

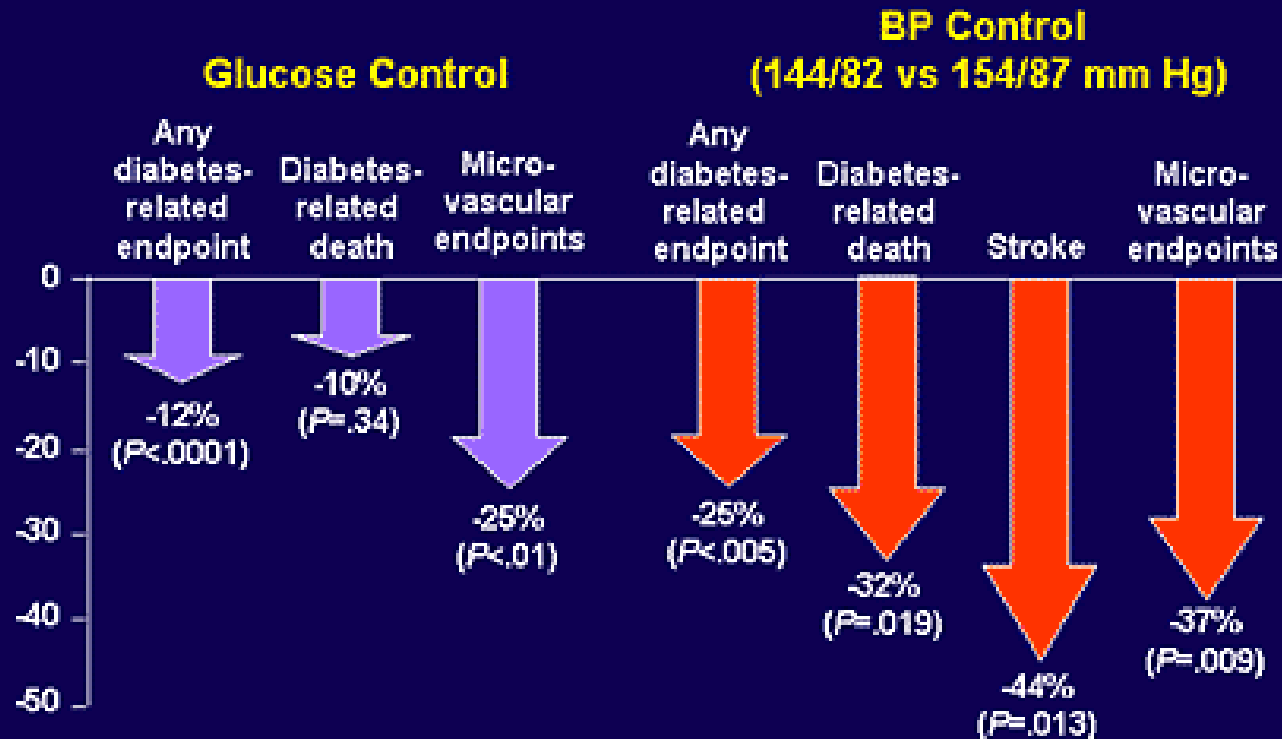
ÖDG Leitlinien-Update und Fallbeispiele



Karin Mellitzer 24.04.2024

Ära der Blutzuckerkontrolle

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): Results

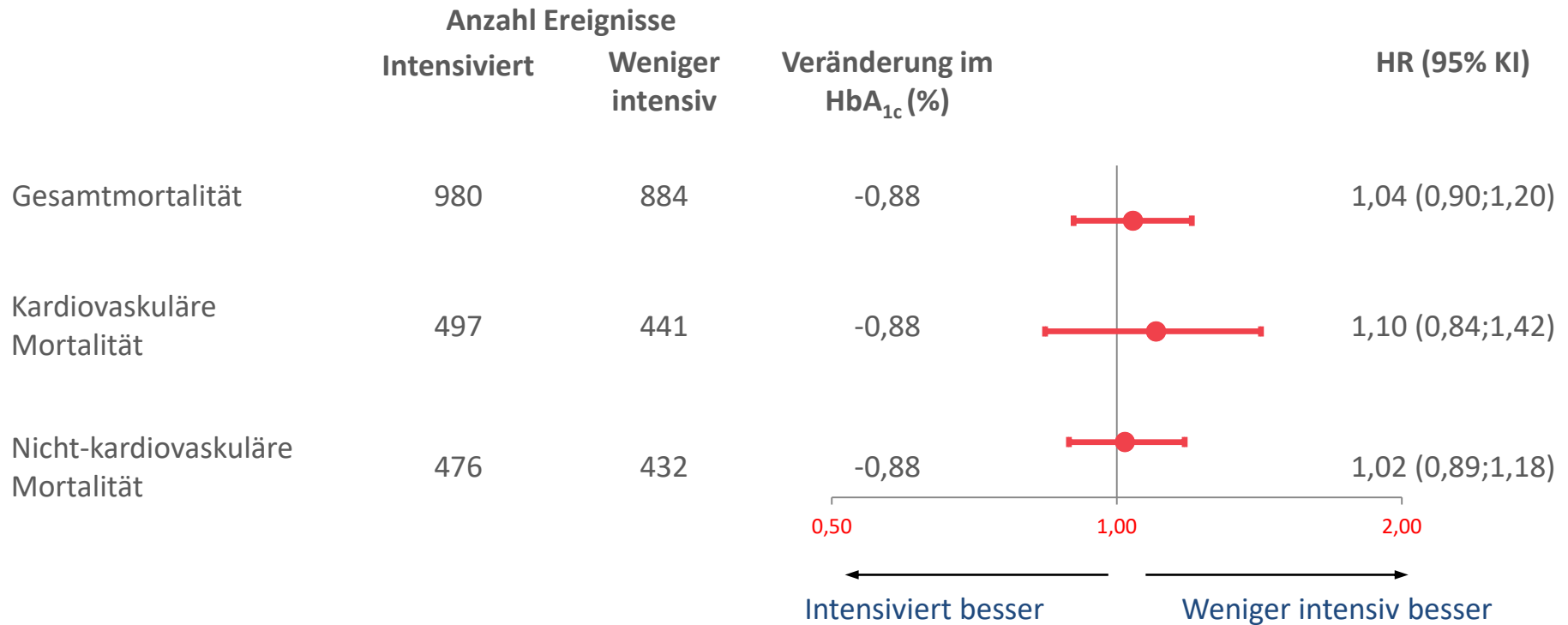


UK Prospective Diabetes Study Group 38. *BMJ*. 1998;317:703-713.
UK Prospective Diabetes Study Group 33. *Lancet*. 1998;352:837-853.

Reduktion des makrovaskulären Risikos durch HbA1c-Senkung allein wurde nicht konsistent beobachtet

Randomisierte kontrollierte Studien	Beobachtungsdauer (Median)	Mikrovaskuläres Risiko	Makrovaskuläres Risiko
DCCT ¹	6,5 Jahre (Mittelwert)	↓	↔
UKPDS ²	10 Jahre	↓	↔
ADVANCE ³	5 Jahre	↓	↔
ACCORD ^{4,5}	3,7 Jahre	↓	↔
VADT ^{6,7}	5,6 Jahre	↔	↔
Langzeitnachbeobachtung	Beobachtungsdauer (Median)	Mikrovaskuläres Risiko	Makrovaskuläres Risiko
DCCT/EDIC ^{8,9}	4 (mikro) bzw. 11 (makro) Jahre nach der Intervention	↓	↓
UKPDS ¹⁰	10 Jahre nach der Intervention	↓	↓
ADVANCE-ON ¹¹	9,9 Jahre nach der Intervention	↔	↔
VADT ¹²	9,8 Jahre nach der Intervention	Keine Angaben	↓

Meta-Analyse zur intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes: Mortalität



- Metaanalyse von 27.049 Patienten und 2370 schweren kardiovaskulären Ereignissen aus den Studien:
 - ADVANCE
 - UKPDS
 - ACCORD
 - VADT

HR, Hazard Ratio

Turnbull FM et al. Diabetologia 2009;52:2288–2298

FACE DIABETES



„Die Ära der (reinen) Blutzuckersenkung ist vorbei!“

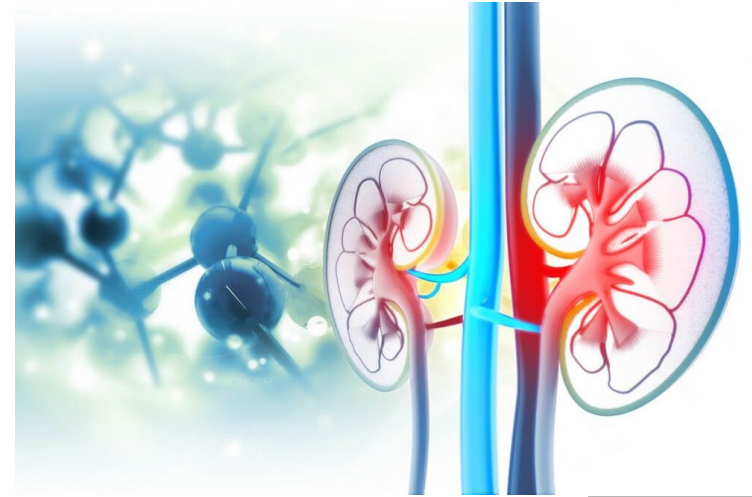
- ★ Adäquate BZ Kontrolle
- ★ Sicherheit (keine Hypoglykämien)
- ★ Prognosemodulation der Co - Morbiditäten des DM T2



