnahe BZ Senkung mit SH, Insulin vs. weniger intensivierte BZ Senkung
- Erreichtes HbA1c: 7,0% vs. 7,9% (IFCC: 53 vs. 63)
- 10,7 Jahre

	SU / Insulin	Konventionell	RR (95% KI); p
Gesamtmortalität	489	213	0,94 (0,80-1,10); 0,44
Myokardinfarkt	387	186	0,84 (0,71-1,00); 0,052
Insult	148	55	1,11 (0,81-1,51); 0,52
Mikrovaskuläre Ereignisse*	225	121	0,75 (0,60-0,93); 0,01
Schwere Hypo.	8,5%	3,1%	< 0,001

Ergebnisse von Vergleichsstudien für normnahe BZ-Kontrolle



	ACCORD		ADVANCE		VA-DT	
	IG vs. KG		IG vs. KG		IG vs. KG	
Therapieziel HbA1c	<6%	7-8%	<6,5%	offen	<6%	<9%
Erreichtes HbA1c	6,4%	7,5%	6,5%	7,3%	6,9%	8,4%
Gesamtmortalität	5,0%	4,0%	8,9%	9,6%	11,4%	10,6%
	p=0.04 NNH=100		ns		ns	
Kardiovaskuläre Mortalität	2,6%	1,8%	4,5%	5,2%	4,5%	3,7%
	p=0.02 NNH=125		ns		ns	
Myokardinfarkt überlebt	3,6%	4,6%	2,7%	2,8%	k.A.	
	p=0.02 NNT=100		ns			
Schlaganfall	1,3%	1,2%	3,8%	3,8%	k.A.	
	ns		ns			

UKPDS - Metformin



- 342 neumanifestierte, übergewichtige Patienten mit DM T2
- Normnahe BZ Senkung mit Metformin vs. weniger intensivierte BZ Senkung
- Erreichtes HbA1c: 7,4% vs. 8,0% (IFCC: 57 vs. 64)
- 10,7 Jahre

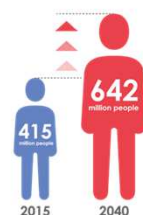
	Metformin	Konventionell	RR (95% KI); p
Gesamtmortalität	50	89	0,64(0,45-0,91); 0,011
Myokardinfarkt	39	72	0,61 (0,41-0,89); 0,01
Insult	12	23	0,59 (0,29-1,18); 0,13
Mikrovaskuläre Ereignisse	24	58	0,71 (0,43-1,19); 0,19
Schwere Hypo.	0,7%	0,6%	n.s.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Todesursache Nr. 1 bei Patienten mit Typ 2 Diabetes



- Weltweit haben 415 Millionen Patienten Diabetes¹

T2D Mortalität durch Komorbiditäten²



Kardiovaskuläre Erkrankungen

52–80%

Renale Erkrankungen

10–20%

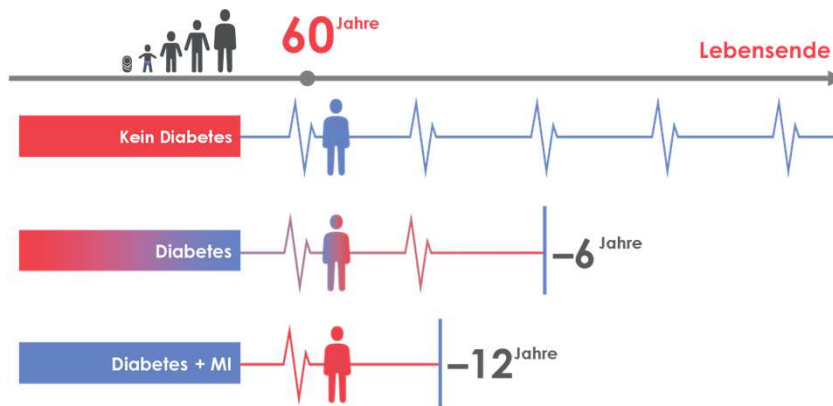
Zerebrovaskuläre Erkrankungen

15%

↑↑↑ Die Zahl der Erkrankten wird bis 2040 auf **642** Mio. geschätzt! ↑↑↑

1. IDF Diabetes Atlas 7th Edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed March 2016);
2. Nwaneri C et al. Br J Diabetes Vasc Dis 2013;13:192