Diabetes mellitus



HI



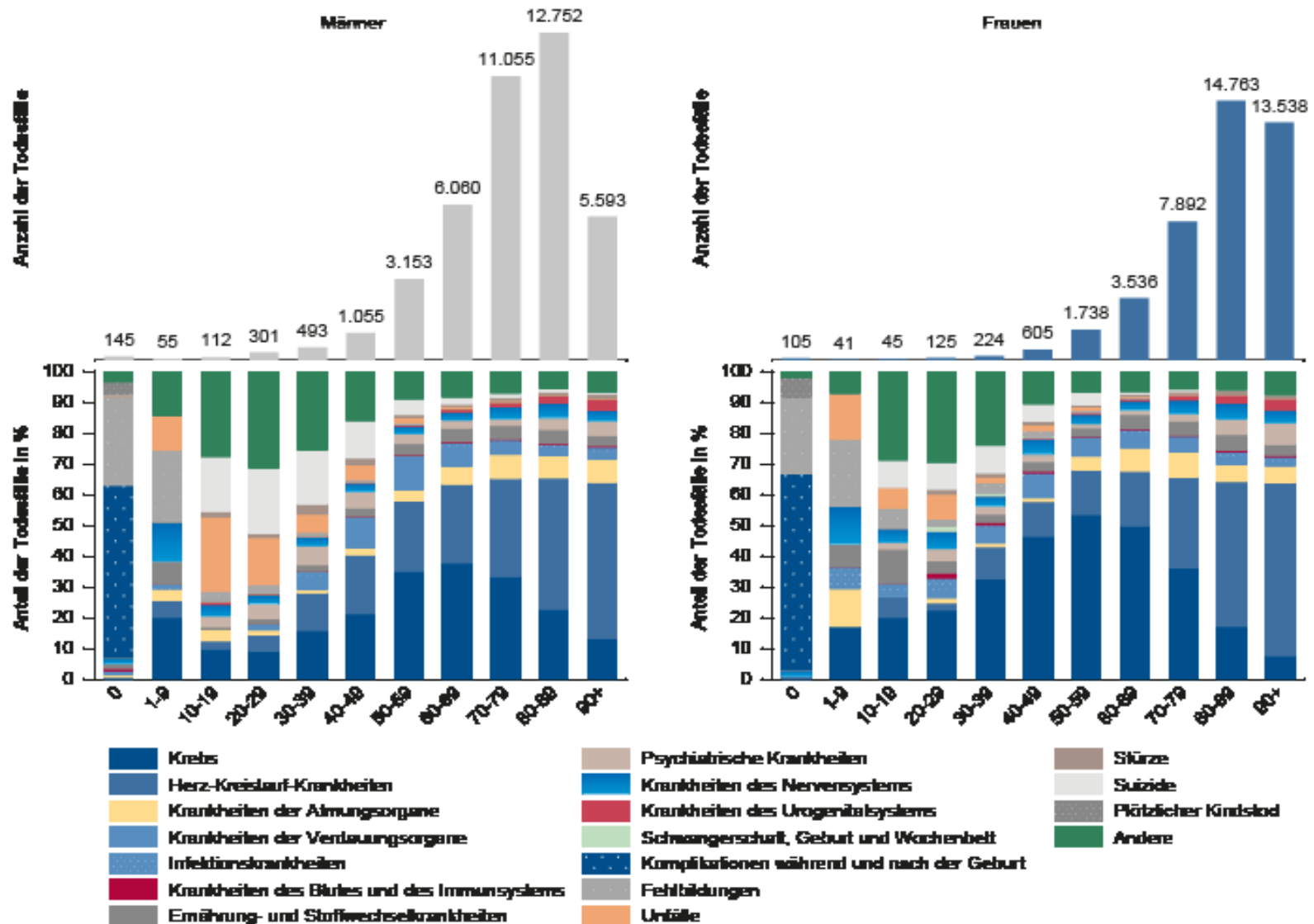
CKD



KHK

Todesursachenstatistik 2019

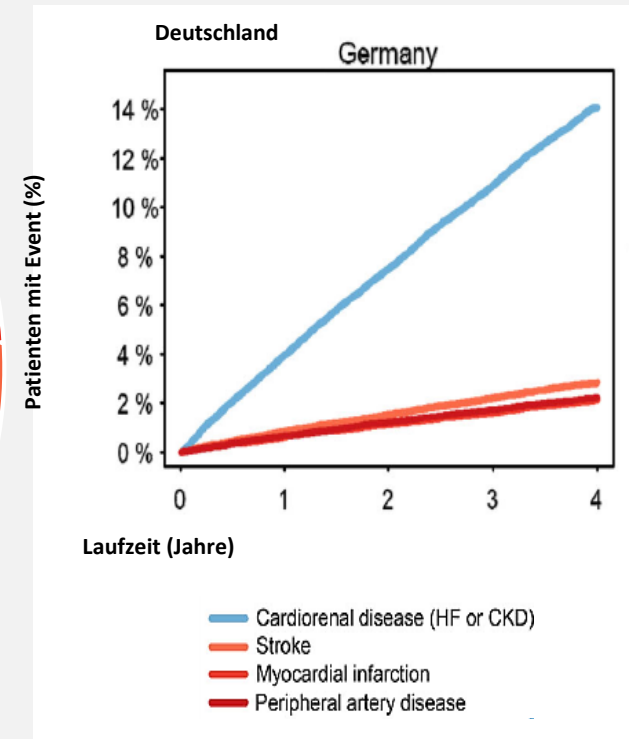
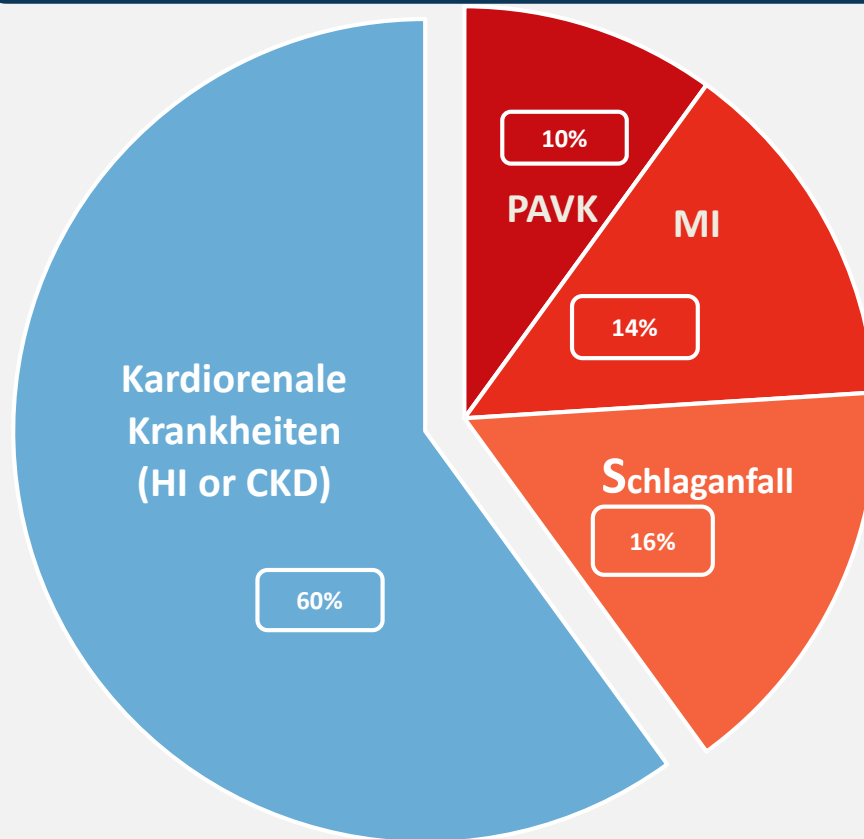
Die häufigsten Todesursachen in Österreich nach Alter im Jahr 2019



Q: STATISTIK AUSTRIA, Erstellt am 17.08.2020 – Die Bezeichnungen der angeführten Todesursachengruppen entsprechen nicht dem Originalwortlaut der ICD-10 Version 2013. – Dargestellt sind ausgeschälte ICD-Gruppen.

T2D Patienten und das kardio-renale Risiko

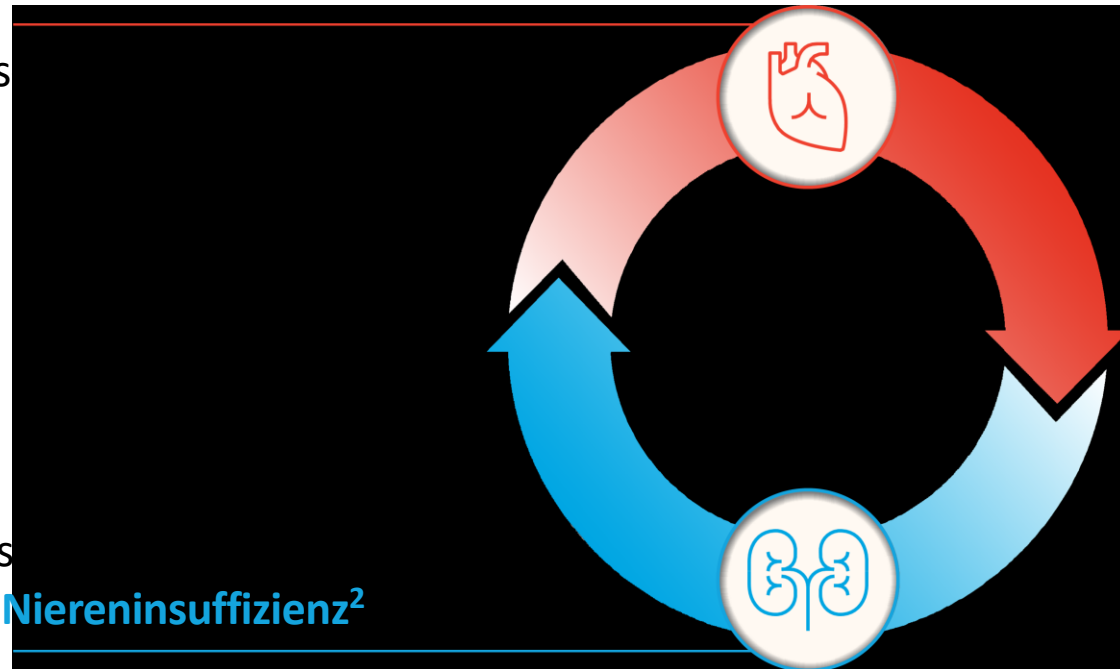
Herzinsuffizienz und chronische Nierenerkrankung als häufigste Erst-Komorbiditäten bei T2D Patienten.¹



Diabetes - Herz - Niere

Jeder 2. Diabetes
Herzinsuffizienz¹

2 von 5 Diabetes
entwickeln eine Niereninsuffizienz²



¹. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care. 2019;42(suppl1):S103-S123.; ². Alicic RZ et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:2032-2045.

ALL FOR **ONE** FOR ALL



Auszug aus dem ÖDG Guideline Update 2021 T2D

Tabelle 1: Evidenz zu kardiovaskulärer Sicherheit und Vorteil antidiabetischer Substanzen aus randomisierten, placebo-kontrollierten Studien bei PatientInnen mit T2D

Studienname, Substanz, primärer Endpunkt (CVOT)		sekundärer Endpunkt ^a						
	Prim. Endpunkt	MACE	Gesamt-Mortalität	CV-Mortalität	Myokard-Infarkt	Insult	HHI	Renale Endpunkte _b
SAVOR TIMI, Saxagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↑	=
EXAMINE; Alogliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
TECOS, Sitagliptin	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
CARMELINA, Linagliptin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
ELIXA, Lixisenatid	= (4-MACE)	=	=	=	=	=	=	n.b.
EXCSEL, Exenatid	= (3-MACE)	=	↓	=	=	=	=	n.b.
LEADER, Liraglutid	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	=	↓
SUSTAIN-6, Semaglutid s.c.	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
REWIND, Dulaglutid	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	↓	=	↓
PIONEER-6, Semaglutid oral	= (3-MACE)	=	↓	↓	=	=	=	n.b.
EMPA-REG-OUTCOME, Empagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	↓	↓	=	=	↓	↓
CANVAS, Canagliflozin	↓ (3-MACE)	↓	=	=	=	=	↓	↓
DECLARE, Dapagliflozin	↓ (kardiovaskulärer Tod und HHI)	=	=	=	=	=	↓	↓
VERTIS-CV, Ertugliflozin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	↓	=
UKPDS, Metformin Studie; Follow Up	↓ (komb. Endpunkt) ^c	n.b.	↓	=	↓	=	=	=
PROACTIVE, Pioglitazon	= (komb. Endpunkt) ^d	↓	=	=	↓	↓	↑	=
ORIGIN, Glargin	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=
DEVOTE, Degludec	= (3-MACE)	=	=	=	=	=	=	=

Modifiziert nach https://www.oedg.at/pdf/leitlinienv11_3_2_2021.pptx ^a hypothesengenerierend; ^b wie in der Hauptpublikation definiert

^c jegliche Diabetes-bezogenen klinische Endpunkte, Diabetes-bezogener Tod, Gesamtmortalität; ^d Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt, (einschließlich stummer Infarkte), nicht-tödlichem Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, endovaskuläre oder chirurgische Intervention der Koronarien oder Beinarterien, Amputation über dem Knöchel

n.b. = nicht berichtet; CVOT = cardiovascular outcome trial, T2D = Typ 2 Diabetes Mellitus; HHI = Herzinsuffizienz Hospitalisierung; CV = Kardiovaskulär; MACE = Major Cardiovascular Events



HFrEF



Studienpopulation¹

LVEF: $\leq 40\%$

NT-proBNP: $\geq 600\text{pg/ml}$

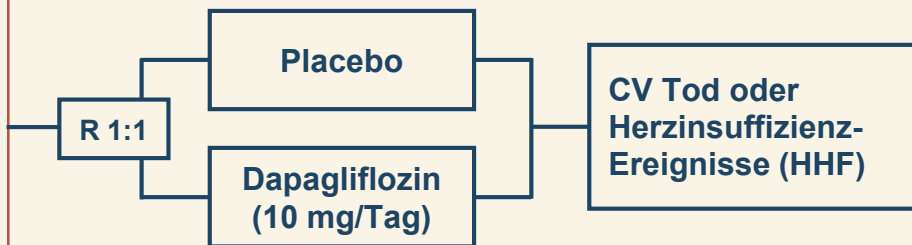
NYHA II-IV

eGFR: $\geq 30\text{mL/min/1.73m}^2$

Mit und ohne T2D

Studiendesign¹

N= 4.744



Primärer Endpunkt¹

-26% RRR

HHF¹

-30% RRR

CV Tod¹

-18% RRR

CV Tod = kardiovaskulärer Tod; LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction; R = Randomisierung, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; T2D = Typ 2 Diabetes; RRR = relative Risikoreduktion; HHF = Herzinsuffizienz-Ereignisse: Hospitalisierung oder akuter Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz; 1. McMurray JJV et al N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008;

Basis Charakteristika und Medikation

Charakteristika	T2D (n=2139)*	Kein T2D (n=2605)
Mittleres Alter, Jahre	67	66
Frauen, %	22	24
Mittlerer HbA1c	7.4	5.8
NYHA Klasse II/III/IV, %	64/35/1	71/29/1
Mittlere LVEF, %	31	31
Mittleres NT-proBNP, pg/mL	1484	1413
HHI Vorgeschichte, %	49	46
Mittlerer SBD, mmHg	123	121
Ischämische Ätiologie, %	62	51
Mittlere eGFR, mL/min/1,73m ²	63	68
eGFR <60 mL/min/1,73m ² , %	46	36

Behandlung, %	T2D (n=2139)	Kein T2D (n=2605)
Diuretika	95	92
ACEi/ARB/ARNI	93	94
ACEi	55	57
ARB	29	27
Sacubitril/Valsartan	11	11
Beta-blocker	97	96
MRA	72	71
ICD [#]	27	26
CRT [†]	7	8
Biguanide (Metformin)	47.7	0.38
Insulin	25.2	0
DPP-4 Inhibitoren	14.5	0
Sulfonylhurea	20.6	0
GLP-1R Antagonisten	0.98	0

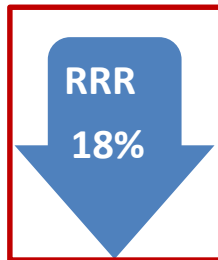
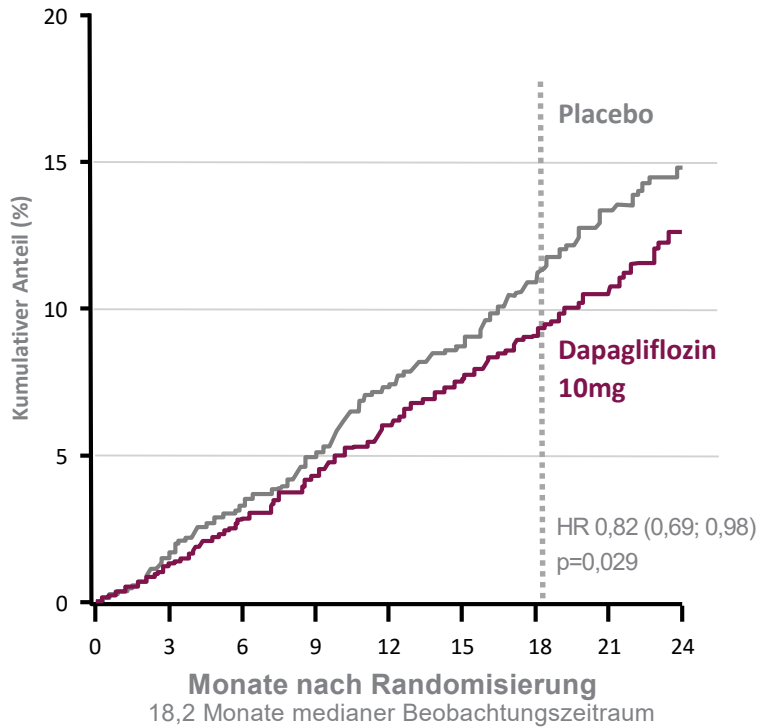
*Inkludiert sind 156 Patienten mit zuvor nicht diagnostiziertem Diabetes mit HbA_{1c} ≥6.5% (≥48 mmol/mol). #ICD oder CRT-D. †CRT-P oder CRT-D.

T2D; Typ 2 Diabetes; LVEF = linksventrikuläre Auswurffraktion; HHI = Hospitalisierung oder acuter Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz; SBD = systolischer Blutdruck; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ACEi = Angiotensin konvertierendes Enzym Inhibitor; ARB = Angiotensin Rezeptor Blocker; ARNI = Sacubitril/Vasartan; MRA = Mineralokortikoid Rezeptor Antagonist; CRT-D = kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator; CRT-P = kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher; ICD = implantierbarer Kardioverter/Defibrillator; GLP-1R = Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor

Petrie MC, et al., JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.: Artikel und Supplement.

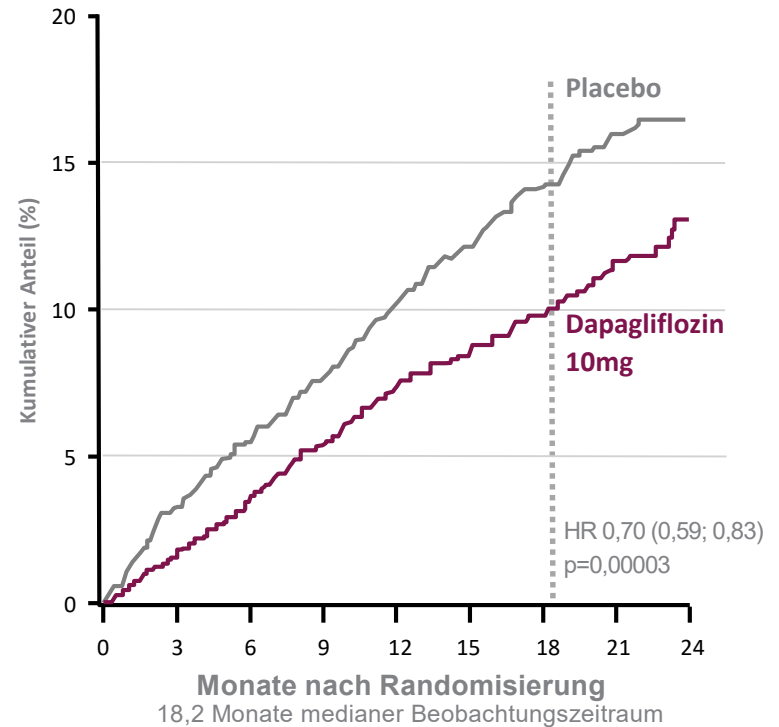
DAPA-HF: OUTCOME

Kardiovaskulärer Tod



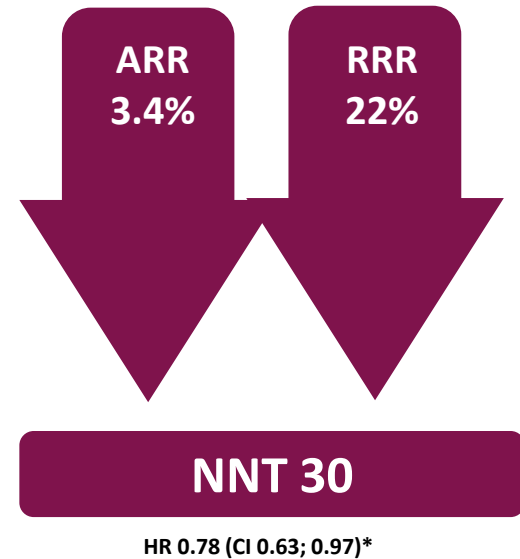
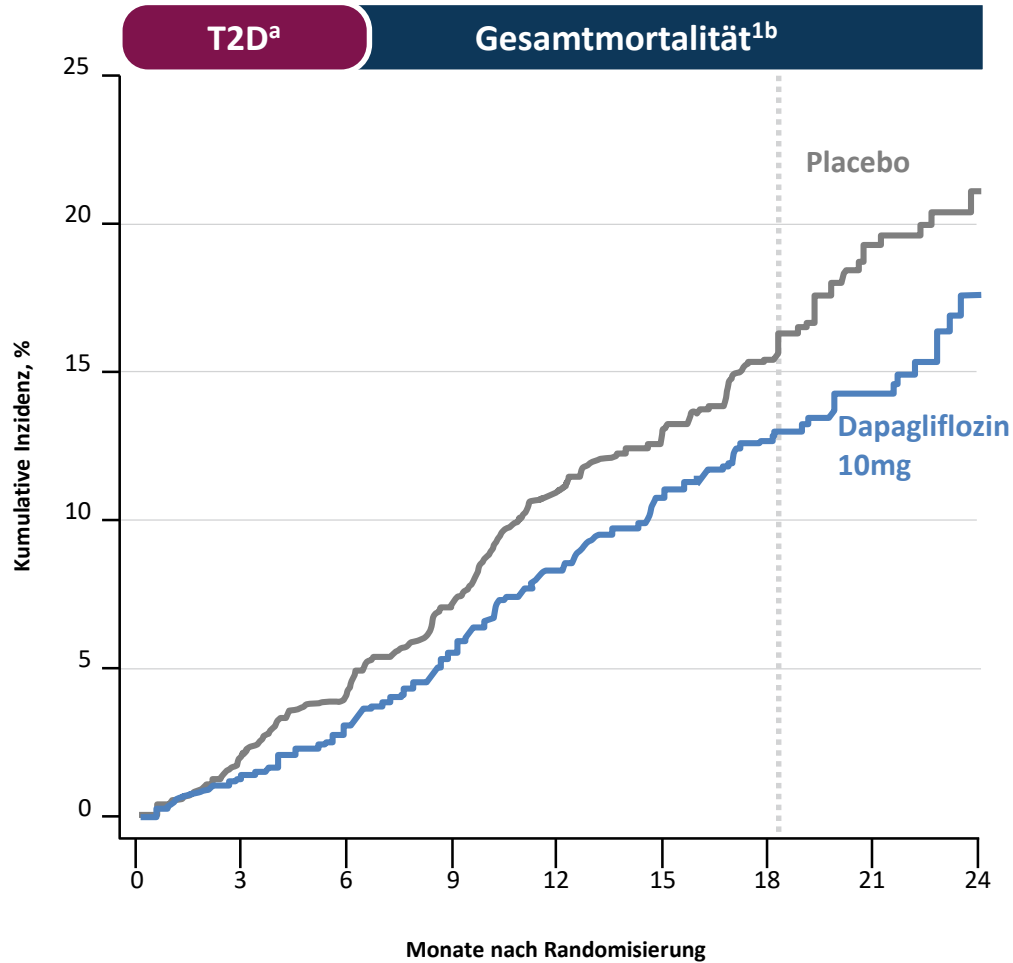
NNT 52