Patienten mit T2DM und kardio- vaskulärer Vorerkrankung haben eine verkürzte Lebenserwartung*

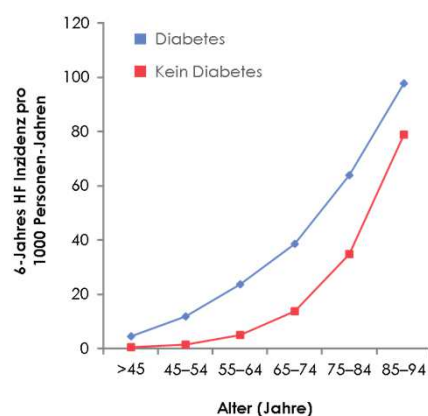


In this case, CVD is represented by MI or stroke.
*Male, 60 years of age with history of MI or stroke.
CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction.
3. The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2015;314:52

Altersbezogene Prävalenz von Herzinsuffizienz bei Patienten mit und ohne Diabetes



- Diabetes Patienten entwickeln Herzinsuffizienz 2.5 mal häufiger als Nicht-Diabetiker (30.9 vs 12.4 Fälle pro 1,000 Personenjahre, $p=0.001$)
- Die absolute Inzidenzrate von congestiver HI nimmt stetig mit dem Alter in beiden Gruppen zu

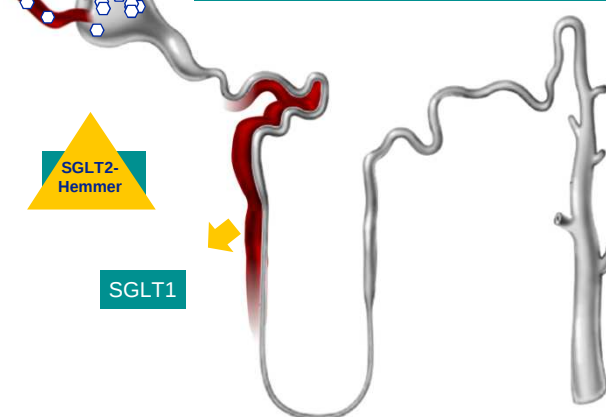


SGLT2 Hemmer und EMPA-REG OUTCOME®

SGLT2-Hemmer senken den Schwellenwert für die Glucose- ausscheidung

Täglich werden
>180 g Glucose
gefiltert

SGLT2-Hemmer reduzieren die Glucosereabsorption im
proximalen Nierentubulus, was zur Ausscheidung überschüssiger
Glucose über den Urin und osmotischer Diurese führt.^{1,2}

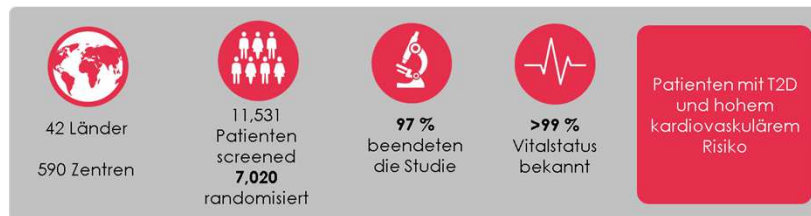


Ausscheidung von
~ 80 g Glucose pro
Tag³
≅ ~ 320 kcal/Tag

SGLT = natriumabhängiger Glucosetransporter.
Referenzen: 1. Gerich J.E. Diabet Med. 2010;27:136–142. / 2. Bakris GL, et al. Kidney Int. 2009;75:1272–1277 / 3. Fachinformation Empagliflozin (Jardiance®).