Verschlechterung der Herzinsuffizienz



NNT 27

Subgruppe Typ 2 Diabetes: Gesamtmortalität

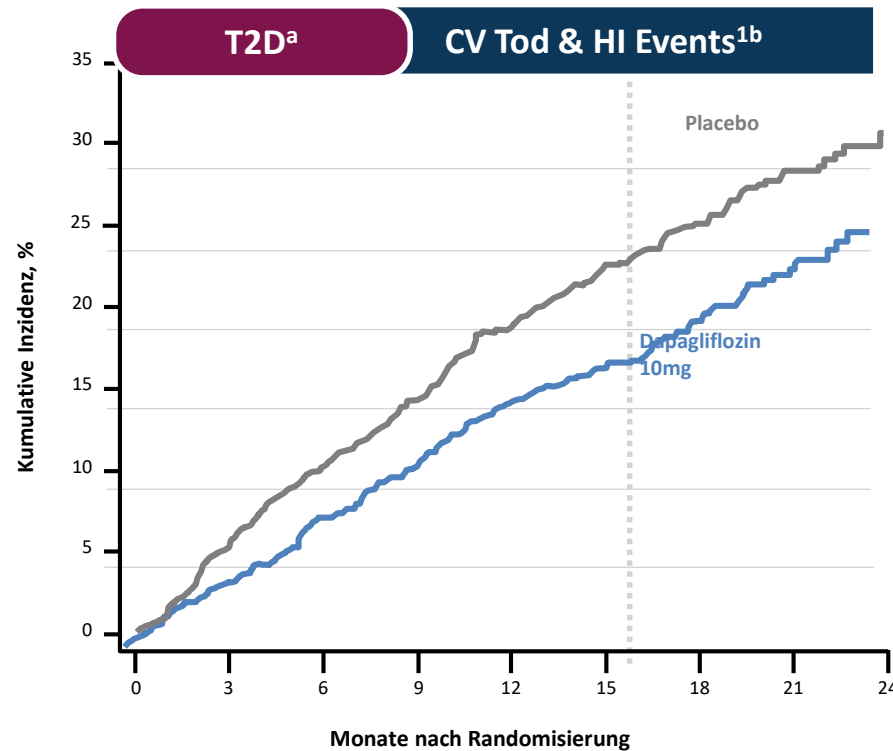


a: dargestelltes Patientenkollektiv: Inkludiert 1983 Patienten mit vorher diagnostizierten T2D und 156 Patienten mit einem neu diagnostizierten T2D (HbA1c $\geq 6.5\%$ bei Besuch 1 und 2); b: Definiert den dargestellten Endpunkt; *: nominal signifikant

T2D = Typ 2 Diabetes; ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall; NNT = number needed to treat;

1: Petrie MC, et al. JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.

Daten zu den T2D Patienten: Prim. Endpunkt & HbA1c



ARR
5.5%

RRR
25%

NNT 19

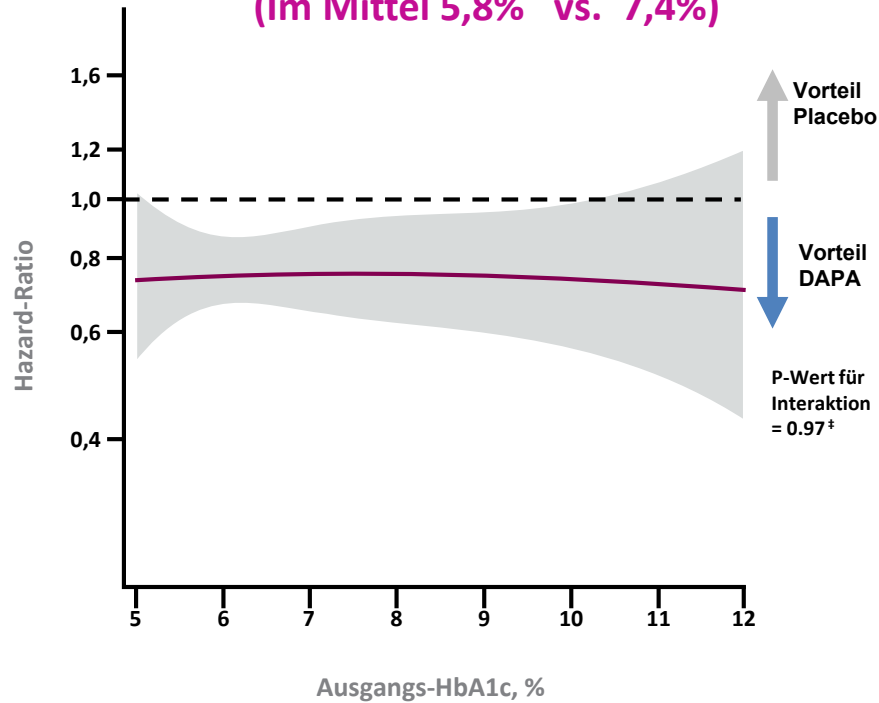
HR 0.75 (CI 0.63; 0.90)

Dapagliflozin: Wirkung unabhängig von HbA1c und Alter

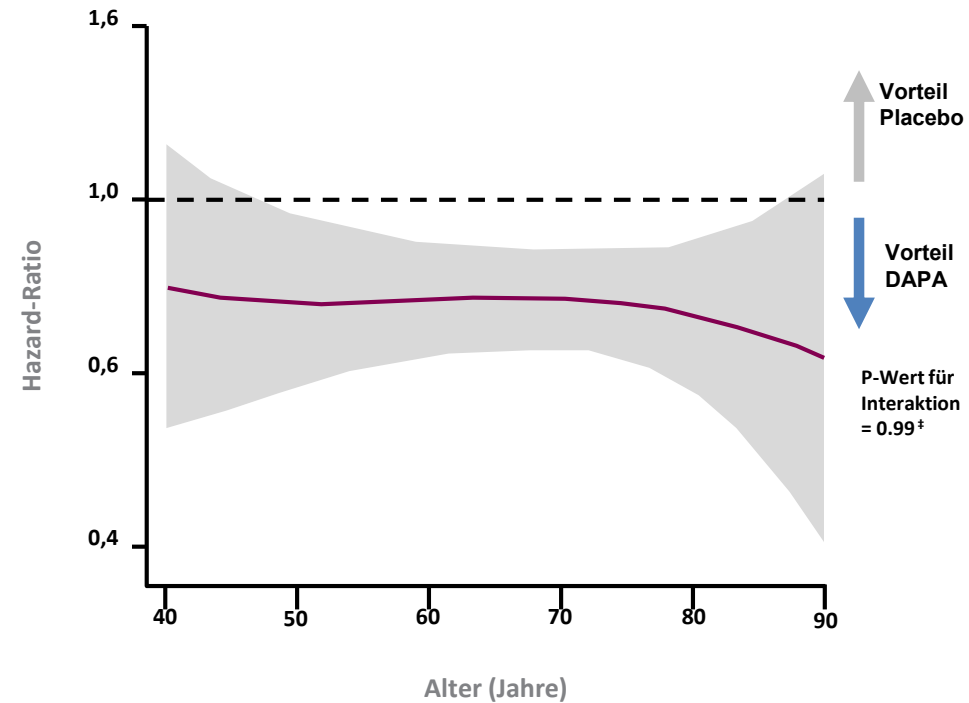
Gesamte Population

CV-Tod oder HI Event* nach HbA1c¹

(Im Mittel 5,8% vs. 7,4%)



CV-Tod oder HI Event* nach Alter²



— Kein Effekt (HR=1)

— Kontinuierliches HR für Dapagliflozin vs. Placebo

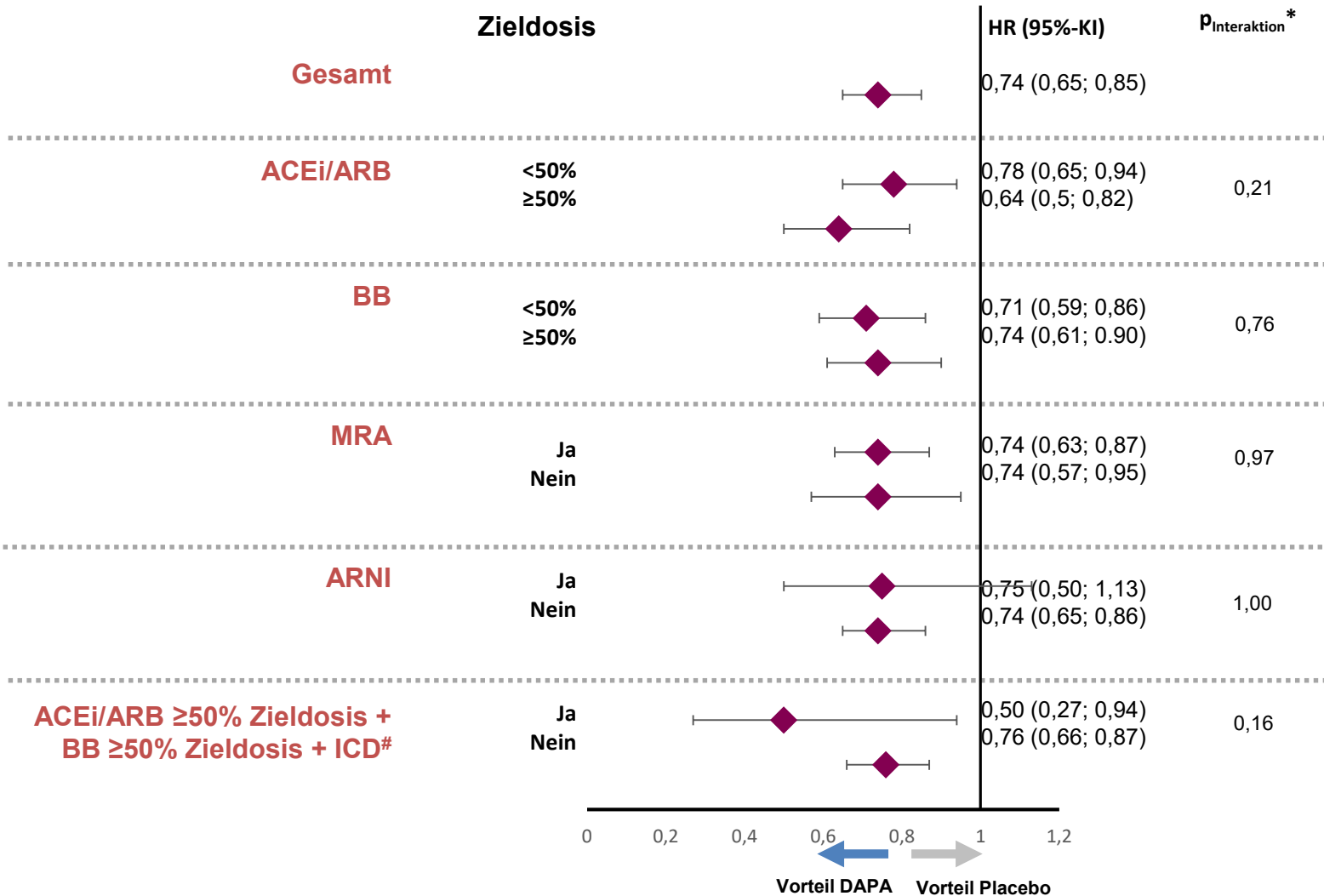
■ 95%-CI

#: Gesamtstudienpopulation (N=4.744) mit oder ohne Typ 2 Diabetes. *: Hospitalisierung oder Notfallmäßiger Arztkontakt wegen HI; ‡: Ein nicht signifikanter p-Wert für Interaktion kann als Nachweis für den konsistenten Effekt über die ganze Subgruppe angesehen werden.³
CV = kardiovaskulär; HR = Hazard-Ratio; CI = Konfidenzintervall; DAPA = Dapagliflozin

1. Petrie MC, et al., JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.: Artikel und Supplement. 2: Martinez et al. Circulation. 2020 Jan 14;141(2):100-111. 3. Alesh M, et al. J Biopharm Stat 2015; 25:1161-78.