12

Studiendesign Empa-Reg

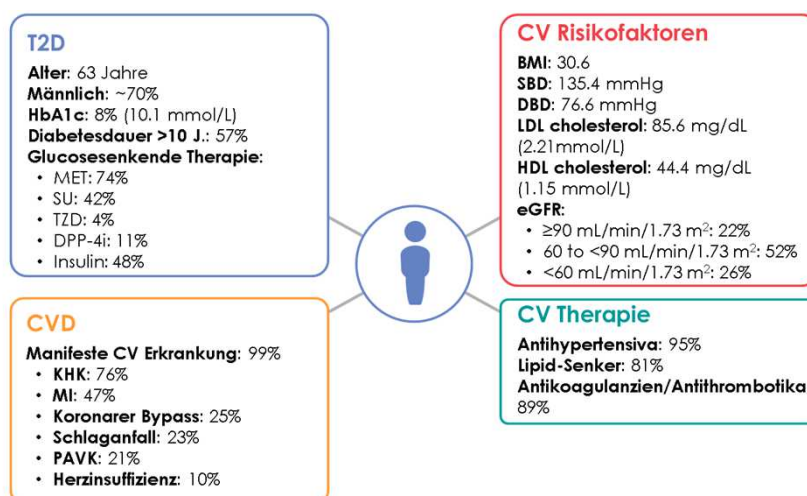


Ziel: ≥ 691 CV Ereignisse
Primärer Endpunkt: 3-P MACE

3-point MACE: Time to first
occurrence of CV death, non-
fatal MI or non-fatal stroke

5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

Baseline Charakteristika

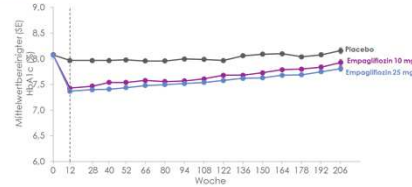


5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

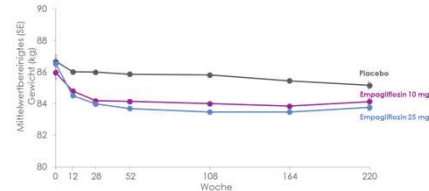
Wirksamkeitsergebnisse:



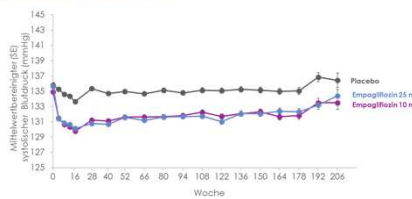
HbA1c



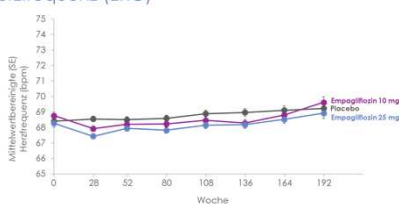
Gewicht



Systolischer Blutdruck

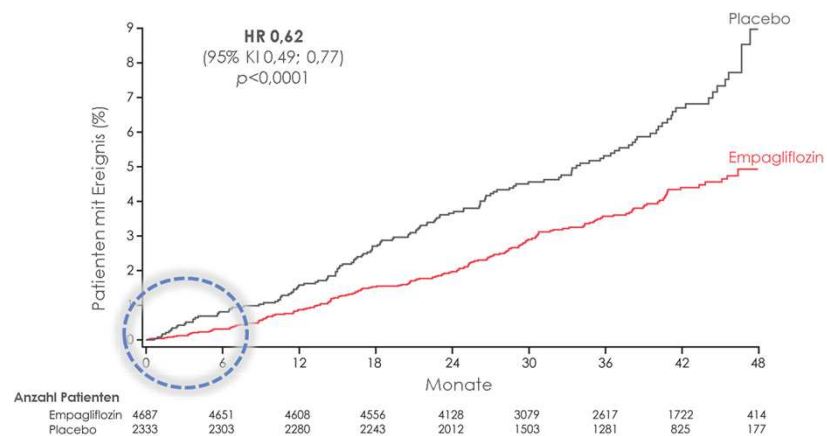


Herzfrequenz (EKG)



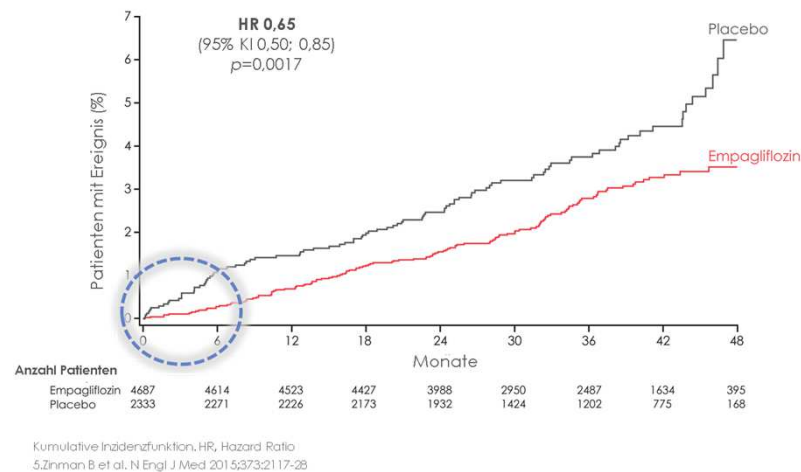
5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

Kardiovaskulärer Tod

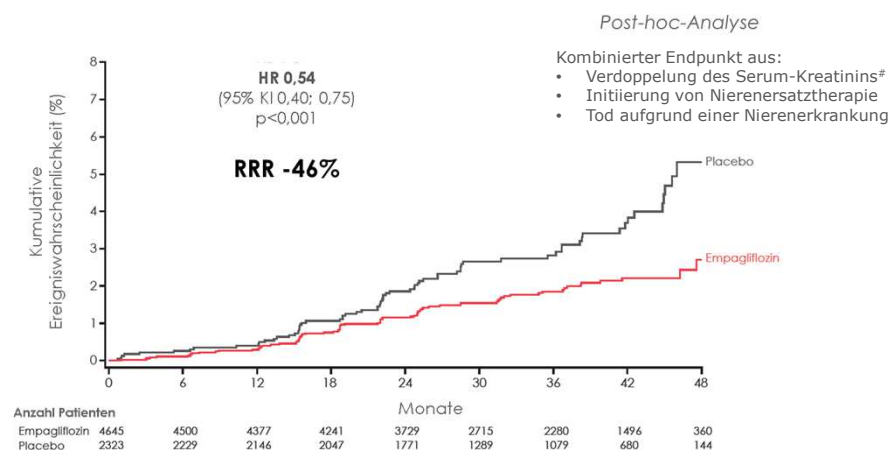


Kumulative Inzidenzfunktion, HR, Hazard Ratio
5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

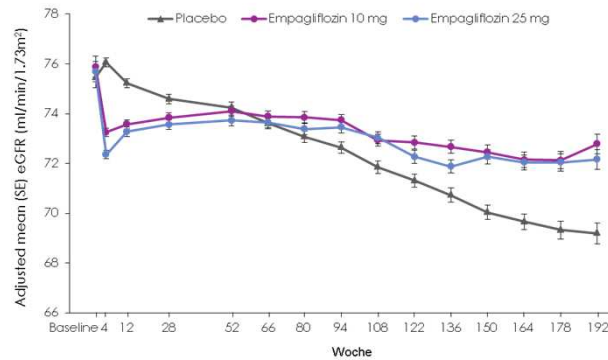


Empagliflozin verzögert die Verschlechterung einer Nierenerkrankung



Kaplan-Meier-Kurve, Patienten mit bestehender Nierenerkrankung, die ≥1 Dosis der Studienmedikation erhielten.
Hazard Ratios basieren auf Cox-Regression-Analysen.
[#]Zusammen mit einer eGFR [MDRD] 545 ml/min/1,73m².
HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; RRR, relative Risikoreduktion, Post-hoc-Analysen.
6. Wanner C et al. N Engl J Med. 2016;375:323-334

eGFR (CKD-EPI Formel) über 192 Wochen



Analysierte Patienten

Placebo	232322952267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin 10 mg	232222902264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin 25 mg	232222882269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