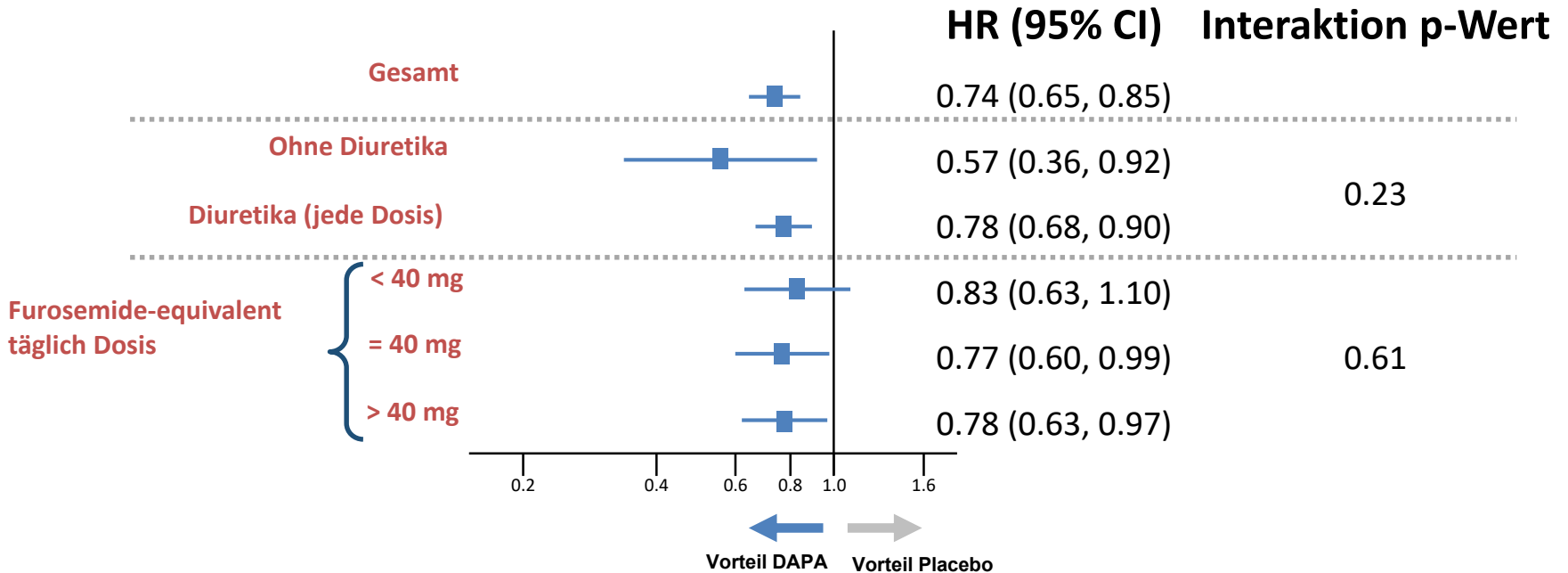
Dapagliflozin: Mit allen HFrEF Medikamenten kombinierbar^{1,2}

Primärer Endpunkt – CV-Tod oder HHI



*Das nicht-signifikante Ergebnis des Interaktionstests kann als Wirkungskonsistenz über die Subgruppen angesehen werden²; #Entweder ICD oder CRT mit einem Defibrillator. ACEi, Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor; CRT, kardiale Resynchronisationstherapie; HI, Herzinsuffizienz; HHI, Hospitalisierung wegen HI; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; MRA, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist. Modifiziert nach: 1. Docherty KF, et al., Eur Heart J. 2020 Jul 1;41(25):2379-2392.; 2. Alosch M, et al. J Biopharm Stat 2015; 25:1161-78.

Dapagliflozin: Diuretika Subgruppen Analyse¹



SGLT2 Inhibitoren:

Entwässerung des Interstitiums
mit beinahe gleichbleibendem
 intravaskulärem Volumen²

Schleifendiuretika:

Entwässerung des
 Interstitiums
durch Reduktion
 des Intravaskulären
 Volumens²

Sicherheit¹

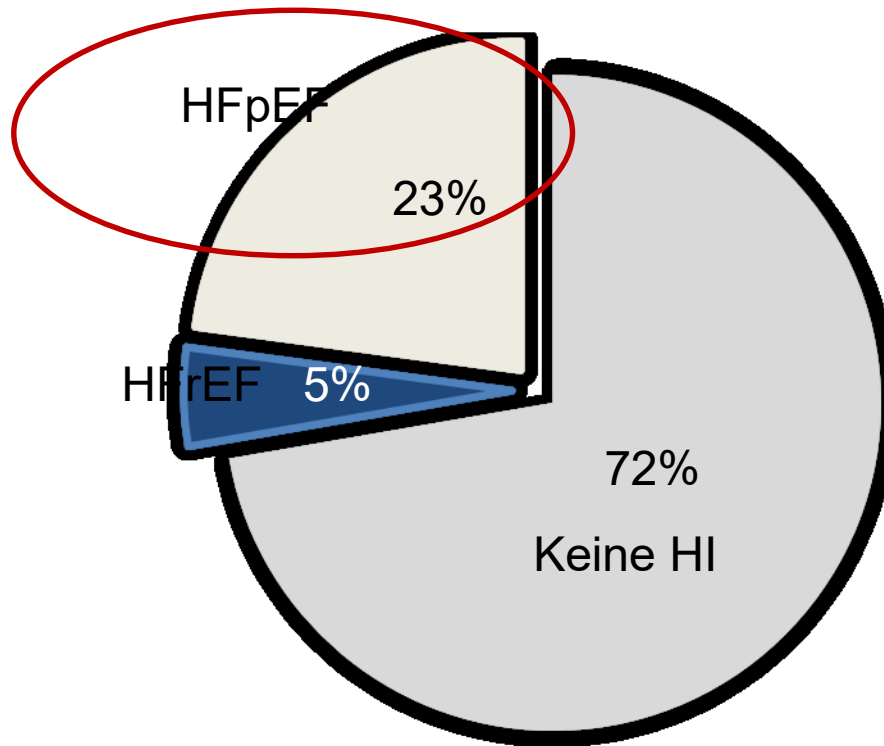
Event, n (%) ^a	Dapagliflozin 10 mg (n=2368)	Placebo (n=2368)	p-Wert
Studien-Therapie Abbruch wegen UE	111 (4.7)	116 (4.9)	0.79
UE von Interesse			
Volumen Depletionen ^b	178 (7.5)	162 (6.8)	0.40
Renal-bedingte UE ^c	153 (6.5)	170 (7.2)	0.36
Frakturen	49 (2.1)	50 (2.1)	1.00
Amputationen	13 (0.5)	12 (0.5)	1.00
Schwere Hypoglykämie ^d	4 (0.2)	4 (0.2)	-
Diabetische Ketoazidose ^e	3 (0.1)	0 (0)	-
Zusätzliche UE			
Fournier's Gangrän	0	1 (<0.1)	



a: Sicherheits – Population inkludiert alle Patienten, welche randomisiert wurden und zumindest 1 Dosis Dapagliflozin oder Placebo erhalten haben. b: Volumen Depletionen: schwere UE in 29 Dapagliflozin Patienten (1.2%) und 40 Placebo Patienten (1.7%), p=0.23; c: Renale schwere UE in 38 Dapagliflozin Patienten (1.6%) und 65 Placebo Patienten (2.7%), p=0.009. Schwere UE für akute Nierenverletzungen wurden in 23 Dapagliflozin Patienten (1.0%) und 46 Placebo Patienten (1.9%) berichtet. d: Definiert als Hypoglykämie wodurch Hilfe einer anderen Person nötig wurde um Kohlenhydrate oder Glukagon zuzuführen oder um andere korrigierende Maßnahmen herbeizuführen. Alle Fälle wurden in Patienten mit vorher diagnostizierten T2D beobachtet. e: Alle Fälle von diabetischer Ketoazidose wurden in Patienten mit vordiagnostizierten T2D beobachtet und wurden von dem behandelnden Arzt als bestätigt oder vermutet eingestuft. 1. McMurray JJV et al. Article and supplementary material. *N Engl J Med.* 2019; 381:1995-2008;


Prävalenz unterschätzt: bei ca. 30% der Patienten HI nicht diagnostiziert

T2D Patienten (n=581)



HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; T2D = Typ 2 Diabetes mellitus
Boonman-de Winter, LGM, et al.; Diabetologia; 2012; 55; 2154-2162

DELIVER - Dapagliflozin bei HFpEF

 DELIVER ^{1, 2}
N=6.263

- LVEF >40% und Evidenz für eine strukturelle Herzerkrankung
- Erhöhtes NT-proBNP
- Ambulante oder hospitalisierte Patient:innen
- eGFR ≥ 25 mL/min/1,73 m²

1:1 Randomisierung

DAPA 10 mg **Placebo**

2,3

Primärer Endpunkt²



Zusammengesetzt aus CV-Tod oder Verschlechterung der HI (HHI oder notfallmäßiger Kontakt mit einem Arzt/einer Ärztin aufgrund von HI):

- Gesamtpopulation
- Patient:innen mit LVEF <60%

Sekundäre Endpunkte²

- Gesamtzahl der HHI (erste und wiederkehrende Ereignisse) und CV-Tod
- Veränderung im KCCQ-TSS seit Studienbeginn bis 32 Wochen
- CV-Tod
- Gesamtmortalität

Ausgangscharakteristika^{1,2}



1.011 pg/mL
Medianes NT-proBNP



54%
Mittlere LVEF



55%
Ohne T2DM



50%
Mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m²



10%
Hospitalisiert oder kürzlich entlassen

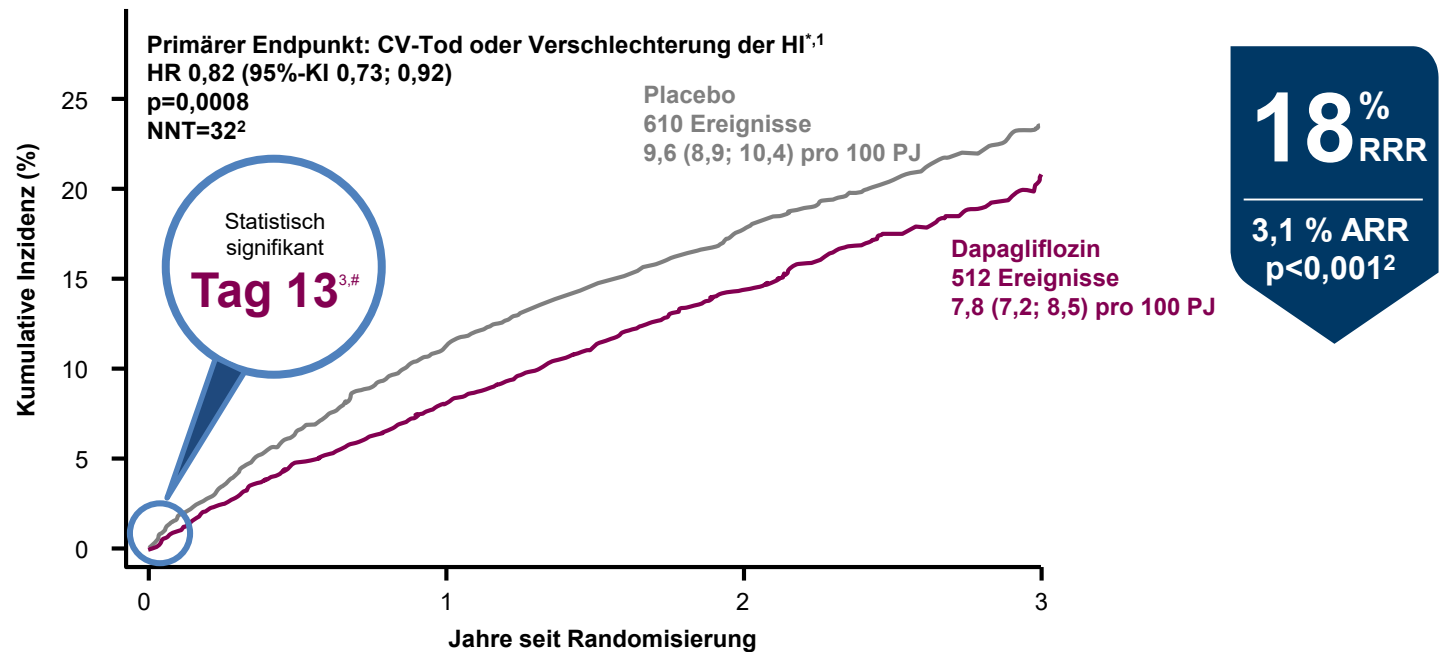


~18%
Mit vorheriger LVEF $\leq 40\%$

DELIVER ist die bisher größte Studie bei Patient:innen mit LVEF >40%¹

DELIVER:

Signifikante Reduktion des Primären Endpunkts*,¹



*Ergebnis der Gesamtanalysepopulation. ¹Nominale Signifikanz wurde ab Tag 13 erreicht, anhaltende statistische Signifikanz ab Tag 15.
CV, kardiovaskulär; HI, Herzinsuffizienz; HR, Hazard-Ratio; KI, Konfidenzintervall; NNT, number needed to treat; PJ, Patient:innenjahre.

Modifiziert nach: 1. Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022; 387:1089-98; 2. Solomon, SD | Hot Line 4 - SGLT2 inhibition in heart failure. ESC 2022; 3. Vaduganathan M, et al. JAMA Cardiol 2022; doi 10.1001/jamacardio.2022.3750; [Epub ahead of print].

DELIVER

Unerwünschte Ereignisse*

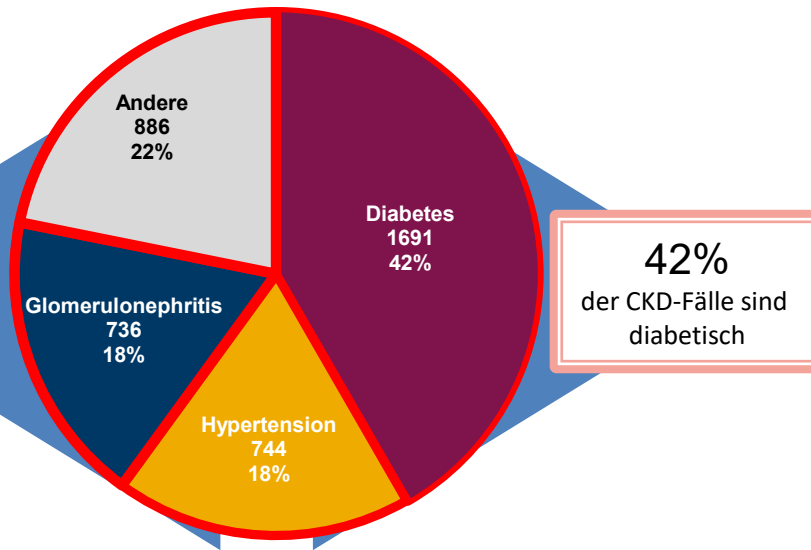
Erhebung von Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führen, und anderen ausgewählten unerwünschten Ereignissen

UE, n (%)	Dapagliflozin* n=3.126	Placebo* n=3.127
Jedes SUE (einschließlich Tod)	1.361 (43,5)	1.423 (45,5)
Jedes UE, das zum Abbruch der Behandlung führte	182 (5,8)	181 (5,8)
Jedes UE, das zu einer Unterbrechung der Behandlung führte	436 (13,9)	494 (15,8)
Jede Amputation	19 (0,6)	25 (0,8)
Jede definitive oder wahrscheinliche DKA	2 (0,1)	0 (0,0)
Jedes schwere hypoglykämische Ereignis	6 (0,2)	7 (0,2)
Ereignisse im Zusammenhang mit Volumendepletion	42 (1,3)	32 (1,0)
Renale Ereignisse	73 (2,3)	79 (2,5)

*Während der Behandlung (bei Patient:innen, die mindestens eine Dosis erhalten und bis zu 30 Tage nach der letzten IP-Dosis).
DKA; diabetische Ketoazidose; SUE, schwerwiegendes UE; UE, unerwünschtes Ereignis.

Ursachen chronischer Nierenerkrankungen

Altersstandardisierte globale Prävalenzrate von CKD^{1,a}



Personengruppen mit erhöhtem Risiko^{2,b}

Diabetes

Bluthochdruck

Adipositas

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

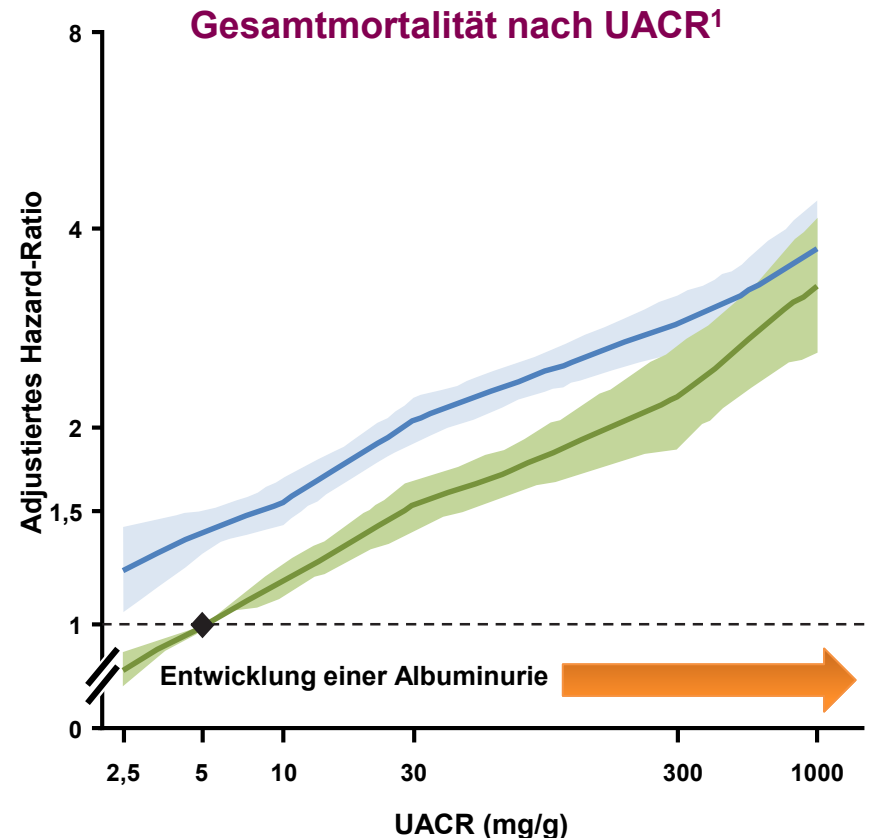
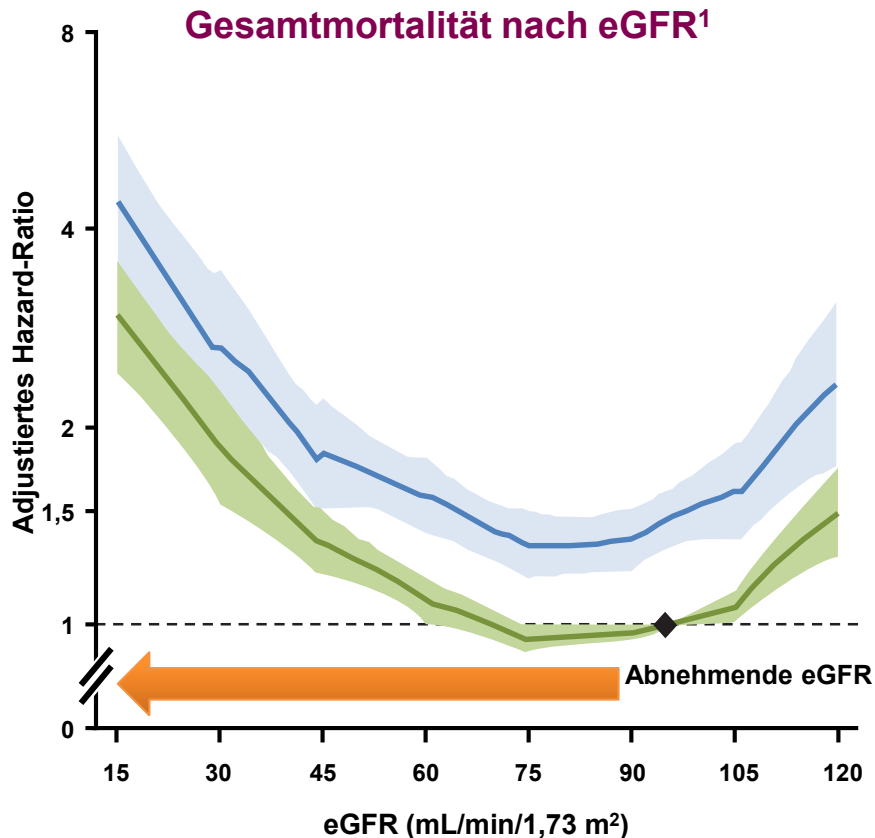
Fällen von CKD in der Familie

a: nach Ursache pro 100.000 Personen im Jahr 2016; b: Man weiß, dass das Risiko einer chronischen Nierenerkrankung bei den genannten Personengruppen erhöht ist, das sind v.a. Personen in der Altersgruppe 40 bis 65 Jahre.