Patienten im follow-up für unerwünschte bzw. Endpunkt Ereignisse

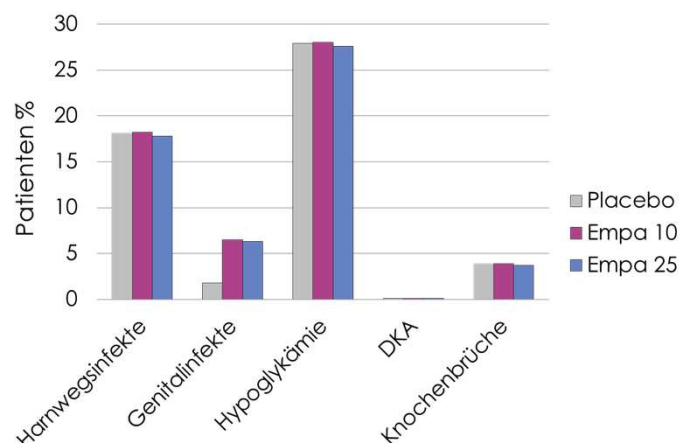
Total	702070206996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
-------	--------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Präspezifizierte mixed model repeated measures-Analyse bei allen Patienten, die 21 Dosen der Studienmedikation erhielten und mit einer baseline und post-baseline Messung.

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

6. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-334

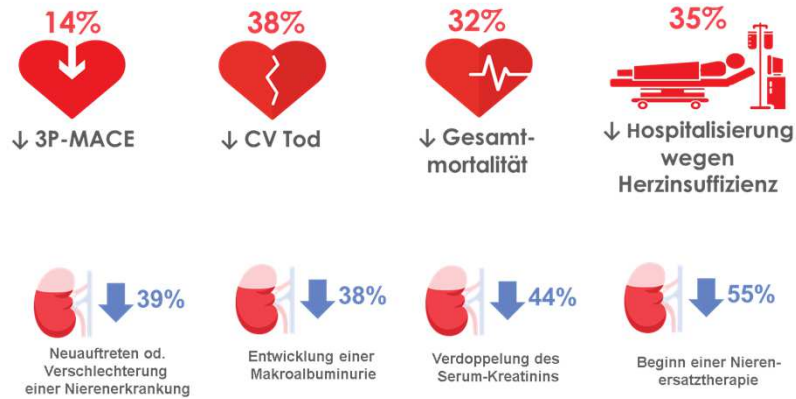
Berichtete unerwünschte Ereignisse



DKA: Diabetische Ketoazidose

5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

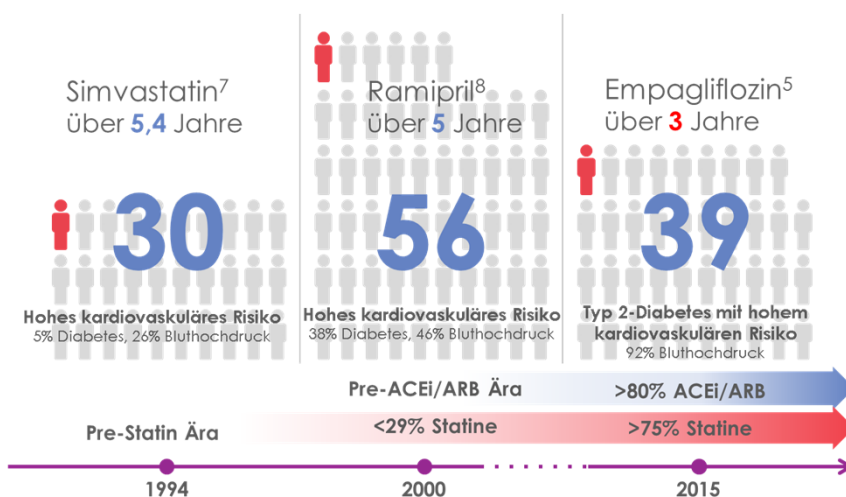
Zusammenfassung:



5. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28, 6. Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-334
Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Senkung des Risikos für Nierenbeeinträchtigungen

30

Number needed to treat (NNT), um einen Todesfall bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko vorzubeugen: Große „Landmark-Trials“



7. 4S Investigator. Lancet 1994;344: 1363-69, <http://www.trialresultscenter.org/study2590-4.htm>. / 8. HOPE investigator N Engl J Med 2000;342:145-53, <http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm>. / 5. Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

EMPA-REG OUTCOME®

und

Erweiterte Zulassung/Leitlinien

Neuer Zugang der europäischen Zulassungsbehörde Hyperglykämie ≠ Diabetes Typ 2

4.1 alte Ff:

"Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als ... (....)"

4.1. neu/ aktuell:

"Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit **nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus**..... angewendet"

5.1:

"Sowohl die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als auch die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind ein integraler Bestandteil der Behandlung des Typ-2-Diabetes."

Glykämische Kontrolle

Behandlung von Typ-2-Diabetes

Glykämische
Kontrolle

Kardiovaskuläre
Ereignisse

ÖDG Leitlinie 2016



Therapiegrundsätze bei Typ-2-Diabetes

- ▷ Basis jeder Diabetestherapie ist eine lebenslange Lebensstilintervention.
- ▷ Metformin nimmt nach wie vor eine zentrale Rolle in der Behandlung ein.
- ▷ Die SGLT-2-Hemmer stellen einen innovativen, wirkungsvollen neuen therapeutischen Ansatz dar. Für Empagliflozin gibt es eine positive Outcome-Studie mit signifikanter Reduktion der Mortalität.

Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Glukosesenkende Therapie

Bei der individuellen Auswahl der blutzuckersenkenden Substanzen sollten bei Patienten mit KHK und/oder Herzinsuffizienz die Resultate der *EMPA-REG OUTCOME*-Studie besonders berücksichtigt werden, in der Empagliflozin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur bereits etablierten blutzuckersenkenden Therapie auch bei bereits kardiovaskulär kranken Patienten eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz bewirkte.

9. Wien Klin Wochenschr 2016;128 [Suppl 2]: S37-S228

2016 ESC Leitlinien



Empfehlungen	Klasse [†]	Level [§]
Empagliflozin sollte bei Patienten mit Typ 2 Diabetes berücksichtigt werden, um das Neuauftreten oder das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz zu verhindern und um Leben zu verlängern .	IIA	B

2016 Europäische Leitlinien zur Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen in der klinischen Praxis¹¹

Empfehlungen	Klasse [†]	Level [§]
Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauferkrankung sollte ein SGLT2-Hemmer (<i>Empagliflozin</i> [‡]) früh im Krankheitsverlauf berücksichtigt werden, um die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität zu senken .	IIA	B

Kein Hinweis auf einen Klasseneffekt^{10,11}

[†] Empagliflozin ist nicht zugelassen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos. [‡] Empfehlungs-Klasse: IIA: Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme. [§] Evidenz-Level B: Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien. ^{||} Es sind weitere Studien notwendig, um zu beweisen, ob die Empagliflozin-Studien auch auf andere SGLT2-Inhibitoren zutreffen.¹¹ 10. Ponikvarski P, et al., Eur Heart J, 2016;37(27):2129-200. 11. Peppell MF, et al., Eur Heart J, 2016;37(29):2315-81.

Zusammenfassung OAD Therapie:



1. Lebensstilmodifikation
2. Metformin
3. Metformin plus SGLT2 oder DPP4
 - Auswahl nach Begleiterkrankungen
 1. Kontraindikationen
 2. KHK/Herzinsuffizienz
 3. GFR
4. 3 fach Kombination
5. Andere Therapieformen

Metformin



• Metformin und Niereninsuffizienz

Table 2. Possible Approach to Metformin Prescribing in the Setting of CKD^a

CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m ²	Maximal Total Daily Dose, mg	Other Recommendations
1	≥90	2550	
2	60 -<90	2550	
3A	45 -<60	2000	Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
3B	30 -<45	1000	Do not initiate therapy at this stage but drug may be continued Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
4	15 -<30	Do not use	
5	<15	Do not use	

JAMA. 2014;312(24):2668-2675. doi:10.1001/jama.2014.15298

**Diskussion/Fragen
und
Danke fürs Zuhören**

gerd.koehler@klinikum-graz.at