CKD = chronische Niereninsuffizienz

1. Xie Y, et al. Kidney Int 2018;94:567–581 2: Gesundheitsfond Steiermark, <https://www.gesundheitsfonds-steiermark.at/weitere-projekte/niere-schuetzen/> (zuletzt eingesehen 01.09.2022)

Korrelation von Mortalität und Niereninsuffizienz bei Patienten mit und ohne Diabetes



— Diabetes, 95%-KI — Kein Diabetes, 95%-KI

Eine niedrigere eGFR und eine stärkere Albuminurie sind unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität

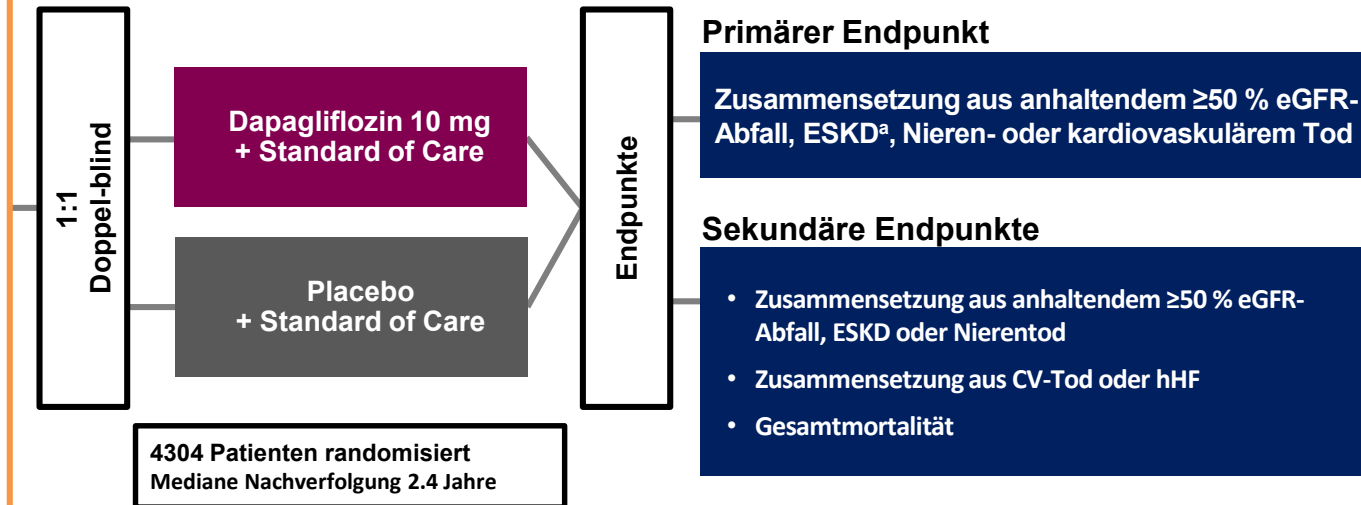
DAPA-CKD¹ – ein Landmark Trial

Einschlusskriterien

- ≥18 Jahre alt
- eGFR ≥25 bis ≤75 ml/min/1,73m²
- UACR ≥200 bis ≤5000 mg/g
- Stabile maximal verträgliche Dosis von ACEi/ARB für ≥4 Wochen
- Mit und ohne T2D

Key Exclusion Criteria

- T1D
- Polyzystische Nierenerkrankung, Lupusnephritis, ANCA-assoziierte Vaskulitis
- Immunsuppressive Therapie ≤6 Monate vor Studienaufnahme



Patienten Charakteristik in DAPA-CKD¹

Nierenfunktion	Dapagliflozin 10 mg (n=2.152)	Placebo (n=2.152)
Mittlere eGFR, ml/min/1.73m²	43,2	43,0
eGFR ≥60 mL/min/1.73m ² , %	10,9	10,2
eGFR 45 bis <60 mL/min/1.73m ² , %	30,0	31,7
eGFR 30 bis <45 mL/min/1.73m ² , %	45,5	42,7
eGFR <30 mL/min/1.73m ² , %	13,6	15,4
Medianes UACR, mg/g	965	934
UACR >1000 mg/g, %	48,7	47,9

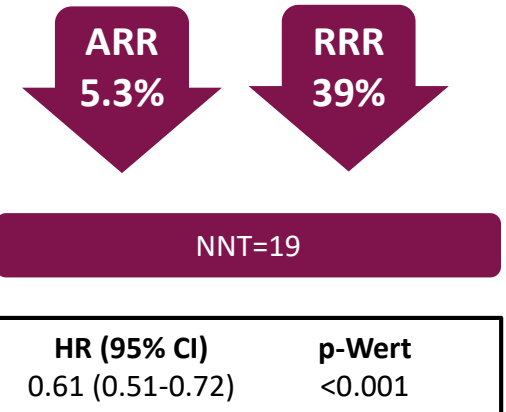
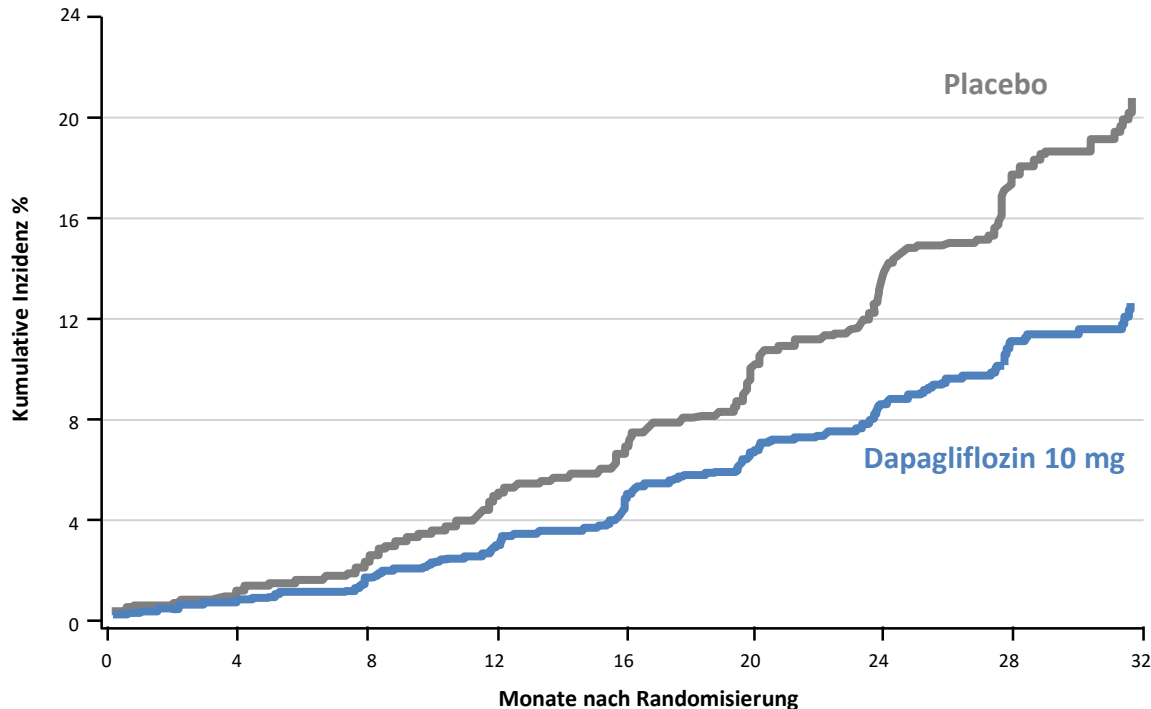
Komorbiditäten	Dapagliflozin 10 mg (n=2.152)	Placebo (n=2.152)
T2DM, %	67,6	67,4
Kardiovaskuläre Erkrankung, %	37,8	37,0
Herzinsuffizienz, %	10,9	10,8
Medikation zu Studienbeginn, %		
ACEi	31,3	31,6
ARB	67,1	66,3
Diuretika	43,1	44,3
Statin	64,8	65,0

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; UACR = Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin. ACEi = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker; T2DM = Typ 2 Diabetes mellitus.

1. Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 2020; 383:1436-46.

Primärer kombinierter Endpunkt^{1,a}

≥ 50% eGFR Abfall, ESKD, renaler oder CV Tod



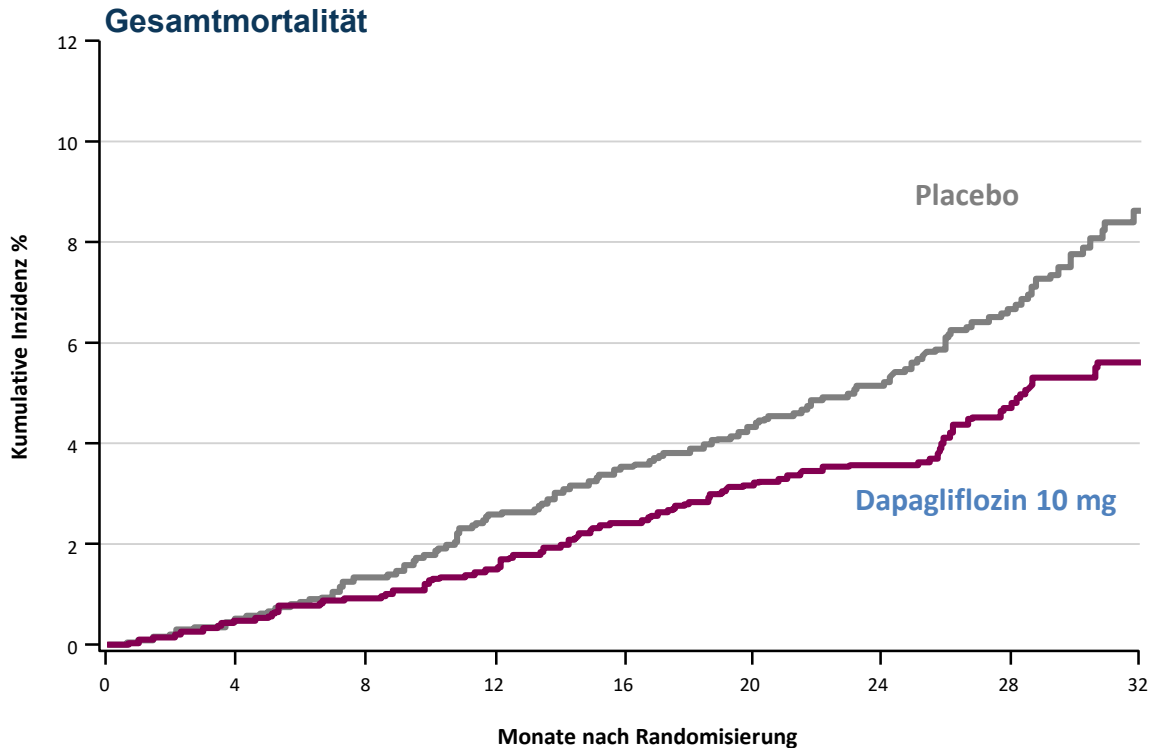
a: Kombiniertes Endpunkt aus ≥50% eGFR Abfall, ESKD, renaler oder CV Tod, ESKD definiert als die Notwendigkeit einer Erhaltungsdialyse (Peritoneal- oder Hämodialyse) für mindestens 28 Tage und einer Nierentransplantation oder einer anhaltenden eGFR <15mL/min/1,73m² für mindestens 28 Tage. Nierentod war definiert als Tod aufgrund von ESKD, wenn die Dialysebehandlung aus irgendeinem Grund vorenthalten wurde¹

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESKD = Niereninsuffizienz im Endstadium; CV = kardiovaskulär; ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion; HR = Hazard Ratio; NNT = number needed to treat; CI = Konfidenzintervall;

1. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446

Sekundärer Endpunkt¹

Signifikante Senkung der Gesamtmortalität



ARR
2.1%

RRR
31%

NNT=48

HR (95% CI)
0.69 (0.53-0.88)

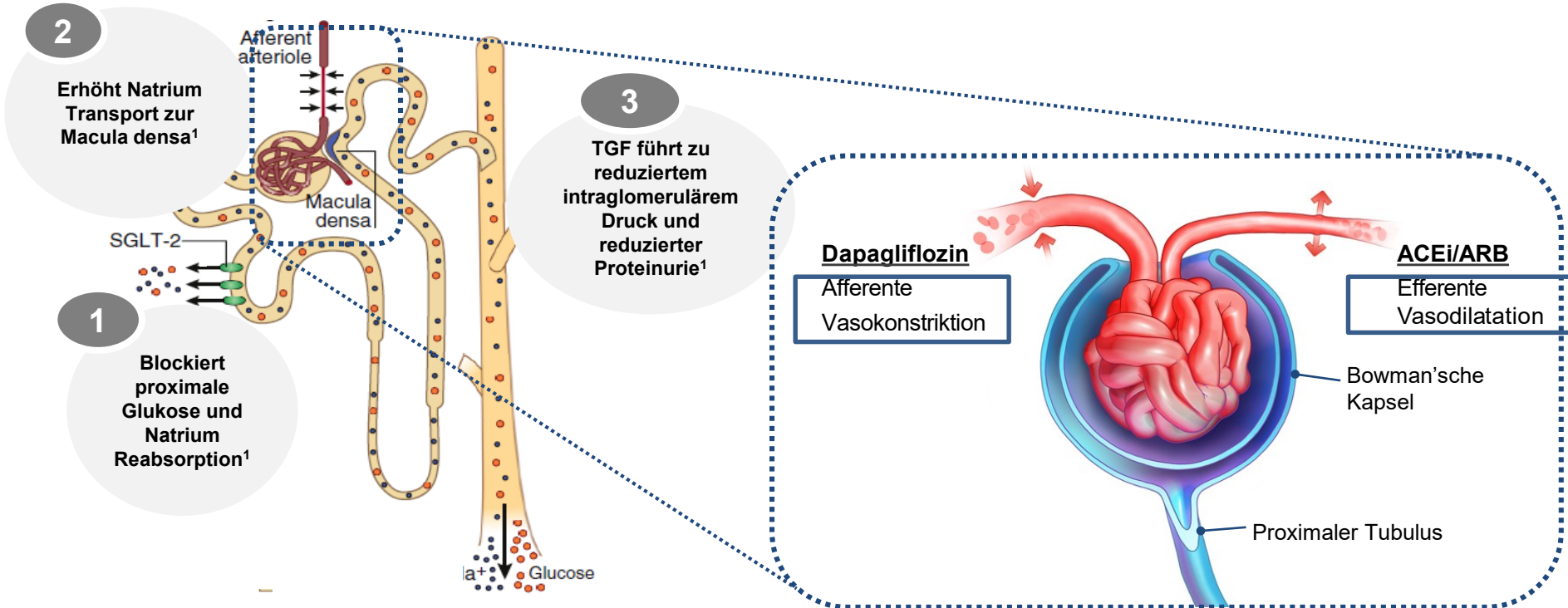
p-Wert
0.004

ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion; HR = Hazard Ratio; NNT = number needed to treat; CI = Konfidenzintervall;

1. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446

SGLT2- protektiver Effekt auf Glomeruli¹⁻⁴

Hypothese: Wirkmechanismus von SGLT2i bei CKD¹⁻⁴



a: ACE-Hemmer und ARBs sind die beiden wichtigsten RAAS-Hemmer, die in der klinischen Praxis häufig verwendet werden⁴

ACE(i) = Angiotensin-konvertierendes Enzym (Inhibitor); ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker; CKD = chronische Nierenerkrankung; RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; T2D = Typ-2-Diabetes; TGF = Tubuloglomerulärer Feedback

1 Heerspink HJL et al. *Kidney Int.* 2018 Jul;94(1):26-39. 2. Heerspink HJL, et al. *Circulation* 2016;134:752-772; 3. Cherney DZJ, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:582-593; 4. AstraZeneca AB. FORXIGA EU Summary of Product Characteristics 2021. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210805152483/anx_152483_en.pdf (Accessed August 2021); 4. Taliercio JJ, et al. *Cleve Clin J Med* 2020;88:59-63

Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors

Sarayut Lahnwong^{1,2}, Siriporn C. Chattipakorn^{1,3,4} and Nipon Chattipakorn^{1,4,5*}

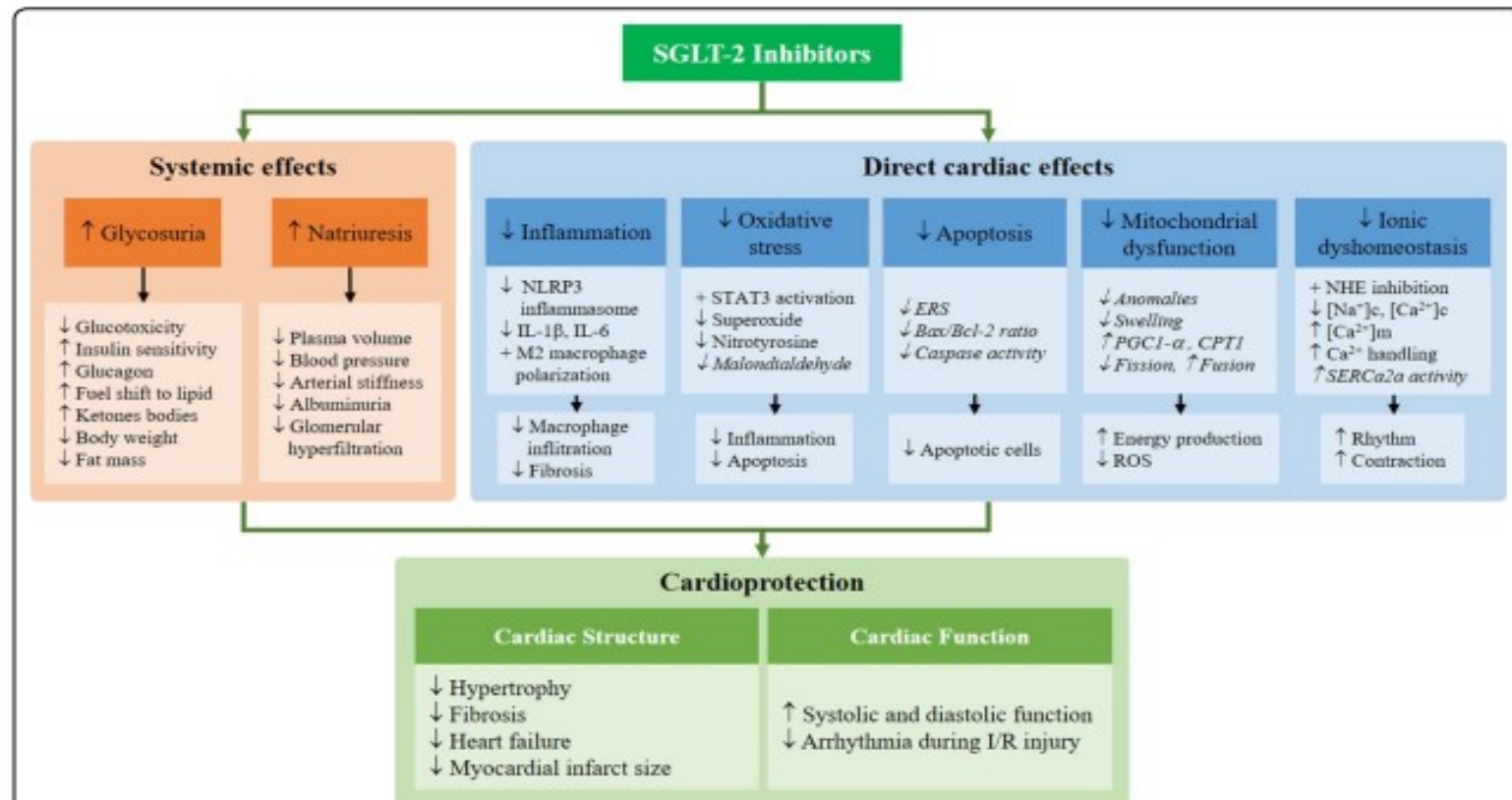


Fig. 1 Potential mechanisms responsible for cardioprotective effect of SGLT-2 Inhibitors. From current evidence from both in vitro or ex vivo experiments, SGLT-2 inhibitors have been demonstrated that they could have direct cardiac effects on inflammation [63], oxidative stress [65], and ionic dyshomeostasis [116]. Although the effects of SGLT-2 inhibitors on the attenuation of apoptosis and mitochondrial dysfunction could be direct cardiac effects [59, 62, 64], they have not been proved by either in vitro or ex vivo experiments. Italics indicate the mechanisms have not been proved by either in vitro or ex vivo experiments. SGLT-2 sodium–glucose co-transporter 2, NLRP3 nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3, IL interleukin, STAT3 signal transducer and activator of transcription 3, ERS endoplasmic reticulum stress, Bcl-2 B cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma-2, Bax Bcl-2-associated X, PGC1- α peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, CPT1 carnitine palmitoyltransferase 1, ROS reactive oxygen species, NHE Na⁺/H⁺ exchange, [Na⁺]_c cytoplasmic Na⁺ concentration, [Ca²⁺]_c cytoplasmic Ca²⁺ concentration, [Ca²⁺]_m mitochondrial Ca²⁺ concentration, SERCA2a sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, I/R ischemic/reperfusion

Supplement 1/23

wiener klinische wochenschrift

The Central European Journal of Medicine

Official Journal of the



Founded in 1888 in Vienna

Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis

Überarbeitete und erweiterte Fassung 2023

Gastherausgeber:

Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG)

Koordinator des Leitlinienausschusses und Präsident der ÖDG: Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

Erster Sekretär: OA Dr. Michael Resl



ÖDG Guideline Update 2023

Blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Lebensstilmodifizierende Therapie –

Anamnestisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für atherosklerotische-kardiovaskuläre Erkrankung, bekannte Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) oder chronische Nierenerkrankung – Kombination unabhängig vom HbA_{1c}

Nachgewiesene atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung

Hohes Risiko für eine atherosklerotisch-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

GLP-1-Analagon mit kardiovaskulärem Benefit

SGLT-2-Hemmer mit kardiovaskulärem Benefit

plus Metformin*

HbA_{1c} über dem Zielbereich

Medikament mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit

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

- Bei Neudiagnose sollte frühzeitig eine Kombinationstherapie begonnen werden.
- Transfer in ein Krankenhaus bzw. zu einem/einer Spezialist:in bei symptomatischer Hyperglykämie/metabolischer Dekompensation.

Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF, HFrEF)

SGLT-2-Hemmer mit nachgewiesenem Benefit in diesem Kollektiv

plus Metformin*

HbA_{1c} über dem Zielbereich

Medikament mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit

Gewichtsmanagement, körperliche Aktivität

Keine bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz oder chronische Niereninsuffizienz

Metformin als Basistherapie (wenn keine Kontraindikation)

Fokus Gewichtsmanagement/ Hypoglykämievermeidung

SGLT-2-Hemmer

oder

GLP-1-Analagon

HbA_{1c} über dem Zielbereich

GLP-1-Analagon – Tirzepatid

oder

SGLT-2-Hemmer

HbA_{1c} über dem Zielbereich

Therapieeskalation mit
DPP-4-Hemmer falls kein
GLP-1-Analagon
Basalinsulin
Pioglitazon
Sulfonylharnstoffe

Chronische Nierenerkrankung

Bevorzugt:

SGLT-2-Hemmer mit nachgewiesenem Benefit in diesem Kollektiv

plus Metformin*

Wenn SGLT-2-Hemmer nicht möglich:

GLP-1-Analagon mit kardiovaskulärem Benefit

HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction, HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction.

* Metformin ist neben SGLT-2-Hemmern/GLP-1-Analoga die erste Wahl und sollte bestmöglich bereits als initiale Kombinationstherapie gegeben werden.

SGLT 2 Hemmer und eGFR

Indik. DM T2:

Empagliflozin 10mg und 25 mg bis GFR 30ml/min möglich
ab GFR 45 ml/min Wirkverlust

Indik.HI : (HFrEF und HFpEF, CKD)

Empagliflozin 10mg bis GFR 20ml/min

Indik. DM T2, HI (HFrEF , HFpEF), CKD

Dapagliflozin 10mg

bis GFR 25ml/min

bei DM ab 45 ml/min Wirkverlust

Sick Day Pill !!!



Cave: Euglykämie diabetische Ketoazidose



Sehr alte Patienten(PH, Demenzzentwicklung.....)

Dehydratation/ Hypovolämieneigung

Insulinmangel !!



DKA



„Gesundheit kann man essen“

**Guidelines der österreichischen
Diabetesgesellschaft**

www.oedg.at>pdf>OEDG_Pocket_Guide